(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) **1-0032457**

(51)[7] **C07D 217/22**; C07D 217/12; A61K 31/472; A61K 31/4725

(13) **B**

(21) 1-2018-05236
(22) 27/04/2017
(86) PCT/US2017/029797 27/04/2017
(87) WO 2017/189823 02/11/2017
(30) 62/328,210 27/04/2016 US
(45) 25/07/2022 412
(43) 25/06/2019 375A
(73) SAMUMED, LLC (US)
9381 Judicial Drive, Suite 160, San Diego, California 92121, United States of America
(72) KC, Sunil Kumar (US); MITTAPALLI, Gopi Kumar (IN); HOFILENA, Brian Joseph (US); MARAKOVITS, Joseph Timothy (US); CHIRUTA, Chandramouli (IN); MAK, Chi Ching (US); CAO, Jianguo (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT ISOQUINOLIN-3-YL CARBOXAMIT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất isoquinolin để điều trị các bệnh và bệnh lý khác nhau. Cụ thể hơn là, sáng chế đề cập đến hợp chất isoquinolin hoặc hợp chất tương tự của chúng trong điều trị các rối loạn đặc trưng bởi việc hoạt hóa tín hiệu đường Wnt (ví dụ, ung thư, tăng sinh tế bào bất thường, tạo mạch, bệnh Alzheimer, bệnh phổi, viêm, bệnh tự miễn dịch và viêm xương-khớp), điều biến các giai đoạn tế bào được gây ra bởi tín hiệu đường Wnt, cũng như tình trạng/rối loạn/bệnh thần kinh liên kết với sự biểu hiện quá mức của DYRK1A.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chất ức chế của một hoặc nhiều protein trong đường Wnt, bao gồm chất ức chế của một hoặc nhiều protein Wnt, và chế phẩm chứa chúng. Cụ thể hơn là, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất isoquinolin hoặc muối hoặc chất tương tự của chúng, trong điều trị các rối loạn đặc trưng bởi sự hoạt hóa tạo tín hiệu đường Wnt (ví dụ, ung thư, tăng sinh tế bào bất thường, tạo mạch, bệnh Alzheimer, bệnh phổi, viêm, bệnh tự miễn dịch rối loạn xơ hóa, các thiếu sót sụn (thuộc sụn), và viêm xương-khớp), sự điều biến các hoạt động tế bào trung gian bởi tạo tín hiệu đường Wnt, cũng như các bệnh di truyền và tình trạng/rối loạn/bệnh thần kinh do đột biến hoặc rối loạn điều tiết của đường Wnt và/hoặc của một hoặc nhiều thành phần tạo tín hiệu Wnt. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều trị các tình trạng bệnh liên quan đến Wnt, cũng như tình trạng/rối loạn/bệnh thần kinh liên kết với sự biểu hiện quá mức của DYRK1A.

Tình trạng kỹ thuật được đề cập

Họ yếu tố tăng trưởng Wnt bao gồm hơn 10 gen được xác định ở chuột và ít nhất 19 gen được xác định ở người. Các thành viên của họ Wnt của các phân tử tạo tín hiệu trung gian nhiều quá trình mẫu phạm vi ngắn và dài trong sự phát triển của động vật không xương sống và động vật có xương sống. Đường tạo tín hiệu Wnt đã được biết đến với vai trò trong sự tương tác cảm ứng điều khiển sự sinh trưởng và biệt hóa, và nó cũng đóng vai trò quan trọng trong duy trì sự cân bằng nội môi của tính toàn vẹn mô sau phôi. Wnt ổn định hóa xytoplasm β-catenin, kích thích sự biểu hiện của gen bao gồm c-myc, c jun, fra-l, và xyclin Dl. Ngoài ra, mất điều khiển của tạo tín hiệu Wnt có thể gây ra thiếu sót trong phát triển và được bao hàm trong sự phát sinh một số bệnh ung thư ở người. Đường Wnt cũng được bao hàm trong việc duy trì các tế bào gốc hoặc nguyên bản trong danh sách sinh trưởng của mô người lớn bao gồm da, máu, ruột, tuyến tiền liệt, cơ, và hệ thần kinh.

Kinaza được điều chỉnh bởi quá trình phosphoryl hóa tyrosin đặc hiệu kép 1A là enzym ở người được mã hóa bởi gen DYRK1A. DYRK1A là thành viên của họ

kinaza được điều khiển bởi quá trình phosphoryl hóa tyrosin đặc hiệu kép (DYRK). DYRK1A chứa trình tự tín hiệu nhắm đích nhân, miền kinaza protein, gốc khóa kéo leuxin, và đoạn lặp 13 histidin liên tiếp bảo thủ cao. Nó xúc tác sự phosphoryl tự động trên các gốc serin/threonin và tyrosin. Nó cũng đóng vai trò thiết yếu trong đường tạo tín hiệu điều hòa sự tăng sinh tế bào và có thể liên quan trong sự phát triển não. DYRK1A được định vị trong vùng quyết định hội chứng Down của nhiễm sắc thể 21, và được coi là gen ứng viên để nghiên cứu các thiếu sót kết hợp với hội chứng Down. DYRK1Acũng được biểu hiện ở các tế bào thần kinh não người lớn, chỉ ra rằng DYRK1A có thể đóng vai trò trong hệ thống thần kinh trung ương trưởng thành. Do đó, một số dòng của điểm bằng chứng chỉ ra một số chức năng xi náp của DYRK1A. Ví dụ, được phát hiện rằng DYRK1A phosphoryl hóa và điều biến sự tương tác của một số thành phần của cơ cấu phức hợp protein màng vỏ trong (Dynamin 1, Amphiphysin, và Synaptojanin), gợi ra vai trò trong tái tạo túi xi náp. Ngoài ra, polymorphism (SNP) trong DYRK1A được phát hiện là được kết hợp với sự sao chép HIV-1 trong các đại thực bào có nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân, cũng như với tiến trình thành AIDS trong hai tập hợp các cá nhân bị nhiễm HIV-1 độc lập.

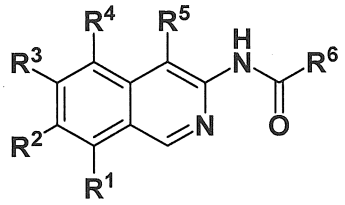
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến phương pháp và chất, liên quan đến việc cho tiếp xúc tế bào với tác nhân, như hợp chất isoquinolin, với lượng thích hợp để kháng lại hoạt tính Wnt, ví dụ, để đảo ngược hoặc kiểm soát trạng thái sinh trưởng khác thường hoặc hiệu chỉnh rối loạn di truyền do đột biến trong thành phần tín hiệu Wnt.

Sáng chế đề cập đến phương pháp và chất, liên quan đến việc cho tiếp xúc tế bào với tác nhân, như hợp chất isoquinolin, với lượng thích hợp để kháng lại hoạt tính DYRK1A, ví dụ, i) để bình thường hóa sự phát triển não trước khi sinh và sau khi sinh sớm; ii) để cải thiện chức năng nhận thức ở tuổi thiếu niên và tuổi trưởng thành; và/hoặc iii) làm giảm thoái hóa thần kinh loại Alzheimer.

Một vài phương án bộc lộ ở đây bao gồm Wnt và/hoặc chất ức chế DYRK1A chứa lõi isoquinolin. Các phương án khác được bộc lộ trong phần mô tả bao gồm dược phẩm và phương pháp điều trị sử dụng các hợp chất này.

Một phương án bộc lộ trong phần mô tả này bao gồm hợp chất có cấu trúc công thức I:



I

cũng như tiền dược chất và muối dược dụng của nó.

Theo một vài phương án có công thức (I):

R^1, R^2, R^4, và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogenua, –(C_{1-3} haloalkyl) không được thế, và –(C_{1-3} alkyl) không được thế;

R^3 là heteroaryl có 5 cạnh được thế tùy ý bằng 1-4 R^{45};

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{36}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{37}, –(C_{1-4} alkylen)N(R^{46})(R^{47}), và –CF(C_{1-9} alkyl)$_2$; trong đó mỗi alkyl của –CF(C_{1-9} alkyl)$_2$ độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu phần bản mô tả này;

mỗi R^{36} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{43}, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{37} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{43}, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –

(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{38} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –CN, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{39} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –CN, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{40} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –CN, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{41} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, và –CN;

mỗi R^{42} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{43} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –CN, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{44} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, và –CN;

mỗi R^{45} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

ngoài ra, hai R^{45} kề cận cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

R^{46} được gắn với nitơ và được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

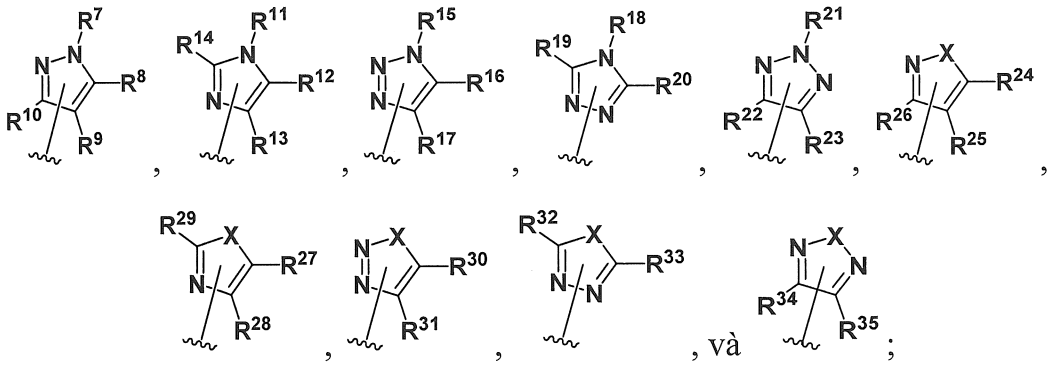
R^{47} được gắn với nitơ và được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi p độc lập là 0 hoặc 1.

Theo phương án khác có công thức (I):

R^1, R^2, R^4, và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogenua, –(C_{1-3} haloalkyl) không được thế, và –(C_{1-3} alkyl) không được thế;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó mỗi R^7-R^{35} độc lập là phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này hoặc liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin; trong đó chỉ một R^7-R^{10} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{11}-R^{14} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{15}-R^{17} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{18}-R^{20} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{21}-R^{23} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{24}-R^{26} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{27}-R^{29} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{30}-R^{31} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{32}-R^{33} (khi có mặt) là liên kết, và chỉ một R^{34}-R^{35} (khi có mặt) là liên kết; đối với mục đích làm rõ, một nguyên tử nitơ bất kỳ trong số các nguyên tử nitơ gắn với R^7, R^{11}, R^{15}, R^{18}, hoặc R^{21} có thể đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin; cũng như, một nguyên tử cacbon bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon gắn với R^8, R^9, R^{10}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{16}, R^{17}, R^{19}, R^{20}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, hoặc R^{35} có thể đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin; do đó

khi nguyên tử nitơ được gắn với R^7 đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^7 là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^8 đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^8 là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^9 đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^9 là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{10} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{10} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử nitơ được gắn với R^{11} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{11} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{12} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{12} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{13} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{13} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{14} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{14} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử nitơ được gắn với R^{15} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{15} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{16} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{16} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{17} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{17} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử nitơ được gắn với R^{18} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{18} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{19} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{19} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{20} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{20} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử nitơ được gắn với R^{21} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{21} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{22} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{22} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{23} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{23} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{24} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{24} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{25} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{25} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{26} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{26} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{27} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{27} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{28} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{28} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{29} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{29} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{30} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{30} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{31} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{31} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{32} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{32} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{33} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{33} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{34} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{34} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{35} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{35} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm $-(C_{1-4}\text{ alkylen})_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{36}, $-(C_{1-4}\text{ alkylen})_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{37}, $-(C_{1-4}\text{ alkylen})N(R^{46})(R^{47})$, và $-CF(C_{1-9}\text{ alkyl})_2$; trong đó mỗi alkyl của $-CF(C_{1-9}\text{ alkyl})_2$ độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua; trong đó mỗi $-(C_{1-4}\text{ alkylen})$ độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, $-(C_{1-9}\text{ alkyl})$ không được thế, $-(C_{2-9}\text{ alkenyl})$ không được thế, $-(C_{2-9}\text{ alkynyl})$ không được thế, $-(C_{1-9}\text{ haloalkyl})$ không

được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

R^8, R^9, và R^{10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

ngoài ra, một R^7 và R^8, R^8 và R^9, hoặc R^9 và R^{10} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

R^{11} được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

R^{12}, R^{13}, và R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

ngoài ra, một R^{11} và R^{12}, R^{12} và R^{13}, hoặc R^{14} và R^{11} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

R^{15} được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl

được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

R^{16} và R^{17} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

ngoài ra, một R^{15} và R^{16} hoặc R^{16} và R^{17} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

R^{18} được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

R^{19} và R^{20} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

ngoài ra, một R^{18} và R^{19} hoặc R^{18} và R^{20} cùng với nhau tạo thành heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40};

R^{21} được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

R^{22} và R^{23} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

ngoài ra, R^{22} và R^{23} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

R^{24}, R^{25}, và R^{26} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

ngoài ra, một R^{24} và R^{25} hoặc R^{25} và R^{26} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

R^{27}, R^{28}, và R^{29} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

ngoài ra, R^{27} và R^{28} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

R^{30} và R^{31} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10

R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

ngoài ra, R^{30} và R^{31} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

R^{32} và R^{33} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

R^{34} và R^{35} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

ngoài ra, R^{34} và R^{35} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

mỗi R^{36} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{43}, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{37} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng

1-10 R^{43}, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{38} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –CN, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{39} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –CN, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{40} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –CN, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{41} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, và –CN;

mỗi R^{42} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{43} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –CN, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong

đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{44} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, và –CN;

R^{46} được gắn với nitơ và được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

R^{47} được gắn với nitơ và được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

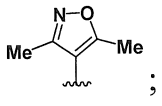
mỗi X là O hoặc S; và

mỗi p độc lập là 0 hoặc 1.

Theo phương án khác có công thức (I):

R^1, R^2, R^4, và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogenua, –(C_{1-3} haloalkyl) không được thế, và –(C_{1-3} alkyl) không được thế;

R^3 là heteroaryl có 5 cạnh được thế tùy ý bằng 1-4 R^{45};

với điều kiện là R^3 không phải là 

;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{36}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{37}, –(C_{1-4} alkylen)N(R^{46})(R^{47}), –N(R^{48})(R^{49}), –CF(C_{1-9} alkyl)$_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$O(C_{3-9} alkyl), và –(C_{2-9} alkynyl) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua; trong đó mỗi alkyl của –CF(C_{1-9} alkyl)$_2$ độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua; trong đó mỗi –

(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

với điều kiện là R^6 không phải là –(CH_2)tetrahydropyranyl không được thế;

mỗi R^{36} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$$OR^{42}$, –($C_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{43}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}, –C(=O)(R^{50}), –(C_{1-4} alkylen)C(=O)OR^{51}, –(C_{1-4} alkylen)aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua, và –SO_2(R^{52}); trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

ngoài ra, hai R^{36} được gắn với cùng nguyên tử cacbon có thể cùng là =O để tạo thành nhóm cacbonyl;

mỗi R^{37} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$$OR^{42}$, –N($R^{53}$)$_2$, –C(=O)($R^{50}$), –C(=O)$OR^{51}$, –($C_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{43}, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{38} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –CN, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{39} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –CN, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{40} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –CN, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{41} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, và –CN;

mỗi R^{42} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{43} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –CN, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{44} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, và –CN;

mỗi R^{45} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –N(R^{53})$_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

ngoài ra, hai R^{45} kề cận cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

R^{46} được gắn với nitơ và được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

R^{47} được gắn với nitơ và được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

R^{48} được gắn với nitơ và được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, và –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế;

R^{49} được gắn với nitơ và được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và —(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

R^{50} được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{3-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc một hoặc nhiều –(C_{1-5} alkyl) không được thế; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

R^{51} được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc

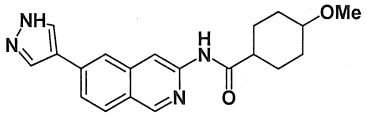
–(C_{1-5} alkyl) không được thế, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc một hoặc nhiều –(C_{1-5} alkyl) không được thế; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

R^{52} được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc một hoặc nhiều –(C_{1-5} alkyl) không được thế; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{53} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, và –(C_{2-5} alkynyl) không được thế;

mỗi p độc lập là 0 hoặc 1; và

với điều kiện là công thức I không phải là cấu trúc được chọn từ nhóm bao gồm:

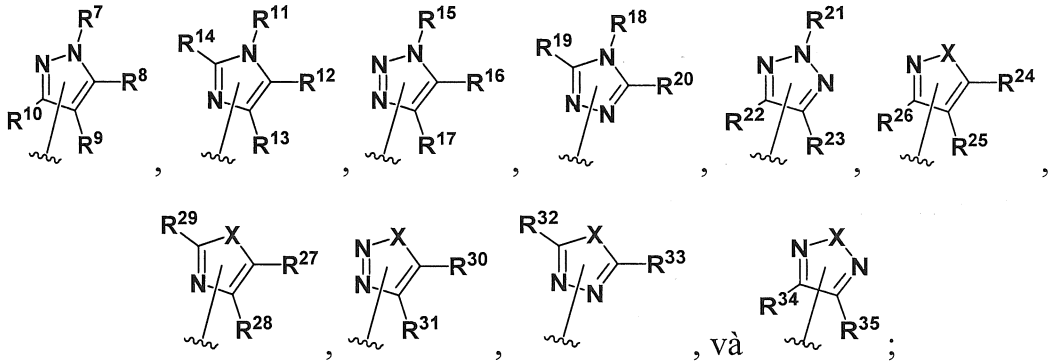


.

Theo phương án khác có công thức (I):

R^1, R^2, R^4, và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogenua, –(C_{1-3} haloalkyl) không được thế, và –(C_{1-3} alkyl) không được thế;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó mỗi R^7-R^{35} độc lập là phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này hoặc liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin; trong đó chỉ một R^7-R^{10} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{11}-R^{14} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{15}-R^{17} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{18}-R^{20} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{21}-R^{23} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{24}-R^{26} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{27}-R^{29} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{30}-R^{31} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{32}-R^{33} (khi có mặt) là liên kết, và chỉ một R^{34}-R^{35} (khi có mặt) là liên kết; đối với mục đích làm rõ, một nguyên tử nitơ bất kỳ trong số các nguyên tử nitơ gắn với R^7, R^{11}, R^{15}, R^{18}, hoặc R^{21} có thể đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin; cũng như, một nguyên tử cacbon bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon gắn với R^8, R^9, R^{10}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{16}, R^{17}, R^{19}, R^{20}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, hoặc R^{35} có thể đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin; do đó

khi nguyên tử nitơ được gắn với R^7 đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^7 là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^8 đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^8 là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^9 đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^9 là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{10} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{10} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử nitơ được gắn với R^{11} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{11} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{12} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{12} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{13} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{13} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{14} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{14} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử nitơ được gắn với R^{15} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{15} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{16} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{16} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{17} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{17} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử nitơ được gắn với R^{18} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{18} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{19} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{19} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{20} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{20} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử nitơ được gắn với R^{21} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{21} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{22} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{22} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{23} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{23} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{24} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{24} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{25} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{25} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{26} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{26} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{27} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{27} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{28} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{28} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{29} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{29} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{30} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{30} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{31} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{31} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{32} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{32} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{33} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{33} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{34} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{34} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{35} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{35} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{36}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{37}, –(C_{1-4} alkylen)N(R^{46})(R^{47}), –N(R^{48})(R^{49}), –CF(C_{1-9} alkyl)$_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$O(C_{3-9} alkyl), và –(C_{2-9} alkynyl) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua; trong đó mỗi alkyl của –CF(C_{1-9} alkyl)$_2$ độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

với điều kiện là R^6 không phải là –(CH_2)tetrahydropyranyl không được thế;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

R^8, R^9, và R^{10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$$OR^{42}$, –($C_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

ngoài ra, một R^7 và R^8, R^8 và R^9, hoặc R^9 và R^{10} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

R^{11} được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

R^{12}, R^{13}, và R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$$OR^{42}$, –($C_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

ngoài ra, một R^{11} và R^{12}, R^{12} và R^{13}, hoặc R^{14} và R^{11} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

R^{15} được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

R^{16} và R^{17} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$$OR^{42}$, –($C_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

ngoài ra, một R^{15} và R^{16} hoặc R^{16} và R^{17} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

R^{18} được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

R^{19} và R^{20} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$$OR^{42}$, –($C_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

ngoài ra, một R^{18} và R^{19} hoặc R^{18} và R^{20} cùng với nhau tạo thành a heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40};

R^{21} được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

R^{22} và R^{23} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_pOR^{42}$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

ngoài ra, R^{22} và R^{23} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

R^{24}, R^{25}, và R^{26} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_pOR^{42}$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

với điều kiện là khi R^{25} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin, R^{24} và R^{26} không phải là metyl;

ngoài ra, một R^{24} và R^{25} hoặc R^{25} và R^{26} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

R^{27}, R^{28}, và R^{29} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_pOR^{42}$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

ngoài ra, R^{27} và R^{28} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

R^{30} và R^{31} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_pOR^{42}$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

ngoài ra, R^{30} và R^{31} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

R^{32} và R^{33} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_pOR^{42}$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

R^{34} và R^{35} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_pOR^{42}$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

ngoài ra, R^{34} và R^{35} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

mỗi R^{36} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_pOR^{42}$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{43}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}, –C(=O)(R^{50}), –(C_{1-4} alkylen)C(=O)OR^{51}, –(C_{1-4} alkylen)aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua, và –$SO_2(R^{52})$;

trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

ngoài ra, hai R^{36} được gắn với cùng nguyên tử cacbon có thể cùng là =O để tạo thành nhóm cacbonyl;

mỗi R^{37} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$OR^{42}, –N(R^{53})$_2$, –C(=O)(R^{50}), –C(=O)OR^{51}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{43}, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{38} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –CN, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{39} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –CN, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{40} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –CN, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{41} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, và –CN;

mỗi R^{42} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được

thế, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{43} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –CN, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{44} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, và –CN;

R^{46} được gắn với nitơ và được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

R^{47} được gắn với nitơ và được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

R^{48} được gắn với nitơ và được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, và –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế;

R^{49} được gắn với nitơ và được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và —(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

R^{50} được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{3-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc một hoặc nhiều –(C_{1-5} alkyl) không được thế; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

R^{51} được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc một hoặc nhiều –(C_{1-5} alkyl) không được thế; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

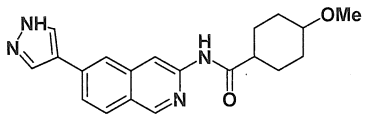
R^{52} được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc một hoặc nhiều –(C_{1-5} alkyl) không được thế; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này;

mỗi R^{53} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, và –(C_{2-5} alkynyl) không được thế;

mỗi X là O hoặc S; và

mỗi p độc lập là 0 hoặc 1; và

với điều kiện là công thức I không phải là cấu trúc được chọn từ nhóm bao gồm:



Một vài phương án bao gồm chất đồng phân lập thể và muối dược dụng của hợp chất có công thức (I). Một vài phương án bao gồm muối dược dụng của hợp chất có công thức (I).

Một vài phương án bao gồm tiền dược chất của hợp chất có công thức (I).

Một vài phương án theo sáng chế bao gồm dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược dược dụng.

Các phương án khác trong phần mô tả bao gồm phương pháp ức chế một hoặc nhiều phần của đường Wnt, bao gồm một hoặc nhiều protein Wnt bằng cách dùng cho bệnh nhân bị ảnh hưởng bởi rối loạn hoặc bệnh trong đó tạo tín hiệu Wnt bất thường bị ẩn đi, như ung thư và các bệnh khác kết hợp với tạo mạch bất thường, tăng sinh tế bào, chu kỳ tế bào và đột biến trong các thành phần tín hiệu Wnt, hợp chất theo công thức (I). Do đó, hợp chất và chế phẩm đề cập ở đây có thể được sử dụng để điều trị ung thư, để làm giảm hoặc ức chế tạo mạch, để làm giảm hoặc ức chế tăng sinh tế bào và hiệu chỉnh rối loạn gen do đột biến trong thành phần tín hiệu Wnt.

Các phương án khác trong phần mô tả bao gồm phương pháp ức chế DYRK1A bằng cách dùng cho bệnh nhân bị ảnh hưởng bởi rối loạn hoặc bệnh trong đó sự biểu hiện quá mức DYRK1A được chỉ ra, như bệnh Alzheimer, xơ cứng teo cơ một bên, hội chứng Down, sa sút trí tuệ trán-thái dương kèm hội hứng Parkinson-17 (FTDP-17), sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh Parkinson, bệnh Pick, và bệnh bổ sung với thoái hóa thần kinh được thể hiện rõ ràng như tự kỷ, sa sút trí tuệ, động kinh, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng rải rác; các bệnh và rối loạn liên quan tới tổn thương não mắc phải như tổn thương não mạn tính, chấn thương sọ não, u và đột quỵ.

Các ví dụ không giới hạn về các bệnh mà có thể được điều trị bằng hợp chất và chế phẩm được đề cập ở đây bao gồm một loạt các bệnh ung thư, bệnh võng mạc đái tháo đường, xơ hóa phổi, viêm đa khớp dạng thấp, nhiễm khuẩn, viêm đốt sống dạng thấp, vảy nến, cứng bì, lây nhiễm nấm và virut, loạn sản sụn xương, bệnh Alzheimer, bệnh phổi, gãy xương/loãng xương (cổ tay, cột sống, vai và hông), khuyết sụn khớp

(sụn), bệnh thoái hóa đĩa đệm (hoặc đĩa đệm bị thoái hóa), bệnh polip coli, hội chứng loãng xương-u thần kinh đệm giả, bệnh võng mạc xuất tiết có tính gia đình, tạo mạch võng mạc, bệnh mạch vành chớm phát, hội chứng thiếu chi, thoái hóa và gây nam hóa ống Müllerian, hội chứng SERKAL, đái tháo đường típ 2, hội chứng Fuhrmann, hội chứng Quái thai ngắn chi Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel phocomelia, bệnh loạn sản răng - móng - da, béo phì, dị dàng tách bàn chân/bàn tay, hội chứng sao chép đuôi, thiếu răng, u Wilms, loạn sản bộ xương, bệnh giảm sản da tụ, tật thiếu móng thể lặn của nhiễm sắc thể thường, khuyết ống thần kinh, hội chứng thiếu máu Cooley dạng alpha, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng ICF, hội chứng Angelman, hội chứng Prader-Willi, hội chứng Beckwith-Wiedemann, bệnh Norrie, và hội chứng Rett.

Một vài phương án theo sáng chế bao gồm phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I).

Được hiểu rằng cả phần mô tả chung trên đây và phần mô tả chi tiết sau đây chỉ là ví dụ và giải thích và không làm giới hạn sáng chế, như được bảo hộ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến chế phẩm và phương pháp ức chế một hoặc nhiều phần của đường Wnt, bao gồm một hoặc nhiều protein Wnt. Các chất ức chế Wnt khác và phương pháp sử dụng chất ức chế này được bộc lộ trong đơn Mỹ số 13/614,296; 14/019,229; và 14/664,517, các tài liệu được kết hợp để tham khảo toàn bộ chúng.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm và phương pháp ức chế DYRK1A. Các chất ức chế DYRK1A khác và phương pháp sử dụng chất ức chế này được bộc lộ trong đơn Mỹ số 14/664,517, các tài liệu được kết hợp để tham khảo toàn bộ chúng.

Một vài phương án được đề cập ở đây đề xuất phương pháp điều trị bệnh bao, nhưng không giới hạn ở, bệnh thần kinh hoặc rối loạn, ung thư, viêm mạn tính, bệnh võng mạc đái tháo đường, xơ hóa phổi, viêm đa khớp dạng thấp, nhiễm khuẩn, viêm đốt sống dạng thấp, vảy nến, cứng bì, lây nhiễm nấm và virut, bệnh xương và sụn, bệnh phổi, viêm xương-khớp, khuyết sụn khớp (sụn), bệnh thoái hóa đĩa đệm (hoặc đĩa đệm bị thoái hóa), bệnh polip coli, mật độ xương và thiếu sót mạch trong mắt (hội chứng loãng xương-u thần kinh đệm giả, OPPG), bệnh võng mạc xuất tiết có tính gia đình, tạo mạch võng mạc, bệnh mạch vành chớm phát, nhiễm sắc thể lặn, thoái hóa và gây nam

hóa ống Müllerian, hội chứng SERKAL, bệnh đái tháo đường típ II, hội chứng Fuhrmann, hội chứng quái thai ngắn chi Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel phocomelia, bệnh loạn sản răng - móng - da, béo phì, dị dàng tách bàn chân/bàn tay, sao chép đuôi, thiếu răng, u Wilms, loạn sản bộ xương, bệnh giảm sản da tụ, tật thiếu móng thể lặn của nhiễm sắc thể thường, khuyết ống thần kinh, hội chứng thiếu máu Cooley dạng alpha, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng ICF, hội chứng Angelman, hội chứng Prader-Willi, hội chứng Beckwith-Wiedemann, bệnh Norrie, và hội chứng Rett.

Theo một vài phương án, các ví dụ không giới hạn về bệnh xương và sụn mà có thể được điều trị bằng hợp chất và chế phẩm được đề cập ở đây bao gồm lồi xương (gai xương), dính liền sớm khớp sọ, loạn sản xơ hóa xương, loạn sản xơ, u tế bào khổng lồ của xương, rách sụn viền hông, rách sụn chêm, viêm xương-khớp, khuyết sụn khớp (sụn), bệnh thoái hóa đĩa đệm (hoặc đĩa đệm bị thoái hóa), viêm xương sụn bóc tách, u xương-sụn (u xương), xương hóa đá, viêm đa sụn tái diễn, và gãy Salter-Harris.

Theo một vài phương án, các ví dụ không giới hạn về bệnh hoặc rối loạn thần kinh kết hợp với protein tau, dạng tinh bột hoặc bệnh lý alpha-synuclein mà có thể được điều trị bằng hợp chất và chế phẩm được đề cập ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh Alzheimer, xơ cứng teo cơ một bên, hội chứng Down, Sa sút trí tuệ trán-thái dương kèm hội chứng Parkinson-17 (FTDP-17), sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh Parkinson, bệnh Pick, và bệnh bổ sung với thoái hóa thần kinh được thể hiện rõ ràng như tự kỷ, sa sút trí tuệ, động kinh, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng rải rác; các bệnh và rối loạn liên quan tới tổn thương não mắc phải như tổn thương não mạn tính, chấn thương sọ não, u, và đột quỵ.

Theo một vài phương án, các ví dụ không giới hạn về các bệnh trong đó viêm mạn tính có liên quan mà có thể được điều trị bằng hợp chất và chế phẩm được đề cập ở đây bao gồm rối loạn mắt, đau khớp, viêm khớp (dạng thấp khớp, xương, bệnh gút vảy nến), ung thư (kết tràng, vú, phổi, tuyến tụy, và các bệnh ung thư khác), rối loạn dạ dày-ruột non (viêm loét kết tràng và bệnh viêm ruột), rối loạn phổi (bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và hen), dị ứng, rối loạn da (viêm da dị ứng và vảy nến), bệnh đái tháo đường, viêm tụy, viêm gân, viêm gan, bệnh tim, viêm cơ tim, đột quỵ, luput, và rối loạn thần kinh như bệnh xơ cứng rải rác, bệnh Parkinson và sa sút trí tuệ bao gồm bệnh Alzheimer.

Theo một vài phương án, các ví dụ không giới hạn về bệnh ung thư mà có thể được điều trị bằng hợp chất và chế phẩm được đề cập ở đây bao gồm ung thư kết tràng, buồng trứng, tụy, vú, gan, tuyến tiền liệt, và thuộc huyết.

Theo một vài phương án, dược phẩm được đề cập là hữu ích để điều trị bệnh ở động vật, ví dụ, động vật có vú, gây ra bởi quá trình hoạt hóa bệnh lý hoặc đột biến của đường Wnt hoặc sự biểu hiện quá mức DYRK1A. Chế phẩm bao gồm chất mang dược dụng và hợp chất như được mô tả ở đây.

Định nghĩa

Trừ khi được định nghĩa khác, toàn bộ các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có cùng ý nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế. Toàn bộ các patent, đơn, đơn đã công bố, và các công bố khác được kết hợp ở đây để tham khảo toàn bộ chúng. Trong trường hợp có nhiều định nghĩa cho một thuật ngữ ở đây, thì các định nghĩa trong phần này chiếm ưu thế trừ khi được chỉ định khác.

Như được sử dụng trong phần mô tả này, “alkyl” dùng để chỉ nhóm hóa học mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ chứa cacbon và hyđro, như metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, sec-pentyl và neo-pentyl. Nhóm alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Theo một vài phương án, nhóm alkyl bao gồm 1 đến 9 nguyên tử cacbon (ví dụ, 1 đến 6 nguyên tử cacbon, 1 đến 4 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 2 nguyên tử cacbon).

Như được sử dụng trong phần mô tả này, "alkenyl" dùng để chỉ nhóm hóa học mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ chứa cacbon và hyđro và chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon, như etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, và tương tự. Theo các phương án khác nhau, nhóm alkenyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Tiêu biểu là, nhóm alkenyl bao gồm 2 đến 9 nguyên tử cacbon (ví dụ, 2 đến 6 nguyên tử cacbon, 2 đến 4 nguyên tử cacbon, hoặc 2 nguyên tử cacbon).

Như được sử dụng trong phần mô tả này, “alkynyl” dùng để chỉ nhóm hóa học mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ chứa cacbon và hyđro và chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon, như ethynyl, 1-propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, và tương tự. Theo các

phương án khác nhau, nhóm alkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Tiêu biểu là, nhóm alkynyl bao gồm 2 đến 9 nguyên tử cacbon (ví dụ, 2 đến 6 nguyên tử cacbon, 2 đến 4 nguyên tử cacbon, hoặc 2 nguyên tử cacbon).

Như được sử dụng trong phần mô tả này, "alkylen" nhóm hóa học mạch thẳng hoặc mạch nhánh hóa trị hai chỉ chứa cacbon và hyđro, như metylen, etylen, n-propylen, iso-propylen, n-butylen, iso-butylen, sec-butylen, tert-butylen, n-pentylen, iso-pentylen, sec-pentylen và neo-pentylen. Nhóm alkylen có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Theo một vài phương án, nhóm alkylen bao gồm 1 đến 9 nguyên tử cacbon (ví dụ, 1 đến 6 nguyên tử cacbon, 1 đến 4 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 2 nguyên tử cacbon).

Như được sử dụng trong phần mô tả này, "alkenylen" nhóm hóa học mạch thẳng hoặc mạch nhánh hóa trị hai chỉ chứa cacbon và hyđro và chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon, như etenylen, 1-propenylen, 2-propenylen, 2-metyl-1-propenylen, 1-butenylen, 2-butenylen, và tương tự. Theo các phương án khác nhau, nhóm alkenylen có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Tiêu biểu là, nhóm alkenylen bao gồm 2 đến 9 nguyên tử cacbon (ví dụ, 2 đến 6 nguyên tử cacbon, 2 đến 4 nguyên tử cacbon, hoặc 2 nguyên tử cacbon).

Như được sử dụng trong phần mô tả này, "alkynylen" nhóm hóa học mạch thẳng hoặc mạch nhánh hóa trị hai chỉ chứa cacbon và hyđro và chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon, như etynylen, 1-propynylen, 1-butynylen, 2-butynylen, và tương tự. Theo các phương án khác nhau, nhóm alkynylen có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Tiêu biểu là, nhóm alkynylen bao gồm 2 đến 9 nguyên tử cacbon (ví dụ, 2 đến 6 nguyên tử cacbon, 2 đến 4 nguyên tử cacbon, hoặc 2 nguyên tử cacbon).

Như được sử dụng trong phần mô tả này, "alkoxy" dùng để chỉ nhóm alkyl-O— trong đó nhóm alkyl như được mô tả ở đây. Ví dụ minh họa về nhóm alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, s-butoxy, t-butoxy, pentoxy, hexoxy và heptoxy, và chất đồng phân vị trí thẳng hoặc có nhánh của nó.

Như được sử dụng trong phần mô tả này, "haloalkoxy" dùng để chỉ nhóm haloalkyl-O— trong đó nhóm haloalkyl như được mô tả ở đây. Ví dụ minh họa về nhóm

haloalkoxy bao gồm flometoxy, diflometoxy, triflometoxy, và chất đồng phân vị trí thẳng hoặc có nhánh của nó.

Như được sử dụng trong phần mô tả này, "carboxyclyl" dùng để chỉ hệ vòng có vòng chỉ chứa nguyên tử cacbon trong trục chính hệ vòng, như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và xyclohexenyl. Carboxyclyl có thể bao gồm nhiều vòng được ngưng tụ. Carboxyclyl có thể có bất kỳ mức độ no miễn là không có vòng nào trong hệ vòng là vòng thơm. Nhóm carboxyclyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Theo một vài phương án, nhóm carboxyclyl bao gồm 3 đến 10 nguyên tử cacbon, ví dụ, 3 đến 6 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong phần mô tả này, "aryl" dùng để chỉ nhóm một vòng, hai vòng, ba vòng hoặc nhiều vòng chỉ với nguyên tử cacbon có trong trục chính của vòng có 5 đến 14 nguyên tử vòng, ngoài ra 5, 6, 9, hoặc 10 nguyên tử vòng; và có 6, 10, hoặc 14 pi electron được phân chia trong chuỗi có vòng; trong đó ít nhất một vòng trong hệ là vòng thơm. Nhóm aryl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Các ví dụ về aryl bao gồm phenyl, naphtyl, tetrahydronaphtyl, 2,3-dihydro-1H-indenyl, và các aryl khác. Theo một vài phương án, aryl là phenyl.

Như được sử dụng trong phần mô tả này, "arylalkylen" dùng để chỉ nhóm aryl-alkylen- trong đó các gốc aryl và alkylen như được mô tả trước đó. Theo một vài phương án, nhóm arylalkylen chứa gốc C_{1-4}alkylen. Ví dụ minh họa về nhóm arylalkylen bao gồm benzyl và 2-phenetyl.

Như được sử dụng trong phần mô tả này, thuật ngữ "heteroaryl" dùng để chỉ nhóm một vòng, hai vòng, ba vòng hoặc nhiều vòng có 5 đến 14 nguyên tử vòng, ngoài ra 5, 6, 9, hoặc 10 nguyên tử vòng; và có 6, 10, hoặc 14 pi electron phân chia trong chuỗi có vòng; trong đó ít nhất một vòng trong hệ vòng là vòng thơm, và ít nhất một vòng trong hệ vòng chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S. Các nhóm heteroaryl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Các ví dụ về heteroaryl bao gồm thienyl, pyridinyl, furyl, oxazolyl, oxadiazolyl, pyrolyl, imidazolyl, triazolyl, thiodiazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, thiazolyl benzothienyl, benzoxadiazolyl, benzofuranyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl,

xinolinyl, indazolyl, indolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, naphthyridinyl, purinyl, thienopyridinyl, pyrido[2,3-*d*]pyrimidinyl, pyrolo[2,3-*b*]pyridinyl, quinazolinyl, quinolinyl, thieno[2,3-*c*]pyridinyl, pyrazolo[3,4-*b*]pyridinyl, pyrazolo[3,4-*c*]pyridinyl, pyrazolo[4,3-*c*]pyridin, pyrazolo[4,3-*b*]pyridinyl, tetrazolyl, chroman, 2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin, benzo[*d*][1,3]dioxol, 2,3-dihydrobenzofuran, tetrahydroquinolin, 2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxathiin, isoindolin, và các heteroaryl khác. Theo một vài phương án, heteroaryl được chọn từ thienyl, pyridinyl, furyl, pyrazolyl, imidazolyl, isoindolinyl, pyranyl, pyrazinyl, và pyrimidinyl.

Như được sử dụng trong phần mô tả này, "halo", "halogenua" hoặc "halogen" là nguyên tử gốc clo, bromo, flo, hoặc iodo. Theo một vài phương án, halo là clo, bromo hoặc flo. Ví dụ, halogenua có thể là flo.

Như được sử dụng trong phần mô tả này, "haloalkyl" dùng để chỉ phần tử thế hydrocacbon, là thẳng hoặc có nhánh, alkyl, alkenyl hoặc alkynyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử clo, bromo, flo, và/hoặc iodo. Theo một vài phương án, haloalkyl là floalkyl, trong đó một hoặc nhiều của nguyên tử hyđro đã được thế bằng flo. Theo một vài phương án, haloalkyl có chiều dài từ 1 đến khoảng 3 cacbon (ví dụ, có chiều dài từ 1 đến khoảng 2 cacbon hoặc có chiều dài 1 cacbon). Thuật ngữ "haloalkylen" dùng để chỉ biến thể gốc hóa trị hai của haloalkyl, và gốc hóa trị hai này có thể là ký tự cách giữa các gốc, các nguyên tử khác, hoặc giữa vòng và nhóm chức khác.

Như được sử dụng trong phần mô tả này, "heteroxyclyl" dùng để chỉ hệ vòng có vòng không thơm bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại trong trục chính hệ vòng. Heteroxyclyl có thể bao gồm nhiều vòng được ngưng tụ. Heteroxyclyl có thể được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Theo một vài phương án, dị vòng có từ 3 đến 11 thành phần. Trong các dị vòng đơn vòng có 6 cạnh, (các) nguyên tử khác loại được chọn từ 1 đến 3 O, N hoặc S, và trong đó khi dị vòng có 5 cạnh, nó có thể có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, hoặc S. Các ví dụ về heteroxyclyl bao gồm azirinyl, aziridinyl, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, 1,4,2-dithiazolyl, dihydropyridinyl, 1,3-dioxanyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, pyranyl, pyrolidinyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyridinyl, oxazinyl, thiazinyl, thiinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, piperidinyl, pyrazolidinyl imidazolidinyl, thiomorpholinyl, và các heteroxyclyl khác.

Theo một vài phương án, heteroxyclyl được chọn từ azetidinyl, morpholinyl, piperazinyl, pyrolidinyl, và tetrahydropyridinyl.

Như được sử dụng trong phần mô tả này, "heteroxyclyl đơn vòng" dùng để chỉ một vòng có vòng không thơm bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại trong trục chính hệ vòng. Heteroxyclyl có thể được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Theo một vài phương án, dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh. Trong dị vòng đơn vòng có 6 cạnh, (các) nguyên tử khác loại được chọn từ 1 đến 3 O, N hoặc S, và trong đó khi dị vòng có 5 cạnh, nó có thể có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, hoặc S. Các ví dụ về heteroxyclyl bao gồm azirinyl, aziridinyl, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, 1,4,2-dithiazolyl, dihydropyridinyl, 1,3-dioxanyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, pyranyl, pyrolidinyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyridinyl, oxazinyl, thiazinyl, thiinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, piperidinyl, pyrazolidinyl imidazolidinyl, thiomorpholinyl, và các heteroxyclyl khác.

Như được sử dụng trong phần mô tả này, "heteroxyclyl hai vòng" dùng để chỉ hệ vòng có hai vòng không thơm bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại trong trục chính hệ vòng. Heteroxyclyl hai vòng có thể được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Theo một vài phương án, dị vòng hai vòng có từ 4 đến 11 cạnh với (các) nguyên tử khác loại được chọn từ 1 đến 5 O, N hoặc S. Các ví dụ về heteroxyclyl hai vòng bao gồm 2-azabixyclo[1.1.0]butan, 2-azabixyclo[2.1.0]pentan, 2-azabixyclo[1.1.1]pentan, 3-azabixyclo[3.1.0]hexan, 5-azabixyclo[2.1.1]hexan, 3-azabixyclo[3.2.0]heptan, octahydroxyclopenta[*c*]pyrol, 3-azabixyclo[4.1.0]heptan, 7-azabixyclo[2.2.1]heptan, 6-azabixyclo[3.1.1]heptan, 7-azabixyclo[4.2.0]octan, 2-azabixyclo[2.2.2]octan, và tương tự.

Như được sử dụng trong phần mô tả này, "heteroxyclyl vòng xoắn" dùng để chỉ hệ vòng có hai vòng không thơm bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại trong trục chính hệ vòng và với các vòng được liên kết thông qua chỉ 1 nguyên tử. Heteroxyclyl vòng xoắn có thể được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Theo một vài phương án, dị vòng vòng xoắn có từ 5 đến 11 cạnh với (các) nguyên tử khác loại được chọn từ 1 đến 5 O, N hoặc S. Các ví dụ về heteroxyclyl vòng xoắn bao gồm 2-azaspiro[2.2]pentan, 4-azaspiro[2.5]octan, 1-azaspiro[3.5]nonan, 2-

azaspiro[3.5]nonan, 7-azaspiro[3.5]nonan, 2-azaspiro[4.4]nonan, 6-azaspiro[2.6]nonan, 1,7-diazaspiro[4.5]decan, 2,5-diazaspiro[3.6]decan, và tương tự.

Thuật ngữ "được thế" dùng để chỉ các gốc có phần tử thế thay thế hyđro trên một hoặc nhiều nguyên tử không phải là hyđro của phân tử. Sẽ được hiểu rằng "việc thế" hoặc "được thế bằng" bao gồm điều kiện ẩn rằng việc thế này phù hợp vớihóa trị được cho phép của nguyên tử được thế và phần tử thế, và việc thế dẫn đến hợp chất ổn định, ví dụ, không tự biến đổi như bằng cách sắp xếp lại, tạo vòng, loại trừ, v.v.. Phần tử thế có thể bao gồm, ví dụ, –(C_{1-9} alkyl) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều hydroxyl, -NH_2, -NH(C_{1-3} alkyl), và –N(C_{1-3} alkyl)$_2$; -(C_{1-9} haloalkyl); halogenua; hydroxyl; cacbonyl [như -C(O)OR, và -C(O)R]; thiocacbonyl [như -C(S)OR, -C(O)SR, và -C(S)R]; –(C_{1-9} alkoxy) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua, hydroxyl, -NH_2, -NH(C_{1-3} alkyl), và –N(C_{1-3} alkyl)$_2$; -OPO(OH)$_2$; phosphonat [như -PO(OH)$_2$ và -PO(hoặc')$_2$]; -OPO(hoặc')R"; -NRR'; -C(O)NRR'; -C(NR)NR'R"; -C(NR')R"; xyano; nitro; azido; -SH; -S-R; -OSO$_2$(hoặc); sulfonat [như -SO$_2$(OH) và -SO$_2$(hoặc)]; -SO$_2$NR'R"; và -SO$_2$R; trong đó mỗi lần xuất hiện của R, R' và R" độc lập được chọn từ H; –(C_{1-9} alkyl); C_{6-10} aryl được thế tùy ý bằng từ 1-3R'''; 5 đến 10 cạnh heteroaryl có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S và được thế tùy ý bằng từ 1-3 R'''; C_{3-7} carboxyclyl được thế tùy ý bằng từ 1-3 R'''; và 3 đến 8 cạnh heteroxyclyl có từ 1-4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S và được thế tùy ý bằng từ 1-3 R'''; trong đó mỗi R''' độc lập được chọn từ –(C_{1-6} alkyl), –(C_{1-6} haloalkyl), halogenua (ví dụ, F), hydroxyl, -C(O)OR, -C(O)R, –(C_{1-6} alkoxyl), -NRR', -C(O)NRR', và xyano, trong đó mỗi lần xuất hiện của R và R' độc lập được chọn từ H và –(C_{1-6} alkyl). Theo một vài phương án, phần tử thế được chọn từ –(C_{1-6} alkyl), -(C_{1-6} haloalkyl), halogenua (ví dụ, F), hydroxyl, -C(O)OR, -C(O)R, –(C_{1-6} alkoxyl), -NRR', -C(O)NRR', và xyano, trong đó mỗi lần xuất hiện của R và R' độc lập được chọn từ H và –(C_{1-6} alkyl).

Như được sử dụng trong phần mô tả này, khi hai nhóm được chỉ định là "được liên kết" hoặc "được kết nối" để tạo thành "vòng", nó được hiểu rằng một liên kết được tạo thành giữa 2 nhóm và có thể liên quan đến việc thay thế nguyên tử hyđro trên một hoặc cả 2 nhóm với liên kết, do đó tạo thành vòng carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl. Người có hiểu biết trung bình sẽ nhận ra rằng các vòng này có thể và được

tạo thành một cách dễ dàng bằng phản ứng hóa học thông thường. Theo một vài phương án, các vòng này có từ 3 đến 7 cạnh, ví dụ, 5 hoặc 6 cạnh.

Người có hiểu biết trung bình sẽ nhận ra rằng các cấu trúc hóa học được mô tả ở đây có thể có thể được biểu diễn trên giấy bằng một hoặc nhiều dạng cộng hưởng khác; hoặc có thể tồn tại trong một hoặc nhiều dạng tautome khác, thậm chí khi do động lực, người có hiểu biết trung bình nhận ra rằng dạng tautome này chỉ đại diện cho một phần rất nhỏ của mẫu (các) hợp chất này. Các hợp chất được dự định rõ rằng trong phạm vi của sáng chế này, thông qua dạng cộng hưởng này hoặc tautome không được đại diện rõ ràng ở đây.

Hợp chất được đề cập ở đây có thể bao gồm các dạng hóa học lập thể khác nhau. Hợp chất cũng bao gồm chất đồng phân lập thể không đối quang cũng như chất đồng phân quang học, ví dụ, hỗn hợp của chất đồng phân đối ảnh bao gồm hỗn hợp raxemic, cũng như chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân lập thể không đối quang riêng lẻ, phát sinh như là kết quả của sự không đối xứng cấu trúc trong các hợp chất nhất định. Sự phân tách của các chất đồng phân riêng rẽ hoặc tổng hợp có chọn lọc các chất đồng phân riêng rẽ được thực hiện bằng cách sử dụng nhiều phương pháp khác đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Trừ khi được chỉ định khác, khi hợp chất đã bộc lộ được đặt tên hoặc được mô tả bằng cấu trúc mà không phải hóa học lập thể đặc hiệu và có một hoặc nhiều tâm không đối xứng, nó được hiểu là đại diện toàn bộ chất đồng phân lập thể có thể của hợp chất.

Sáng chế bao gồm toàn bộ hợp chất được dán nhãn đồng vị dược dụng có công thức I trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có cùng số nguyên tử, nhưng khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng mà cao hơn trong tự nhiên. Các ví dụ về chất đồng vị thích hợp để đưa vào hợp chất của sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất đồng vị của hyđro, như ^{2}H (đơteri) và ^{3}H (triti), cacbon, như ^{11}C, ^{13}C và ^{14}C, clo, như ^{36}Cl, flo, như ^{18}F, iot, như ^{123}I và ^{125}I, nitơ, như ^{13}N và ^{15}N, oxy, như ^{15}O, ^{17}O và ^{18}O, phospho, như ^{32}P, và lưu huỳnh, như ^{35}S.

Thuật ngữ "việc sử dụng" hoặc "sử dụng" dùng để chỉ phương pháp cung cấp liều lượng của hợp chất hoặc dược phẩm đối với động vật có xương sống hoặc động vật

không có xương sống, bao gồm động vật có vú, chim, cá, hoặc động vật lưỡng cư, trong đó phương pháp là, ví dụ, bằng miệng, dưới da, trong tĩnh mạch, trong mạch bạch huyết, trong mũi, tại chỗ, áp da, trong màng bụng, trong cơ, trong phổi, âm đạo, trực tràng, qua tai, thần kinh tai, trong mắt, dưới kết mạc, thông qua tiêm buồng mắt trước, trong dịch thủy tinh, trong bụng, nội tủy mạc, trong nang, trong màng phổi, thông qua việc rửa vết thương, trong miệng, trong bụng, trong khớp, trong tai, trong phế quản, trong vỏ, trong màng não, qua đường hô hấp, thông qua việc dẫn truyền nội khí quản hoặc nhánh phế quản sau, thông qua việc dẫn truyền trực tiếp vào khoang phổi, trong cột sống, trong bao hoạt dịch, trong ngực, thông qua thủ thuật rửa mở thông thành ngực, ngoài màng cứng, trong màng nhĩ, trong bể lớn, trong mạch, trong tâm thất, trong xương, thông qua việc rửa xương bị nhiễm trùng, hoặc thông qua việc sử dụng làm một phần của hỗn hợp bất kỳ bằng thiết bị lắp ráp bộ phận giả. Phương pháp sử dụng có thể phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau, ví dụ, thành phần của dược phẩm, vị trí bệnh, bệnh có liên quan, và mức độ nghiêm trọng của bệnh.

"Chẩn đoán" như được sử dụng trong phần mô tả này là hợp chất, phương pháp, hệ thống, hoặc thiết bị hỗ trợ việc xác định hoặc mô tả tình trạng bệnh hoặc sức khỏe. Chẩn đoán có thể được sử dụng trong các xét nghiệm tiêu chuẩn như đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ "động vật có vú" được sử dụng theo ý nghĩa sinh học thông thường của nó. Do đó, nó bao gồm người, gia súc, ngựa, khỉ, chó, mèo, chuột, chuột cống, bò cái, cừu, lợn, dê và động vật linh trưởng không phải con người, nhưng cũng bao gồm nhiều loài động vật khác.

Thuật ngữ "chất mang dược dụng", "chất pha loãng dược dụng" hoặc "tá dược dược dụng của nó" bao gồm bất kỳ và toàn bộ dung môi, đồng dung môi, chất tạo phức, môi trường phân tán, phủ, chất trì hoãn sự hấp thụ và đẳng trương và tương tự mà không mong muốn về mặt sinh học hoặc không mong muốn khác. Việc sử dụng các môi trường và chất này đối với chất có hoạt tính dược là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoại trừ trong phạm vi như môi trường hoặc chất thông thường bất kỳ không tương thích với thành phần hoạt chất, việc sử dụng của nó trong các chế phẩm trị liệu được dự tính. Thành phần hoạt chất bổ sung cũng có thể được đưa vào chế phẩm. Ngoài ra, dược phẩm bổ sung khác nhau như được sử dụng thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này

có thể được bao gồm. Các hợp chất này và các hợp chất khác được mô tả trong tài liệu kỹ thuật, ví dụ, trong Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ. Cân nhắc việc đưa các thành phần khác nhau vào dược phẩm được mô tả, ví dụ, trong Gilman et al. (Eds.) (2010); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., The McGraw-Hill Companies.

Thuật ngữ "muối dược dụng" dùng để chỉ muối giữ lại hiệu quả sinh học và các đặc tính của hợp chất được đề cập ở đây, mà không mong muốn về mặt sinh học hoặc mong muốn khác. Trong nhiều trường hợp, hợp chất được đề cập ở đây có khả năng tạo thành muối axit và/hoặc muối bazơ với sự có mặt của các nhóm amino và/hoặc carboxyl hoặc nhóm tương tự như vậy. Nhiều muối được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, như được mô tả trong WO 87/05297. Muối cộng axit dược dụng có thể được tạo thành bằng các axit vô cơ và axit hữu cơ. Các axit vô cơ từ muối có thể được dẫn xuất bao gồm, ví dụ, axit clohyđric, axit bromhyđric hóa, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và tương tự. Các axit hữu cơ từ muối có thể được dẫn xuất bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit suxinic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit xinamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salixylic, và tương tự. Muối cộng bazơ dược dụng có thể được tạo thành bằng các bazơ hữu cơ và bazơ vô cơ. Các bazơ vô cơ từ muối có thể được dẫn xuất bao gồm, ví dụ, natri, kali, Lithi, amoni, canxi, magie, sắt, kẽm, đồng, mangan, nhôm, và tương tự; đặc biệt được ưu tiên là các muối amoni, kali, natri, canxi, và magie. Các bazơ hữu cơ từ muối có thể được dẫn xuất bao gồm, ví dụ, amin bậc một, bậc hai và bậc ba, amin được thế bao gồm amin được thế có trong tự nhiên, amin vòng, nhựa trao đổi ion bazơ, và tương tự, đặc biệt như isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, và etanolamin.

"Bệnh nhân" như được sử dụng trong phần mô tả này, dùng để chỉ người hoặc động vật có vú không phải là người, ví dụ, chó, mèo, chuột, chuột cống, bò cái, cừu, lợn, dê, động vật linh trưởng không phải là người, hoặc chim, ví dụ, gà, cũng như bất kỳ động vật có xương sống hoặc động vật không có xương sống khác. Theo một vài phương án, bệnh nhân là người.

"Lượng hữu hiệu để điều trị" của hợp chất như được dùng ở đây là lượng mà đủ để đạt được tác dụng sinh lý mong muốn và có thể thay đổi tùy theo tính chất và mức

độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh, và hiệu lực của hợp chất. "Lượng hữu hiệu để điều trị" cũng được dự định bao gồm một hoặc nhiều hợp chất có công thức I trong tổ hợp với một hoặc nhiều chất khác có tác dụng điều trị bệnh và/hoặc tình trạng được mô tả ở đây. Tổ hợp của các hợp chất có thể là một tổ hợp điều phối. Tính điều phối, như đã mô tả, ví dụ, bởi Chou và Talalay, Advances in Enzyme Regulation (1984), 22, 27-55, xảy ra khi tác dụng của hợp chất khi được sử dụng trong tổ hợp là tốt hơn tác dụng phụ của hợp chất khi sử dụng một mình làm chất đơn. Nói chung là, tác dụng điều phối được thể hiện rõ nhất ở nồng độ dưới điểm cực thuận của hợp chất. Được đánh giá cao rằng các nồng độ khác nhau có thể được sử dụng để phòng ngừa hơn là để điều trị bệnh một cách tích cực. Lượng này có thể cũng phụ thuộc vào chiều cao, cân nặng, giới tính, tuổi và tiền sử bệnh của bệnh nhân.

Hiệu quả điều trị giảm, ở một mức độ nào đó, một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh.

"Việc điều trị" hoặc "điều trị" như được sử dụng trong phần mô tả này dùng để chỉ việc sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm như được cung cấp ở đây cho mục đích điều trị. Thuật ngữ "điều trị trị liệu" dùng để chỉ việc sử dụng phương pháp điều trị cho bệnh nhân đã mắc bệnh, do đó tạo ra hiệu quả điều trị, như cải thiện các triệu chứng hiện có, cải thiện các nguyên nhân chuyển hóa cơ bản của triệu chứng, trì hoãn hoặc ngăn chặn thêm sự phát triển của rối loạn, và/hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng hoặc sẽ được dự kiến là phát triển.

"Giải phóng thuốc từ từ" và/hoặc sự giải phóng được kiểm soát như được sử dụng trong phần mô tả này dùng để chỉ bất kỳ và tất cả các cơ chế, ví dụ, khuếch tán, di cư, thấm qua, và/hoặc giải hấp bằng (các) thuốc kết hợp trong nguyên liệu giải phóng thuốc từ từ vượt qua theo thời gian vào mô cơ thể xung quanh.

"Nguyên liệu giải phóng thuốc từ từ" và/hoặc nguyên liệu giải phóng được kiểm soát như được sử dụng trong phần mô tả này dùng để chỉ nguyên liệu tự nhiên, tổng hợp hoặc bán tổng hợp có khả năng thu được và giữ lại hình dạng hoặc cấu hình mong muốn và vào một hoặc nhiều thuốc có thể được kết hợp vào đó và (các) thuốc đã kết hợp có khả năng rửa giải từ đó qua thời gian.

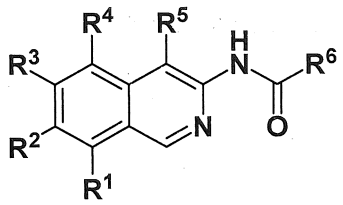
"Thuốc có thể giải phóng từ từ" như được sử dụng trong phần mô tả này dùng để chỉ thuốc hoặc tổ hợp của thuốc bất kỳ có khả năng vượt qua theo thời gian từ nguyên liệu giải phóng thuốc từ từ trong đó nó được kết hợp vào vùng xung quanh của cơ thể.

Hợp chất

Hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng làm chất chống tăng sinh, ví dụ, chất chống ung thư và chống tạo mạch, và/hoặc làm chất ức chế đường tín hiệu Wnt, ví dụ, để điều trị bệnh hoặc rối loạn kết hợp với tín hiệu Wnt khác thường. Ngoài ra, hợp chất có thể được sử dụng làm chất ức chế một hoặc nhiều kinaza, thụ thể kinaza, hoặc phức hợp kinaza. Hợp chất và chế phẩm này cũng hữu ích để kiểm soát tăng sinh tế bào, biệt hóa, và/hoặc cơ chế gây chết tế bào theo chương trình.

Hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng để ức chế DYRK1A để điều trị rối loạn hoặc bệnh trong đó sự biểu hiện quá mức DYRK1A được bao hàm, như bệnh Alzheimer, xơ cứng teo cơ một bên, hội chứng Down, Sa sút trí tuệ trán-thái dương kèm hội hứng Parkinson-17 (FTDP-17), sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh Parkinson, bệnh Pick, và bệnh bổ sung với thoái hóa thần kinh được thể hiện rõ ràng như tự kỷ, sa sút trí tuệ, động kinh, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng rải rác; các bệnh và rối loạn liên quan tới tổn thương não mắc phải như tổn thương não mạn tính, chấn thương sọ não, u, và đột quỵ.

Một vài phương án theo sáng chế bao gồm hợp chấts có công thức I:



I

hoặc muối, muối dược dụng, hoặc tiền dược chất của nó.

Theo một vài phương án, R^1, R^2, R^4, và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogenua, –(C_{1-3} haloalkyl) không được thế, và –(C_{1-3} alkyl) không được thế;

Theo một vài phương án, R^1, R^2, R^4, và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và halogenua.

Theo một vài phương án, R^1, R^2, R^4, và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và F.

Theo một vài phương án, R^1, R^2, R^4, và R^5 đều là H.

Theo một vài phương án, R^1 là F, và R^2, R^4, và R^5 đều là H.

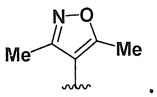
Theo một vài phương án, R^2 là F, và R^1, R^4, và R^5 đều là H.

Theo một vài phương án, R^4 là F, và R^1, R^2, và R^5 đều là H.

Theo một vài phương án, R^5 là F, và R^1, R^2, và R^4 đều là H.

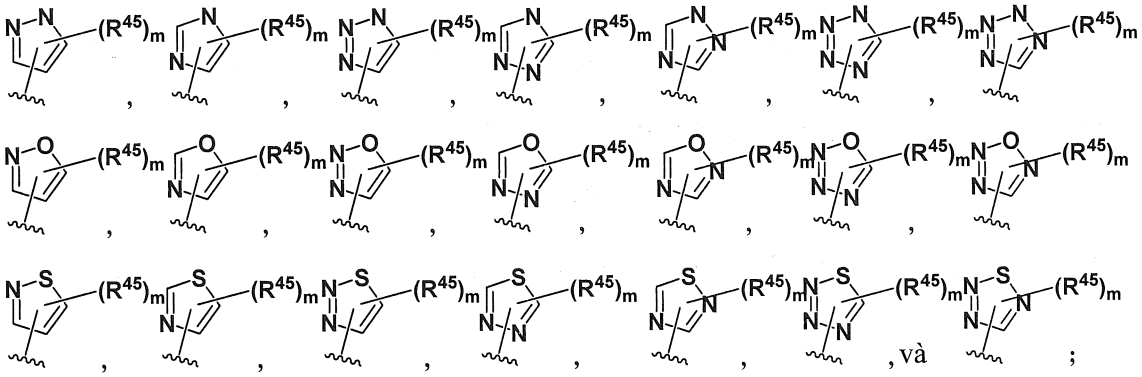
Theo một vài phương án, R^3 là vòng heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong tài liệu này.

Theo một vài phương án, R^3 là vòng heteroaryl có 5 cạnh được thế tùy ý bằng 1-4 (ví dụ, 1-3, 1-2, 1) R^{45};

Theo một vài phương án, với điều kiện rằng R^3 không phải là 

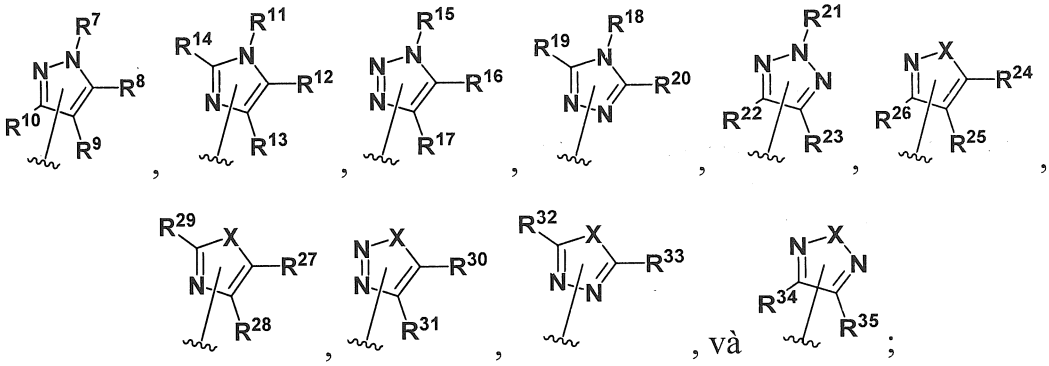
.

Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: furanyl được thế tùy ý bằng 1-4 (ví dụ, 1-3, 1-2, 1) R^{45}, thiophenyl được thế tùy ý bằng 1-4 (ví dụ, 1-3, 1-2, 1) R^{45}, pyrolyl được thế tùy ý bằng 1-4 (ví dụ, 1-3, 1-2, 1) R^{45},



trong đó mỗi m độc lập 1 đến 4 (ví dụ, 1-3, 1-2, 1).

Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó mỗi R^7-R^{35} độc lập là phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này hoặc liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin; trong đó chỉ một R^7-R^{10} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{11}-R^{14} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{15}-R^{17} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{18}-R^{20} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{21}-R^{23} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{24}-R^{26} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{27}-R^{29} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{30}-R^{31} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{32}-R^{33} (khi có mặt) là liên kết, và chỉ một R^{34}-R^{35} (khi có mặt) là liên kết; đối với mục đích làm rõ, một nguyên tử nitơ bất kỳ trong số các nguyên tử nitơ gắn với R^7, R^{11}, R^{15}, R^{18}, hoặc R^{21} có thể đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin; cũng như, một nguyên tử cacbon bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon gắn với R^8, R^9, R^{10}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{16}, R^{17}, R^{19}, R^{20}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, hoặc R^{35} có thể đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin.

Theo một vài phương án, R^6 được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{36}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{37}, –(C_{1-4} alkylen)N(R^{46})(R^{47}), và –CF(C_{1-9} alkyl)$_2$; trong đó mỗi alkyl của –CF(C_{1-9} alkyl)$_2$ độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^6 được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{36}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{37}, –(C_{1-4} alkylen)N(R^{46})(R^{47}), –N(R^{48})(R^{49}), –CF(C_{1-9} alkyl)$_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$O(C_{3-9} alkyl), và –(C_{2-9} alkynyl) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua; trong đó mỗi alkyl của –CF(C_{1-9} alkyl)$_2$ độc lập được thế tùy ý bằng một

hoặc nhiều halogenua; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, với điều kiện rằng R^6 không phải là –(CH_2)tetrahydropyranyl không được thế.

Theo một vài phương án, R^7 được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^7 được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^8, R^9, và R^{10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^8, R^9, và R^{10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$$OR^{42}$, –($C_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế

tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, một R^7 và R^8, R^8 và R^9, hoặc R^9 và R^{10} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{41}.

Theo một vài phương án, R^{11} được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{11} được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{12}, R^{13}, và R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{12}, R^{13}, và R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, $–N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$$OR^{42}$, –($C_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –

carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, một R^{11} và R^{12}, R^{12} và R^{13}, hoặc R^{14} và R^{11} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{41}.

Theo một vài phương án, R^{15} được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{15} được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{16} và R^{17} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{16} và R^{17} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4}

alkylen)$_p$OR^{42}, –(C$_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C$_{1-4}$ alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, một R^{15} và R^{16} hoặc R^{16} và R^{17} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{41}.

Theo một vài phương án, R^{18} được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, –(C$_{1-9}$ alkyl) không được thế, –(C$_{2-9}$ alkenyl) không được thế, –(C$_{2-9}$ alkynyl) không được thế, –(C$_{1-9}$ haloalkyl) không được thế, –(C$_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{39}; trong đó –(C$_{1-4}$ alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{18} được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, –(C$_{1-9}$ alkyl) không được thế, –(C$_{2-9}$ alkenyl) không được thế, –(C$_{2-9}$ alkynyl) không được thế, –(C$_{1-9}$ haloalkyl) không được thế, –(C$_{1-4}$ alkylen)OR^{42}, –(C$_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C$_{1-4}$ alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{19} và R^{20} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C$_{1-9}$ alkyl) không được thế, –(C$_{2-9}$ alkenyl) không được thế, –(C$_{2-9}$ alkynyl) không được thế, –(C$_{1-9}$ haloalkyl) không được thế, –(C$_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{39}; trong đó mỗi –(C$_{1-4}$ alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{19} và R^{20} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C$_{1-9}$ alkyl) không được thế, –(C$_{2-9}$ alkenyl) không được thế, –(C$_{2-}$

$_9$ alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$$OR^{42}$, –($C_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này

Theo một vài phương án, một R^{18} và R^{19} hoặc R^{18} và R^{20} cùng với nhau tạo thành heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{40}.

Theo một vài phương án, R^{21} được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{21} được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{22} và R^{23} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{22} và R^{23} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-}

$_9$ alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$$OR^{42}$, –($C_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{22} và R^{23} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{41}.

Theo một vài phương án, R^{24}, R^{25}, và R^{26} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{24}, R^{25}, và R^{26} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$$OR^{42}$, –($C_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, với điều kiện rằng khi R^{25} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin, R^{24} và R^{26} không phải là metyl.

Theo một vài phương án, với điều kiện rằng khi R^{25} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin, R^{24} và R^{26} đều không phải là metyl.

Theo một vài phương án, với điều kiện rằng khi R^{25} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin, R^{24} và R^{26} không được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H,

halogenua, –(C_{1-2} alkyl) không được thế, –(C_2 alkenyl) không được thế, –(C_2 alkynyl) không được thế, –(C_{1-2} haloalkyl) không được thế.

Theo một vài phương án, một R^{24} và R^{25} hoặc R^{25} và R^{26} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{41}.

Theo một vài phương án, R^{27}, R^{28}, và R^{29} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{27}, R^{28}, và R^{29} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$$OR^{42}$, –($C_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{27} và R^{28} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{41}.

Theo một vài phương án, R^{30} và R^{31} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7,

1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{30} và R^{31} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$$OR^{42}$, –($C_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{30} và R^{31} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{41}.

Theo một vài phương án, R^{32} và R^{33} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{32} và R^{33} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$$OR^{42}$, –($C_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{34} và R^{35} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4}

alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{34} và R^{35} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –N(R^{53})$_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{34} và R^{35} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{41}.

Theo một vài phương án, mỗi R^{36} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{43}, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, mỗi R^{36} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{43}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}, –C(=O)(R^{50}), –(C_{1-4} alkylen)C(=O)OR^{51}, –(C_{1-4} alkylen)aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua (ví dụ F, Cl, Br, I), và –SO_2(R^{52}); trong đó mỗi –(C_{1-}

$_4$ alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, hai R^{36} được gắn với cùng nguyên tử cacbon có thể cùng là =O để tạo thành nhóm cacbonyl.

Theo một vài phương án, mỗi R^{37} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{43}, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, mỗi R^{37} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$OR^{42}, –N(R^{53})$_2$, –C(=O)(R^{50}), –C(=O)OR^{51}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{43}, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, mỗi R^{38} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –CN, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, mỗi R^{39} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –CN, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{44}; trong

đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, mỗi R^{40} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –CN, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, mỗi R^{41} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, và –CN.

Theo một vài phương án, mỗi R^{42} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, mỗi R^{43} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –CN, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, mỗi R^{44} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, và –CN.

Theo một vài phương án, mỗi R^{45} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý

bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, mỗi R^{45} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$$OR^{42}$, –($C_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, hai nhóm R^{45} kề cận cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{41}.

Theo một vài phương án, R^{46} được gắn với nitơ và được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{47} được gắn với nitơ và được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 (ví dụ, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 (ví dụ, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1) R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{48} được gắn với nitơ và được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, và –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế.

Theo một vài phương án, R^{49} được gắn với nitơ và được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và —(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

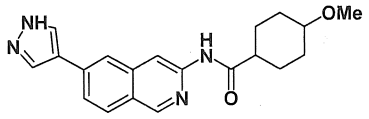
Theo một vài phương án, R^{50} được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{3-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc một hoặc nhiều –(C_{1-5} alkyl) không được thế; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{51} được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc một hoặc nhiều –(C_{1-5} alkyl) không được thế; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, R^{52} được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc một hoặc nhiều –(C_{1-5} alkyl) không được thế; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong phần mô tả này.

Theo một vài phương án, mỗi R^{53} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, và –(C_{2-5} alkynyl) không được thế.

Theo một vài phương án, với điều kiện rằng công thức I không phải là cấu trúc được chọn từ nhóm bao gồm:



Theo một vài phương án, carboxyclyl của –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{37}.

Theo một vài phương án, –(C_{1-4} alkylen) của –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{37}.

Theo một vài phương án, heteroxyclyl của –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}.

Theo một vài phương án, –(C_{1-4} alkylen) của –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}.

Theo một vài phương án, carboxyclyl của –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}.

Theo một vài phương án, –(C_{1-4} alkylen) của –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}.

Theo một vài phương án, heteroxyclyl của –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{43}.

Theo một vài phương án, –(C_{1-4} alkylen) của –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{43}.

Theo một vài phương án, –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng 1-5 halogenua hoặc 1-5 –(C_{1-3} alkyl) không được thế.

Theo một vài phương án, –(C_{1-4} alkylen) được thế bằng 1-2 flo.

Theo một vài phương án, –(C_{1-4} alkylen) được thế bằng 1-2 metyl.

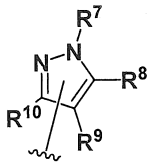
Theo một vài phương án, mỗi X là O hoặc S.

Theo một vài phương án, mỗi m độc lập 1 đến 4 (ví dụ, 1-3, 1-2, 1).

Theo một vài phương án, mỗi n độc lập 0 đến 3 (ví dụ, 0-2, 0-1, 0).

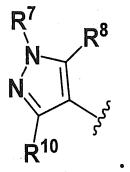
Theo một vài phương án, mỗi p độc lập là 0 hoặc 1.

Theo một vài phương án, mỗi q độc lập 0 đến 12 (ví dụ, 0-11, 0-10, 0-9, 0-8, 0-7, 0-6, 0-5, 0-4, 0-3, 0-2, 0-1, 0).

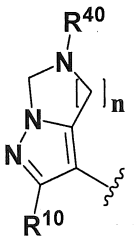
Theo một vài phương án, R^3 là 

.

Trong một số phương án nhất định, R^9 là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin, tức là, R^3 có công thức sau:



.

Theo một vài phương án, R^3 là 

và n là 1 đến 3.

Theo một vài phương án, R^7 được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-3} alkyl) không được thế, –(C_{1-2} haloalkyl) không được thế, và –(C_{3-4} carboxyclyl) được thế tùy ý bằng 1-2 R^{39}.

Theo một vài phương án, R^7 được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, $–CF_3$, và xyclopropyl được thế tùy ý bằng 1-2 R^{39}.

Theo một vài phương án, R^7 được chọn từ nhóm bao gồm H và metyl.

Theo một vài phương án, R^7 là metyl.

Theo một vài phương án, R^7 là $–CD_3$.

Theo một vài phương án, R^8 được chọn từ nhóm bao gồm H, halogenua, –(C_{1-2} alkyl) không được thế, –(C_{1-2} haloalkyl) không được thế, và –(C_{1-2} alkylen)OR^{42}.

Theo một vài phương án, R^8 được chọn từ nhóm bao gồm H, F, metyl, $–CF_3$, $–(CH_2)OH$, và $–(CH_2)OMe$.

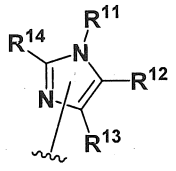
Theo một vài phương án, R^8 được chọn từ nhóm bao gồm H, F, và metyl.

Theo một vài phương án, R^8 là H.

Theo một vài phương án, R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm H và halogenua.

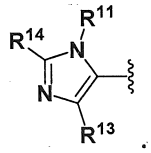
Theo một vài phương án, R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm H và F.

Theo một vài phương án, R^{10} là H.

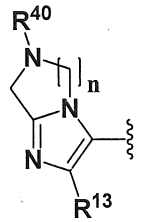
Theo một vài phương án, R^3 là 

.

Trong một số phương án nhất định, R^{12} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin, tức là, R^3 có công thức sau:



.

Theo một vài phương án, R^3 là 

và n là 1 đến 3.

Theo một vài phương án, R^{11} được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-3} alkyl) không được thế, –(C_{1-2} haloalkyl) không được thế, và –(C_{3-4} carboxyclyl) được thế tùy ý bằng 1-2 R^{39}.

Theo một vài phương án, R^{11} được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, $–CF_3$, và xyclopropyl được thế tùy ý bằng 1-2 R^{39}.

Theo một vài phương án, R^{11} được chọn từ nhóm bao gồm H và metyl.

Theo một vài phương án, R^{11} là metyl.

Theo một vài phương án, R^{11} là $-CD_3$.

Theo một vài phương án, R^{13} được chọn từ nhóm bao gồm H và halogenua.

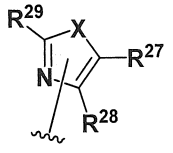
Theo một vài phương án, R^{13} được chọn từ nhóm bao gồm H và F.

Theo một vài phương án, R^{14} được chọn từ nhóm bao gồm H, halogenua, $-(C_{1-2}$ alkyl) không được thế, và $-(C_{1-2}$ haloalkyl) không được thế.

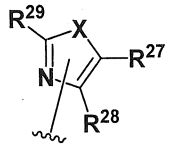
Theo một vài phương án, R^{14} được chọn từ nhóm bao gồm H, F, metyl, và $-CF_3$.

Theo một vài phương án, R^{14} được chọn từ nhóm bao gồm H và metyl.

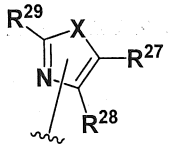
Theo một vài phương án, R^{11} và R^{14} đều là metyl.

Theo một vài phương án, R^3 là 

.

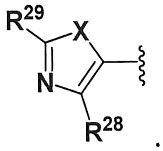
Theo một vài phương án, R^3 là 

và X là S.

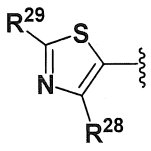
Theo một vài phương án, R^3 là 

và X là O.

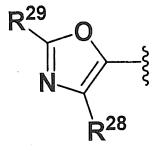
Trong một số phương án nhất định, R^{27} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin, tức là, R^3 có công thức sau:



.

Theo một vài phương án, R^3 là 

.

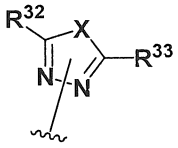
Theo một vài phương án, R^3 là  .

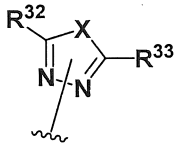
Theo một vài phương án, R^{28} được chọn từ nhóm bao gồm H và halogenua.

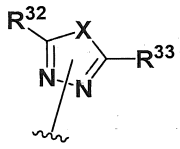
Theo một vài phương án, R^{28} được chọn từ nhóm bao gồm H và F.

Theo một vài phương án, R^{29} được chọn từ nhóm bao gồm H, halogenua, –(C_{1-2} alkyl) không được thế, và –(C_{1-2} haloalkyl) không được thế.

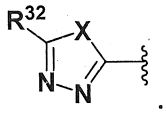
Theo một vài phương án, R^{29} được chọn từ nhóm bao gồm H, F, metyl, và $–CF_3$.

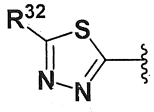
Theo một vài phương án, R^3 là  .

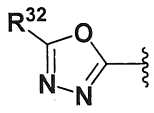
Theo một vài phương án, R^3 là  và X là S.

Theo một vài phương án, R^3 là  và X là O.

Trong một số phương án nhất định, R^{33} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin, tức là, R^3 có công thức sau:

 .

Theo một vài phương án, R^3 là  .

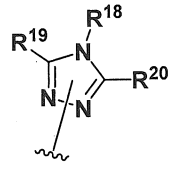
Theo một vài phương án, R^3 là  .

Theo một vài phương án, R^{32} được chọn từ nhóm bao gồm H, halogenua, –(C_{1-2} alkyl) không được thế, –(C_{1-2} haloalkyl) không được thế, và $–N(R^{53})_2$.

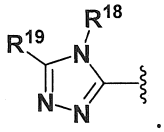
Theo một vài phương án, R^{32} được chọn từ nhóm bao gồm H, F, metyl, $–CF_3$, –NHMe, và $–NMe_2$.

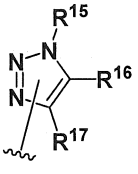
Theo một vài phương án, R^{32} được chọn từ nhóm bao gồm H và metyl.

Theo một vài phương án, R^{32} là metyl.

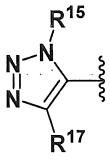
Theo một vài phương án, R^3 là  .

Trong một số phương án nhất định, R^{20} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin, tức là, R^3 có công thức sau:

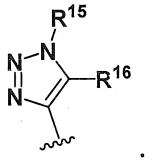
 .

Theo một vài phương án, R^3 là  .

Trong một số phương án nhất định, R^{16} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin, tức là, R^3 có công thức sau:

 .

Trong một số phương án nhất định, R^{17} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin, tức là, R^3 có công thức sau:

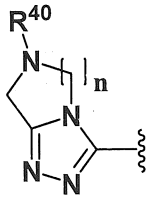
 .

Theo một vài phương án, R^{15} được chọn từ nhóm bao gồm H và $–(C_{1-2}$ alkyl) không được thế.

Theo một vài phương án, R^{15} được chọn từ nhóm bao gồm H và metyl.

Theo một vài phương án, R^{15} là metyl.

Theo một vài phương án, R^{15} là $-CD_3$.

Theo một vài phương án, R^3 là  và n là 1 đến 3.

Theo một vài phương án, R^{18} được chọn từ nhóm bao gồm H, $-(C_{1-3}$ alkyl) không được thế, $-(C_{1-2}$ haloalkyl) không được thế, và $-(C_{3-4}$ carboxyclyl) được thế tùy ý bằng 1-2 R^{39}.

Theo một vài phương án, R^{18} được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, $-CF_3$, và xyclopropyl được thế tùy ý bằng 1-2 R^{39}.

Theo một vài phương án, R^{18} được chọn từ nhóm bao gồm H và metyl.

Theo một vài phương án, R^{19} được chọn từ nhóm bao gồm H, halogenua, $-(C_{1-2}$ alkyl) không được thế, và $-(C_{1-2}$ haloalkyl) không được thế.

Theo một vài phương án, R^{19} được chọn từ nhóm bao gồm H, F, metyl, và $-CF_3$.

Theo một vài phương án, R^{39} được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, $-(C_{1-3}$ alkyl) không được thế, và $-(C_{1-2}$ haloalkyl) không được thế.

Theo một vài phương án, R^{39} được chọn từ nhóm bao gồm F, metyl, và $-CF_3$.

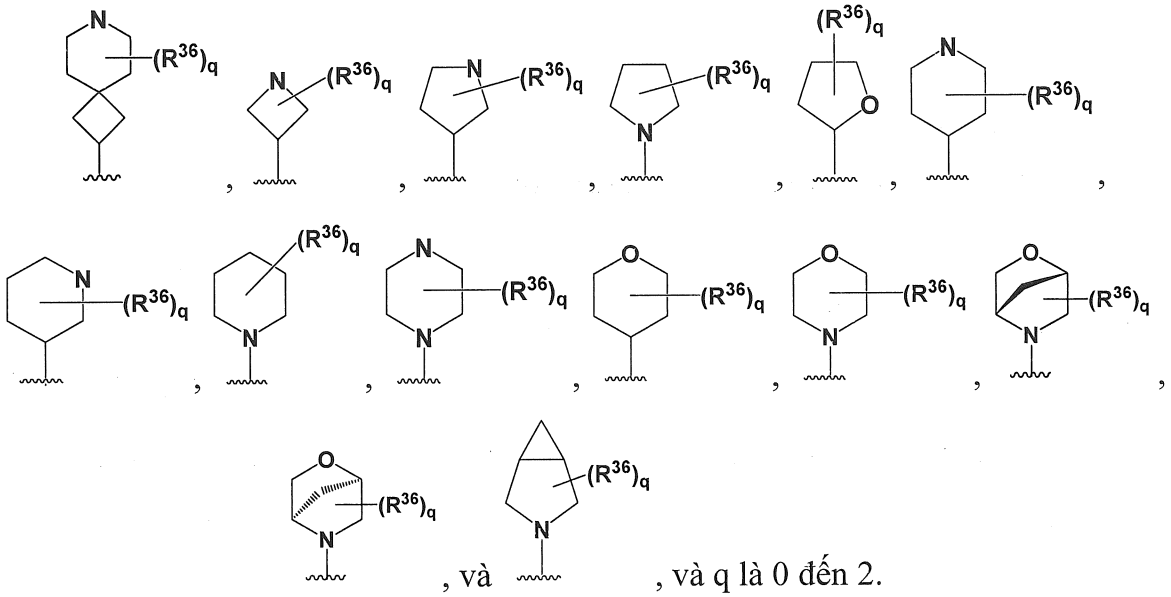
Theo một vài phương án, R^{40} được chọn từ nhóm bao gồm H và $-(C_{1-2}$ alkyl) không được thế.

Theo một vài phương án, R^{40} được chọn từ nhóm bao gồm H và metyl.

Theo một vài phương án, R^6 được chọn từ nhóm bao gồm $-(C_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{36}, và $-(C_{1-4}$ alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{37}.

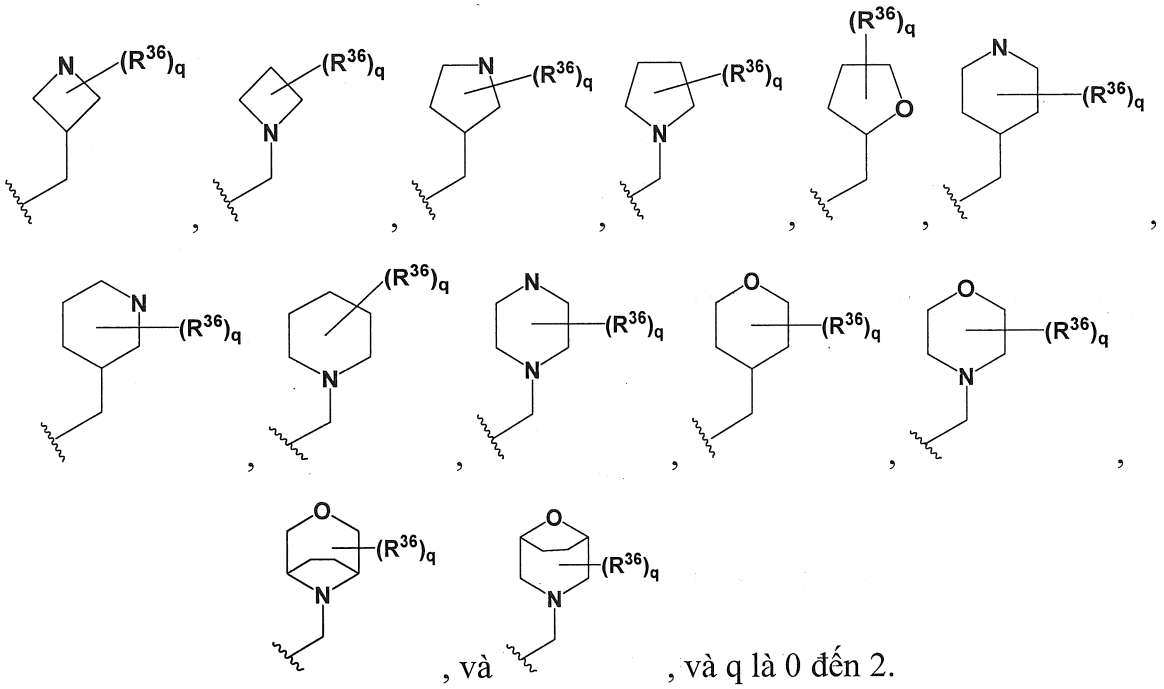
Theo một vài phương án, R^6 là –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-2 R^{36}.

Theo một vài phương án, R^6 được chọn từ nhóm bao gồm:



, và , và q là 0 đến 2.

Theo một vài phương án, R^6 được chọn từ nhóm bao gồm:



, và , và q là 0 đến 2.

Theo một vài phương án, R^6 là –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-2 R^{37}.

Theo một vài phương án, R^6 là –(CH_2)carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-2 R^{37}.

Theo một vài phương án, R^6 là –$(C_{1-4}$ alkylen$)N(R^{46})(R^{47})$.

Theo một vài phương án, R^6 là –$(CH_2)N(R^{46})(R^{47})$.

Theo một vài phương án, R^6 là –$(CH_2)NH(C_{1-5}$ alkyl).

Theo một vài phương án, R^6 là –$(CH_2)NH(C_{1-4}$ alkyl).

Theo một vài phương án, R^6 là $-(CH_2)NH(C_{1-3}$ alkyl).

Theo một vài phương án, R^6 là $-(CH_2)NHEt$.

Theo một vài phương án, R^6 là $-(CH_2)NHMe$.

Theo một vài phương án, R^6 là $-(CH_2)NH$carboxyclyl.

Theo một vài phương án, R^6 là $-(CH_2)NH(CH_2)$carboxyclyl.

Theo một vài phương án, R^6 là $-(CH_2)N(C_{1-5}$ alkyl$)_2$.

Theo một vài phương án, R^6 là $-(CH_2)N(C_{1-4}$ alkyl$)_2$.

Theo một vài phương án, R^6 là $-(CH_2)N(C_{1-3}$ alkyl$)_2$.

Theo một vài phương án, R^6 là $-(CH_2)N(C_{1-2}$ alkyl$)_2$.

Theo một vài phương án, R^6 là $-(CH_2)NMe_2$.

Theo một vài phương án, R^6 là $-(CH_2)N(C_{1-5}$ alkyl)carboxyclyl.

Theo một vài phương án, R^6 là $-(CH_2)N(C_{1-5}$ alkyl$)(CH_2)$carboxyclyl.

Theo một vài phương án, R^6 là $-(CH_2)N(C_{1-4}$ alkyl)carboxyclyl.

Theo một vài phương án, R^6 là $-(CH_2)N(C_{1-4}$ alkyl$)(CH_2)$carboxyclyl.

Theo một vài phương án, R^6 là $-(CH_2)N(C_{1-3}$ alkyl)carboxyclyl.

Theo một vài phương án, R^6 là $-(CH_2)N(C_{1-3}$ alkyl$)(CH_2)$carboxyclyl.

Theo một vài phương án, R^6 là $-(CH_2)N(C_{1-2}$ alkyl)carboxyclyl.

Theo một vài phương án, R^6 là $-(CH_2)N(C_{1-2}$ alkyl$)(CH_2)$carboxyclyl.

Theo một vài phương án, R^6 là $-(CH_2)N(Me)$carboxyclyl.

Theo một vài phương án, R^6 là $-(CH_2)NMe(CH_2)$carboxyclyl.

Theo một vài phương án, R^6 là $-CF(C_{1-9}$ alkyl$)_2$; trong đó mỗi alkyl của $-CF(C_{1-9}$ alkyl$)_2$ độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua.

Theo một vài phương án, R^6 là $-CF(C_{1-9}$ alkyl$)_2$; trong đó mỗi alkyl của $-CF(C_{1-9}$ alkyl$)_2$ độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo.

Theo một vài phương án, R^6 là $-CF(C_{1-7}$ alkyl$)_2$.

Theo một vài phương án, R^6 là $-CF(C_{1-5}\ alkyl)_2$.

Theo một vài phương án, R^6 là $-CF(C_{1-4}\ alkyl)_2$.

Theo một vài phương án, R^6 là $-CF(C_{1-3}\ alkyl)_2$.

Theo một vài phương án, R^6 là $-CF(C_{1-2}\ alkyl)_2$.

Theo một vài phương án, R^6 là $-CFMe_2$.

Theo một vài phương án, R^6 là –CF(Me)(Et).

Theo một vài phương án, R^6 là $-CFEt_2$.

Theo một vài phương án, R^6 là –CF(Et)(^{n}Pr).

Theo một vài phương án, R^6 là $-CF^nPr_2$.

Theo một vài phương án, R^6 là –CF(Me)(^{n}Pr).

Theo một vài phương án, R^6 là $-CF^iPr_2$.

Theo một vài phương án, R^6 là –CF(Et)(^{i}Pr).

Theo một vài phương án, R^6 là –CF(Me)(^{i}Pr).

Theo một vài phương án, R^{36} được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, $-(C_{1-5}$ alkyl) không được thế, $-(C_{1-5}$ haloalkyl) không được thế, $-(CH_2CH_2)OR^{42}$, –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-2 R^{43}, $-(CH_2)$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-2 R^{43}, $-(C_{3-4}$ carboxyclyl) được thế tùy ý bằng 1-2 R^{44}, và $-(CH_2)(C_{3-4}$ carboxyclyl) được thế tùy ý bằng 1-2 R^{44}.

Theo một vài phương án, R^{37} được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, $-(C_{1-5}$ alkyl) không được thế, $-(C_{1-5}$ haloalkyl) không được thế, $-OR^{42}$, –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-2 R^{43}, và $-(CH_2)$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-2 R^{43}.

Theo một vài phương án, heteroxyclyl được chọn từ nhóm bao gồm azetidinyl, oxetanyl, pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, và tetrahydropyranyl.

Theo một vài phương án, R^{42} được chọn từ nhóm bao gồm $-(C_{1-3}$ alkyl) không được thế, và $-(C_{1-3}$ haloalkyl) không được thế.

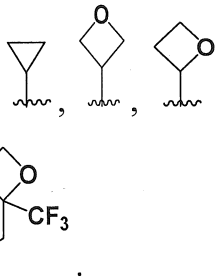
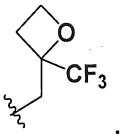
Theo một vài phương án, R^{42} được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, $–CF_3$.

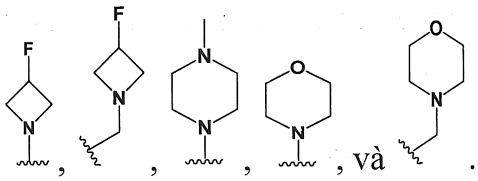
Theo một vài phương án, R^{43} được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, $–(C_{1-2}$ alkyl) không được thế, và $–(C_{1-2}$ haloalkyl) không được thế.

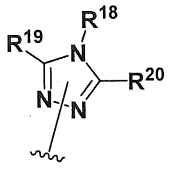
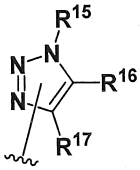
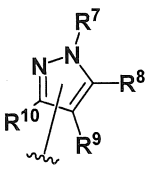
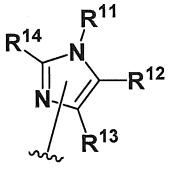
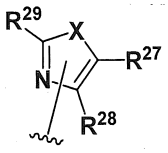
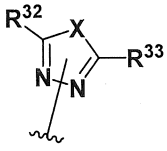
Theo một vài phương án, R^{43} được chọn từ nhóm bao gồm F, metyl, etyl, $–CF_3$.

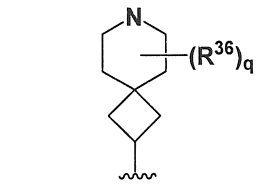
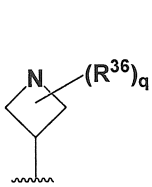
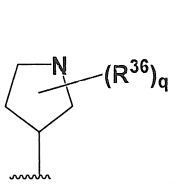
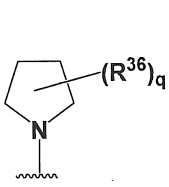
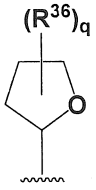
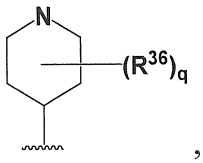
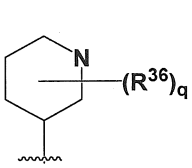
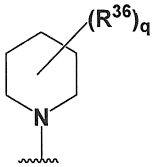
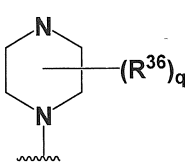
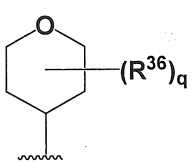
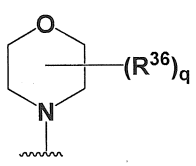
Theo một vài phương án, R^{44} được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, $–(C_{1-2}$ alkyl) không được thế, và $–(C_{1-2}$ haloalkyl) không được thế.

Theo một vài phương án, R^{44} được chọn từ nhóm bao gồm F, metyl, etyl, $–CF_3$.

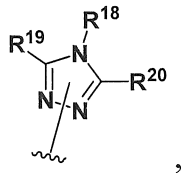
Theo một vài phương án, R^{36} được chọn từ nhóm bao gồm F, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, isobutyl, *tert*-butyl, neopentyl, $–CH_2CH_2F$, $–CH_2CHF_2$, $–CH_2CF_3$, $–CH_2CF_2CH_3$, $–CH_2C(CH_3)_2F$, $–CH_2CH_2CF_3$, $–(CH_2CH_2)O(C_{1-3}$ alkyl),  , và  .

Theo một vài phương án, R^{37} được chọn từ nhóm bao gồm F, metyl, etyl, $–CF_3$, $–OCF_3$, –OMe,  , và .

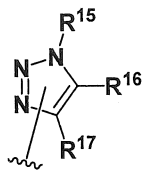
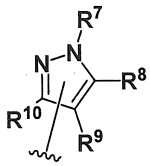
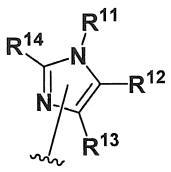
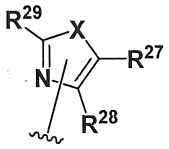
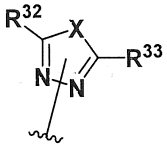
Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  ,  ,  ,  , trong đó X là S hoặc O và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm:

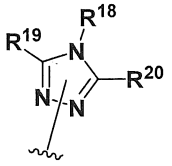
, và q là 0 đến 2.



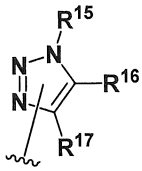
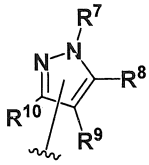
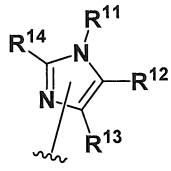
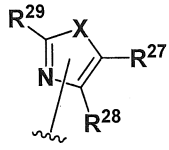
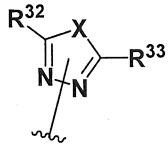
Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:

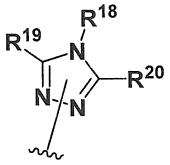
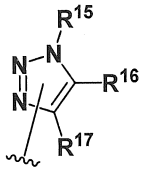
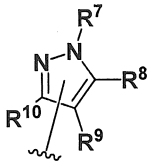
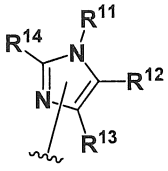
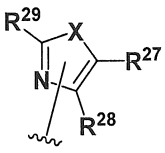
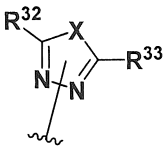
, trong đó X là S hoặc O và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-2 R^{37} và –(CH_2)carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-2 R^{37}.

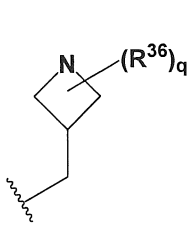
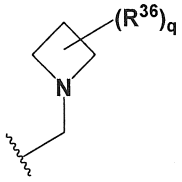
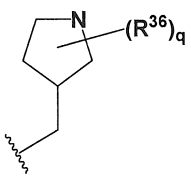
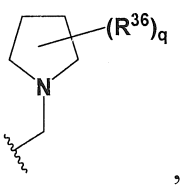
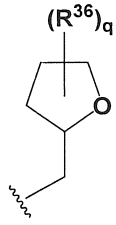
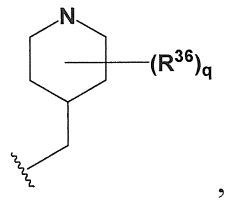
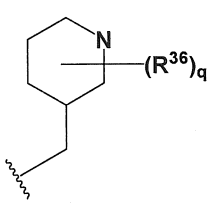
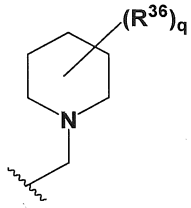
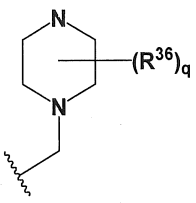
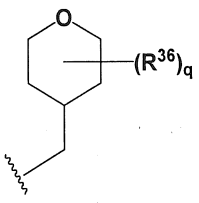
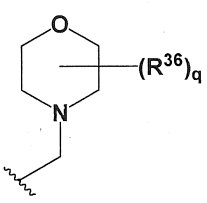


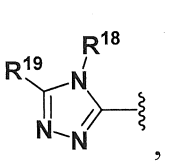
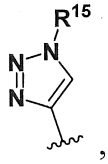
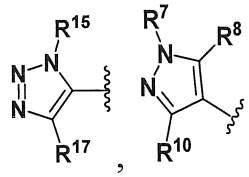
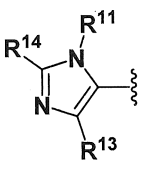
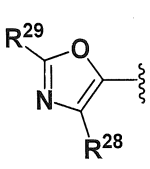
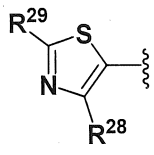
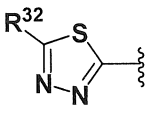
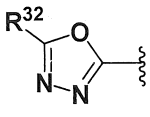
Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:

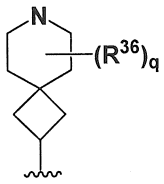
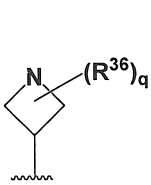
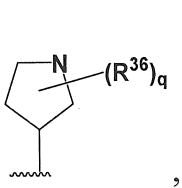
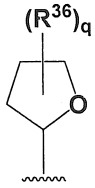
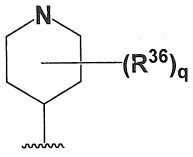
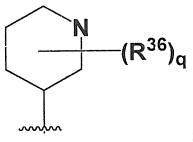
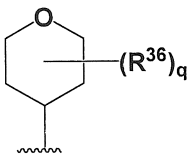






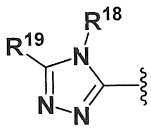
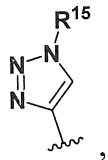
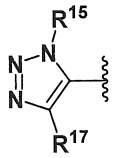
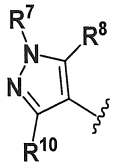
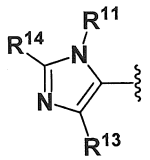
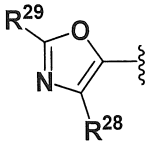
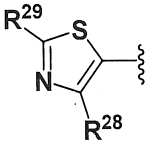
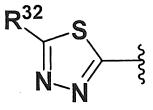
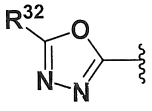
, trong đó X là S hoặc O và R^6 là $–CF(C_{1\text{-}9}\text{ alkyl})_2$; trong đó alkyl của $–CF(C_{1\text{-}9}\text{ alkyl})_2$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua.

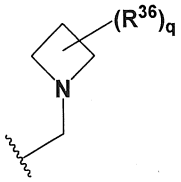
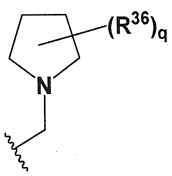
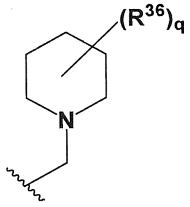
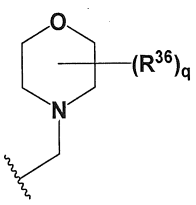
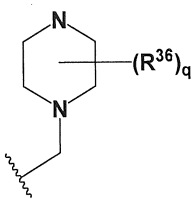
Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  ,  ,  ,  , trong đó X là S hoặc O và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm:

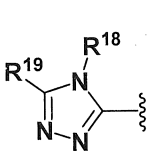
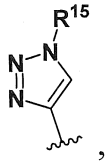
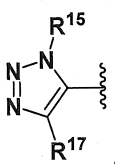
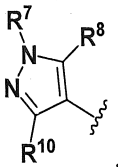
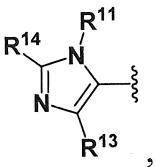
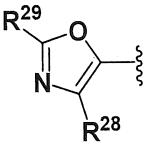
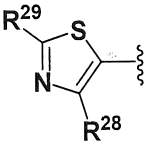
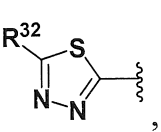
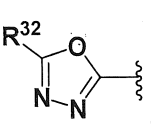
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  , và q là 0 đến 2.

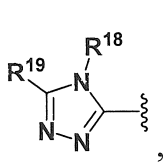
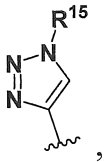
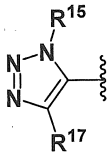
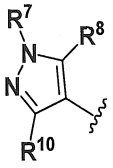
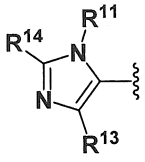
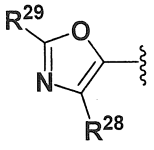
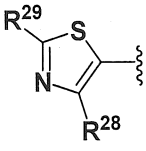
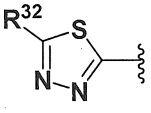
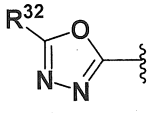
Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  , và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm:

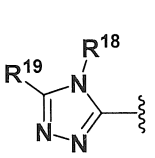
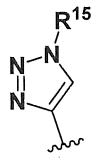
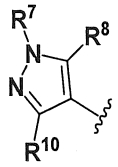
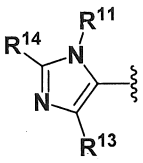
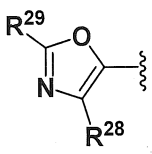
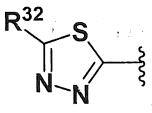
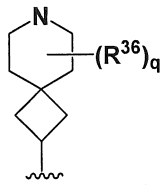
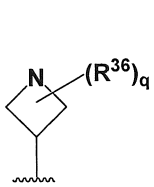
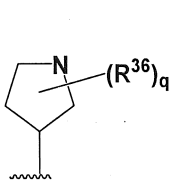
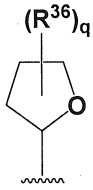
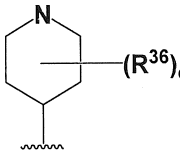
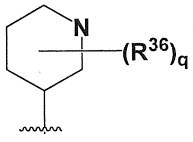
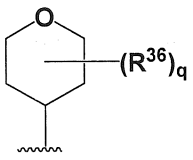






, và

, và q là 0 đến 2.

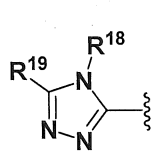
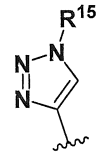
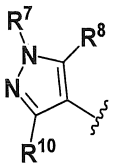
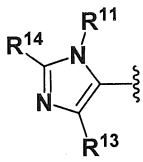
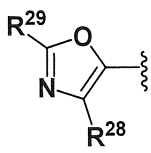
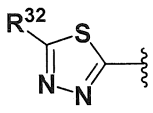
Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:


,







, và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm:

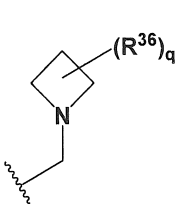
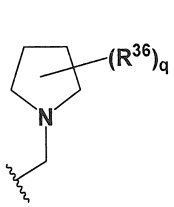
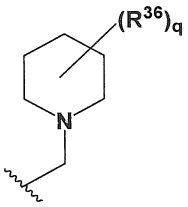
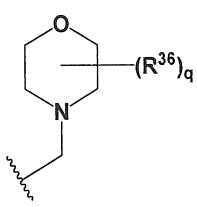
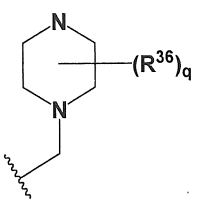




, và

, và q là 0 đến 2.

Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:


,







, và R^6 là $-CF(C_{1-7}\ alkyl)_2$; trong đó alkyl của $-CF(C_{1-7}\ alkyl)_2$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo.

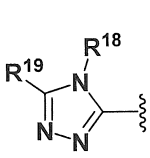
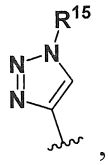
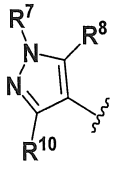
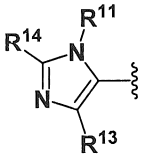
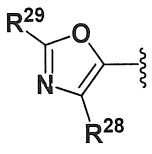
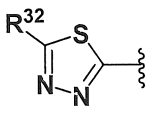
Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm –xyclopropyl, –xyclobutyl, –xyclopentyl, –xyclohexyl, mỗi nhóm độc lập được thế tùy ý bằng 1-2 R^{37} và –(CH_2)xyclopropyl, –(CH_2)xyclobutyl, –(CH_2)xyclopentyl, và –(CH_2)xyclohexyl, mỗi độc lập được thế tùy ý bằng 1-2 R^{37}.

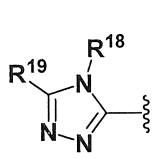
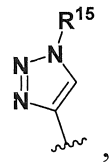
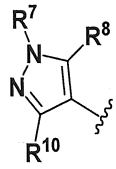
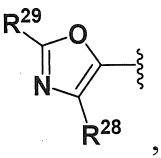
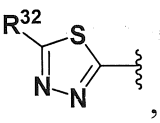
Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  ,  ,  ,  , và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  ,  ,  ,  , và  , và q là 0 đến 2.

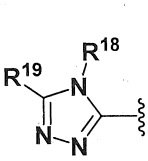
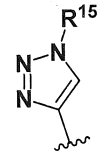
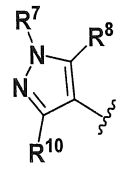
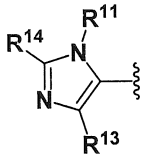
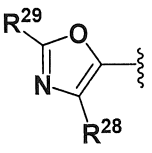
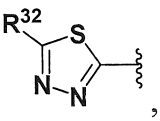
Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  ,  ,  ,  , và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm:

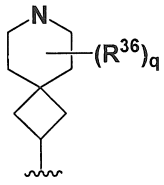
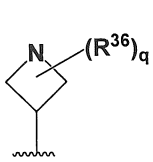
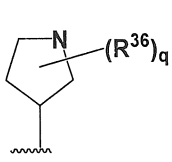
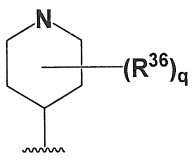
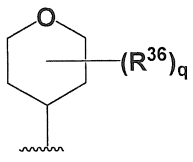
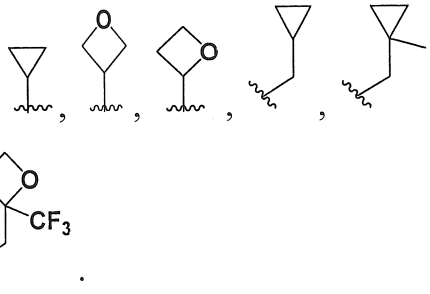






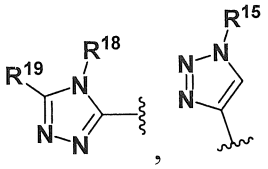
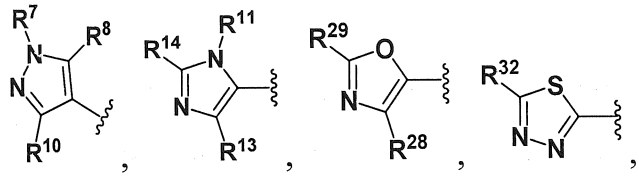
q là 0 đến 2.

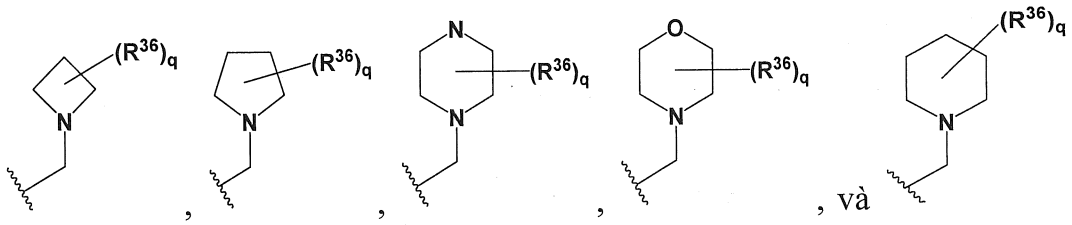
Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  ,  ,  ,  , và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm –xyclopropyl, –xyclobutyl, –xyclopentyl, –xyclohexyl mỗi được thế tùy ý bằng 1-2 R^{37} và $–(CH_2)$xyclopropyl, $–(CH_2)$xyclobutyl, $–(CH_2)$xyclopentyl, và $–(CH_2)$xyclohexyl, mỗi được thế tùy ý bằng 1-2 R^{37}.

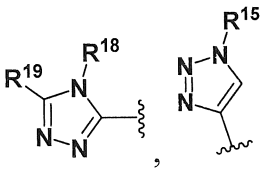
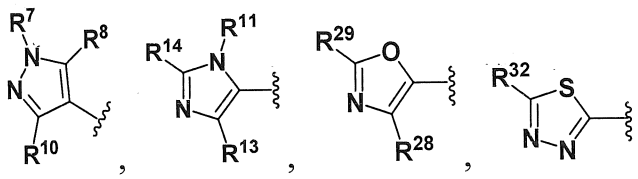
Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  , ,  ,  , và R^6 là $–CF(C_{1-5}\ alkyl)_2$; trong đó alkyl của $–CF(C_{1-5}\ alkyl)_2$ được thế tùy ý bằng 1-4 flo.

Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  ,  ,  ,  , R^6 được chọn từ nhóm bao gồm:

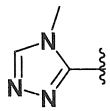
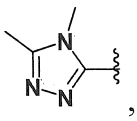
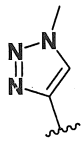
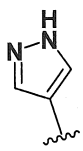
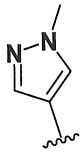
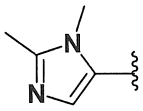
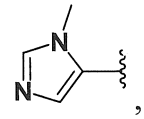
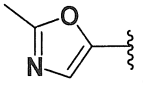
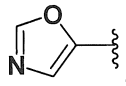
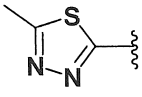
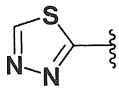





, và , q là 1; và R^{36} được chọn từ nhóm bao gồm F, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, isobutyl, *tert*-butyl, neopentyl, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2F$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-(CH_2CH_2)O(C_{1\text{-}3}$ alkyl), 
, và .

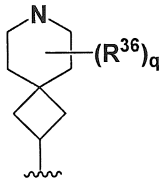
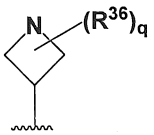
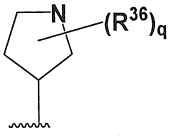
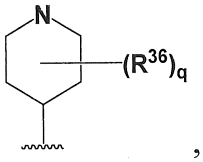
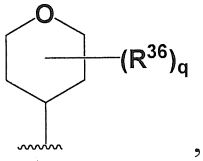
Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: 
, 
, R^6 được chọn từ nhóm bao gồm:

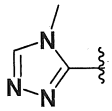
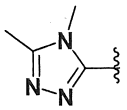
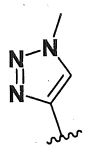
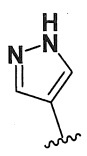
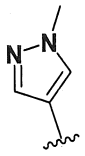
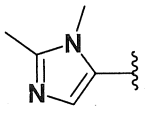
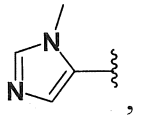
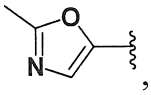
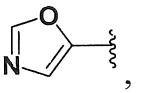
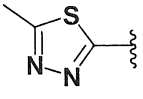
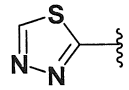

, và , q là 0 đến 2, và mỗi R^{36} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, metyl, và $-CF_3$.

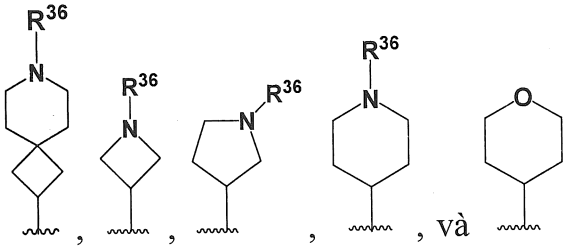
Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: 
, 
, và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm –xyclopropyl, –xyclobutyl, –xyclopentyl, –xyclohexyl mỗi được thế tùy ý bằng 1-2 R^{37} và $-(CH_2)$xyclopropyl, $-(CH_2)$xyclobutyl, $-(CH_2)$xyclopentyl, và $-(CH_2)$xyclohexyl,

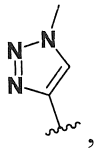
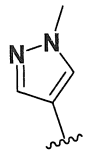
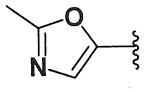
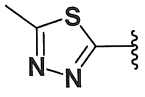
mỗi được thế tùy ý bằng 1-2 R^{37}, và mỗi R^{37} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, metyl, $–CF_3$, $–OCF_3$, và –OMe.

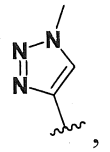
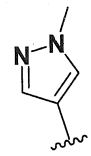
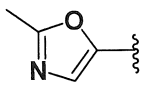
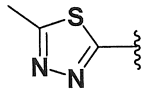
Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , R^6 được chọn từ nhóm bao gồm:

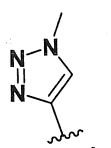
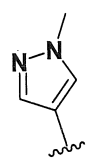
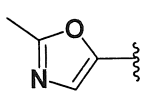
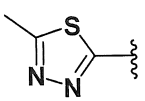
 ,  ,  ,  , và  , q là 1; và R^{36} được chọn từ nhóm bao gồm F, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, isobutyl, *tert*-butyl, neopentyl, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–CH_2CH_2F$, $–CH_2CHF_2$, $–CH_2CF_3$, $–CH_2CF_2CH_3$, $–CH_2C(CH_3)_2F$, $–CH_2CH_2CF_3$, $–(CH_2CH_2)O(C_{1\text{-}3}$ alkyl), , và .

Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , R^6 được chọn từ nhóm bao gồm:

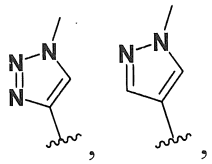
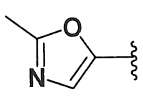
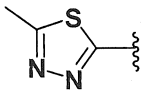
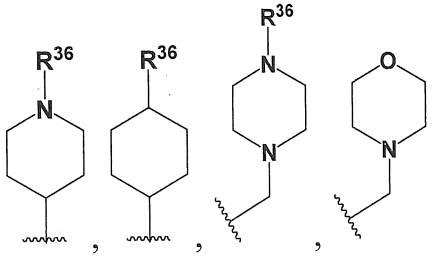
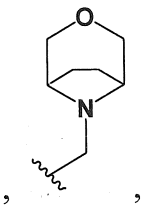
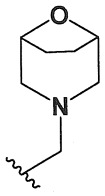
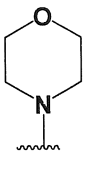
 , và R^{36} được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, isopropyl, isobutyl, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2F$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-(CH_2CH_2)OMe$, $-(CH_2CH_2)OiPr$, , và .

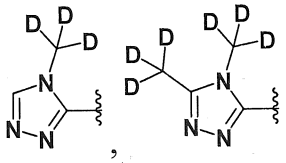
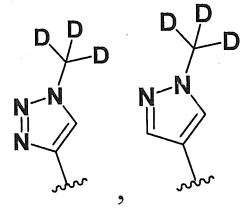
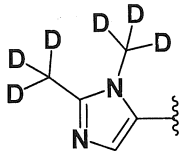
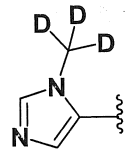
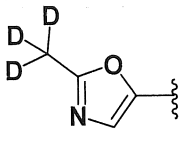
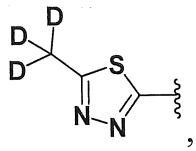
Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  ,  , R^6 được chọn từ nhóm bao gồm $-(C_{1-4}$ alkylen$)_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{36} và $-(C_{1-4}$ alkylen$)_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{37}.

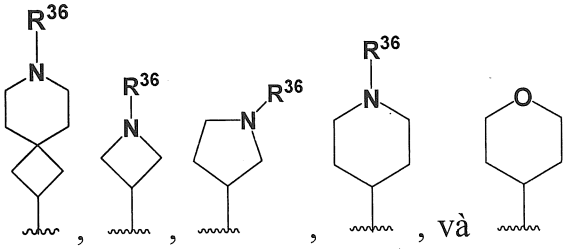
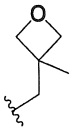
Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  ,  , R^6 được chọn từ nhóm bao gồm $-(CH_2)$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-2 R^{36} –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-2 R^{36}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-2 R^{37}, và R^{36} được chọn từ nhóm bao gồm halogenua và $-(C_{1-9}$ alkyl) không được thế, và R^{37} được chọn từ nhóm bao gồm halogenua và $-(C_{1-9}$ alkyl) không được thế, $-N(R^{53})_2$, và –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-2 R^{43}.

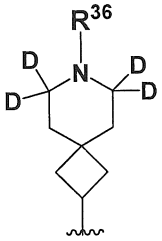
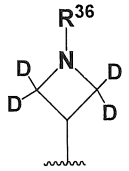
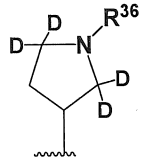
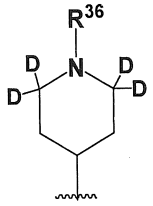
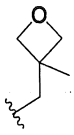
Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  ,  , R^6 được chọn từ nhóm bao gồm $-(CH_2)$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1 R^{36} –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1 R^{36}, và –carboxyclyl được thế

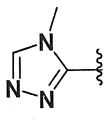
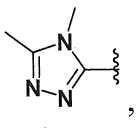
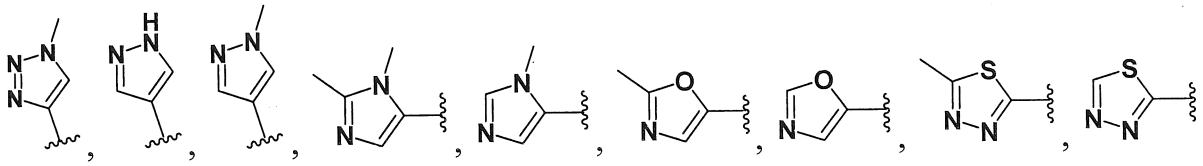
bằng 1 R^{37}, và R^{36} là –(C_{1-5} alkyl) không được thế, và R^{37} được chọn từ nhóm bao gồm –N(C_{1-3} alkyl)$_2$, và –heteroxyclyl không được thế.

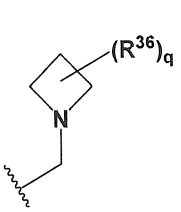
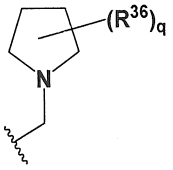
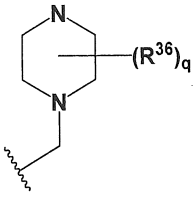
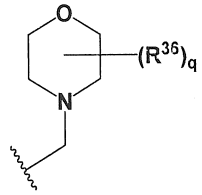
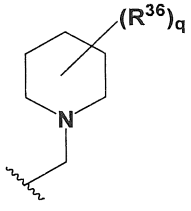
Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  , R^6 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  , và , và R^{36} được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, isopropyl, isobutyl, –NMe_2, và  .

Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  ,  ,  ,  , R^6 được chọn từ nhóm bao gồm:

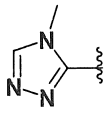
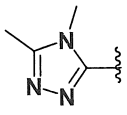
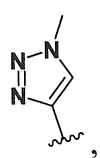
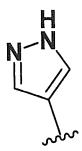
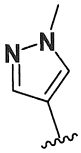
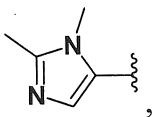
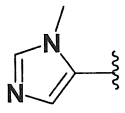
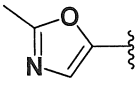
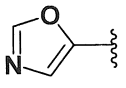
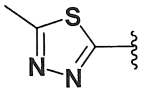
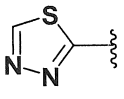
 , và , và R^{36} được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, isopropyl, isobutyl, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2F$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-(CH_2CH_2)OMe$, $-(CH_2CH_2)OiPr$, , và  .

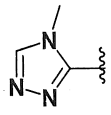
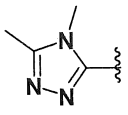
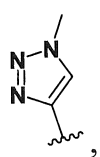
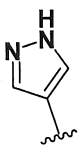
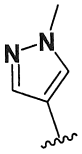
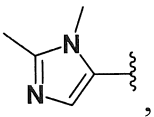
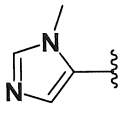
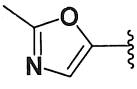
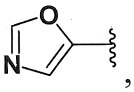
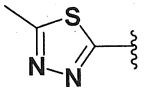
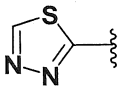
Theo một vài phương án, R^6 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  ,  , và R^{36} được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, isopropyl, isobutyl, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2F$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-(CH_2CH_2)OMe$, $-(CH_2CH_2)OiPr$, , và  .

Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  , R^6 được chọn từ nhóm bao gồm:

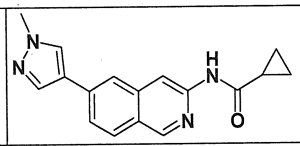
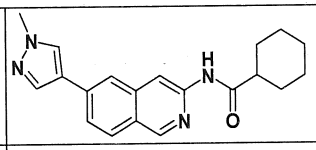
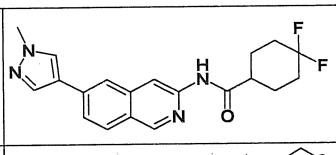
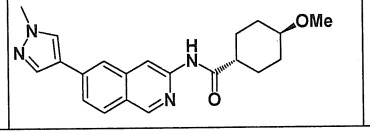
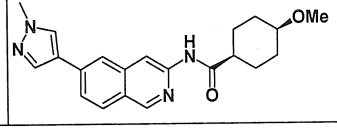
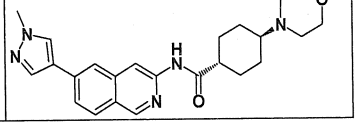
0 đến 2, và mỗi R^{36} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, metyl, và $–CF_3$.

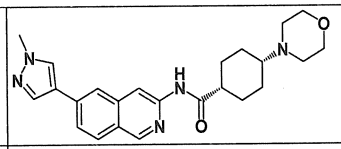
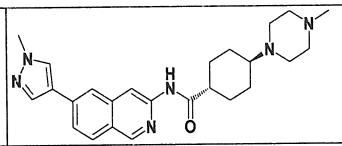
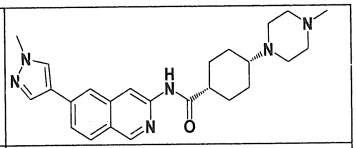
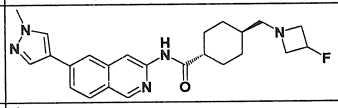
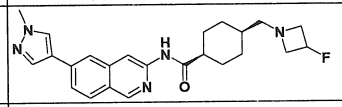
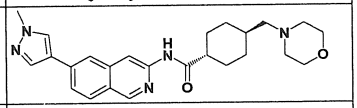
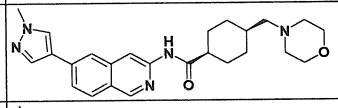
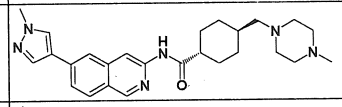
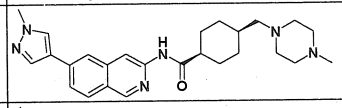
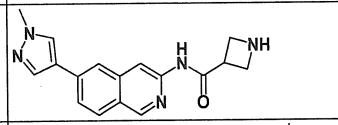
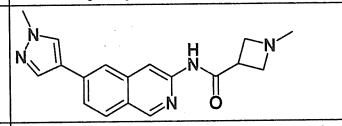
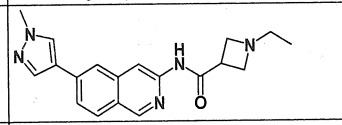
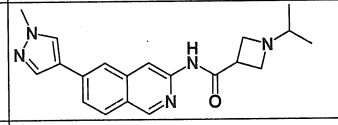
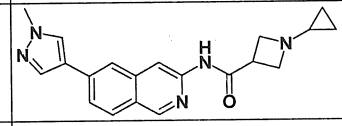
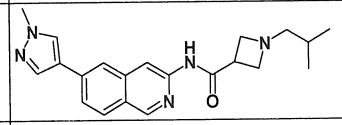
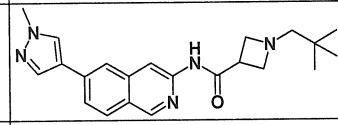
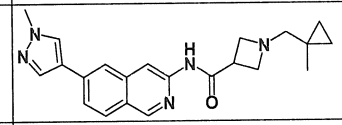
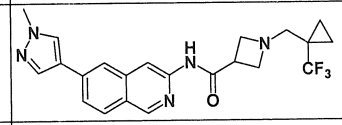
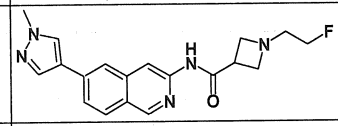
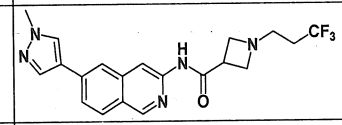
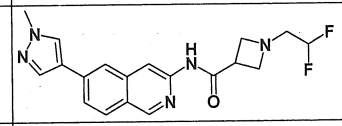
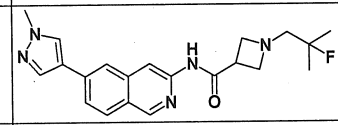
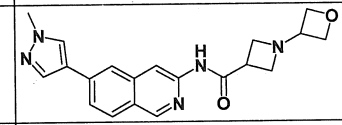
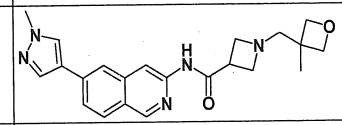
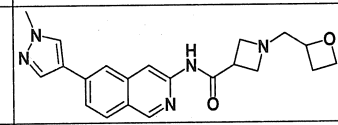
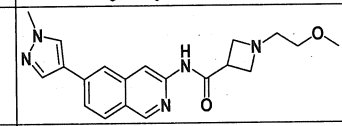
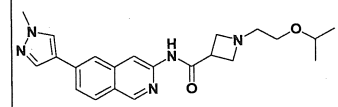
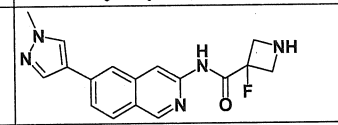
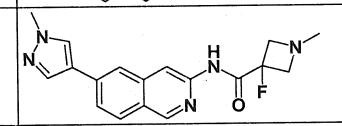
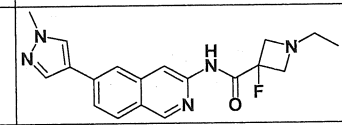
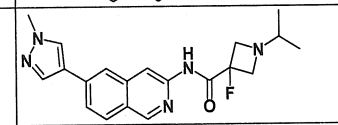
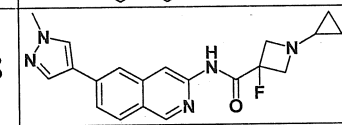
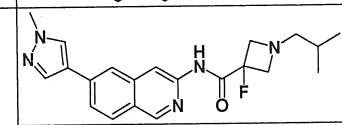
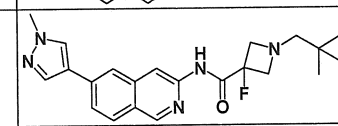
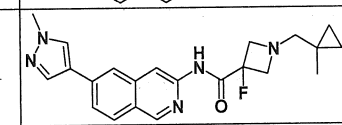
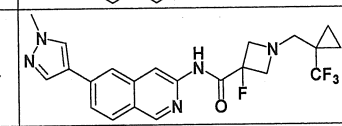
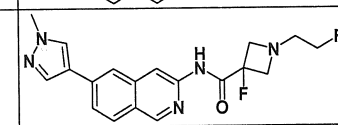
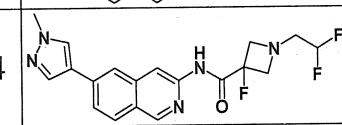
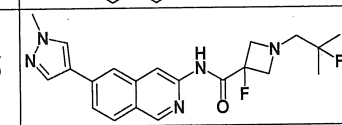
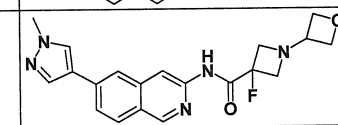
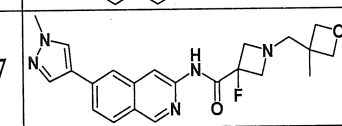
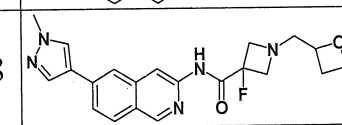
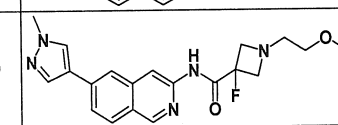
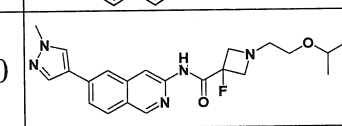
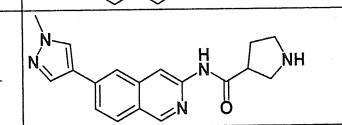
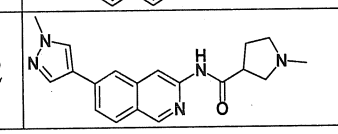
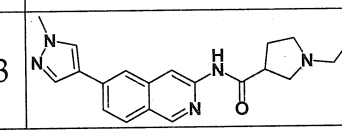
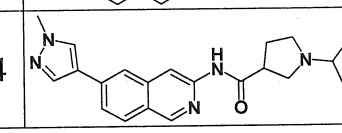
Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: 










, và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm –xyclopropyl, –xyclobutyl, –xyclopentyl, –xyclohexyl mỗi được thế tùy ý bằng 1-2 R^{37} và $–(CH_2)$xyclopropyl, $–(CH_2)$xyclobutyl, $–(CH_2)$xyclopentyl, và $–(CH_2)$xyclohexyl, mỗi được thế tùy ý bằng 1-2 R^{37}, và mỗi R^{37} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, metyl,$–CF_3$, $–OCF_3$, và –OMe.

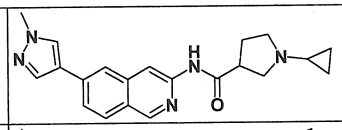
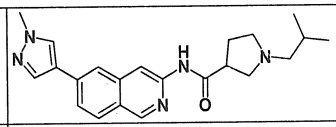
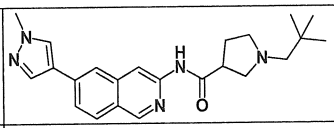
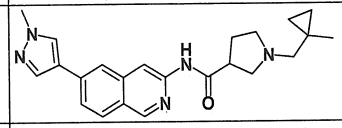
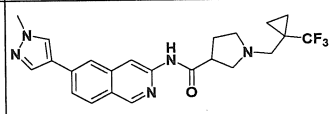
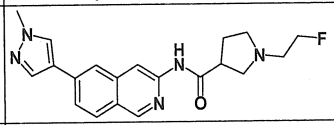
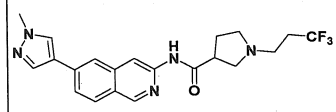
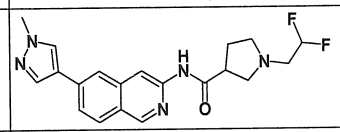
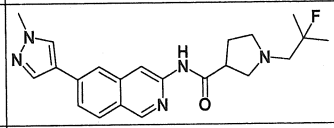
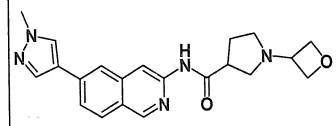
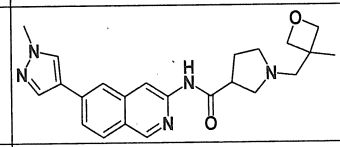
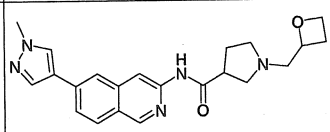
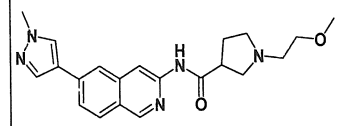
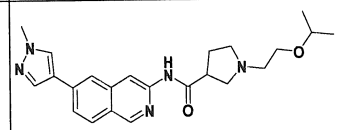
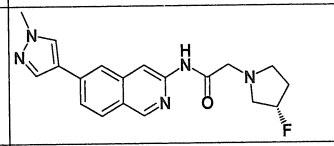
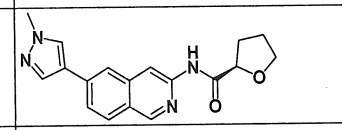
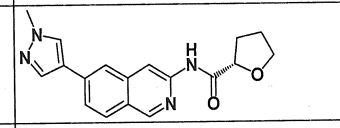
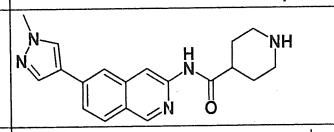
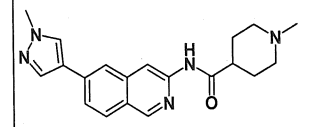
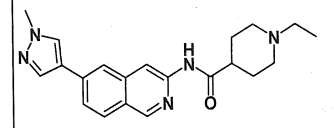
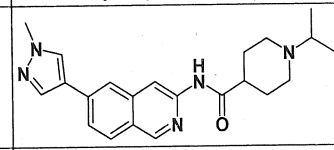
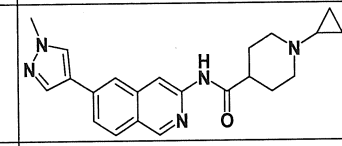
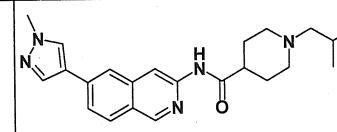
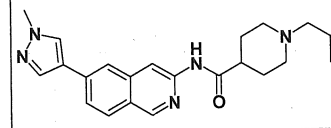
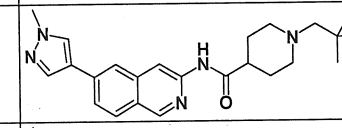
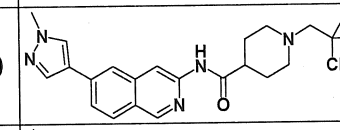
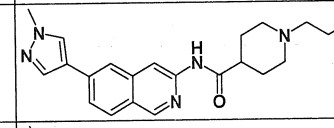
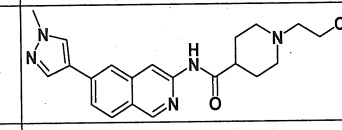
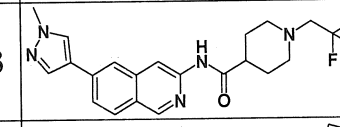
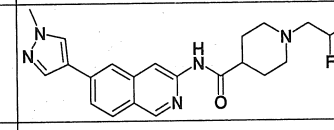
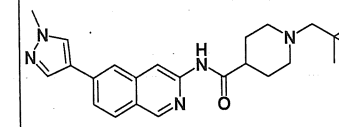
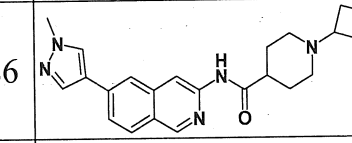
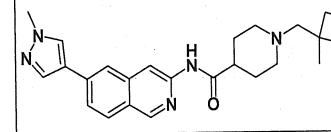
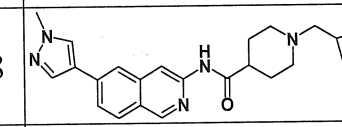
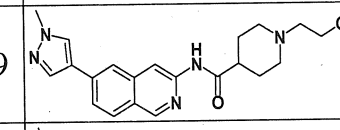
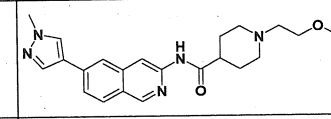
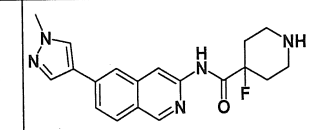
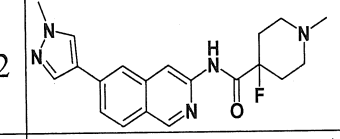
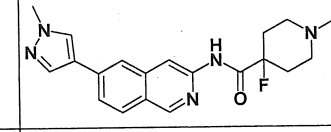
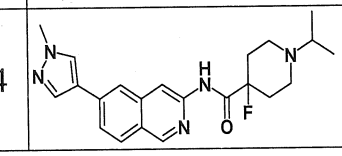
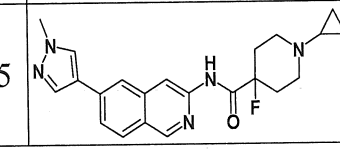
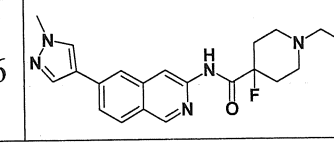
Theo một vài phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: 










, và R^6 là $–CF(C_{1-3}$ alkyl$)_2$; trong đó alkyl của $–CF(C_{1-3}$ alkyl$)_2$ được thế tùy ý bằng 1-2 flo.

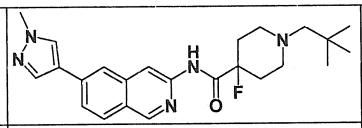
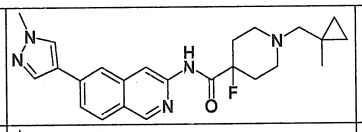
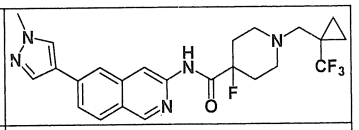
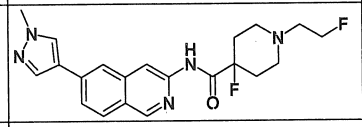
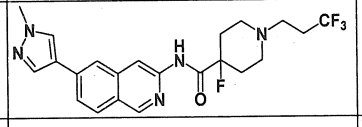
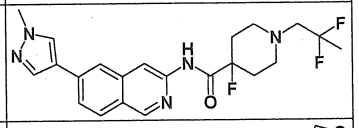
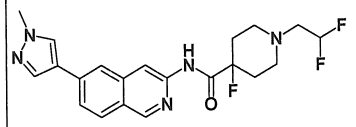
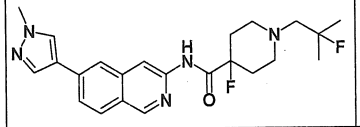
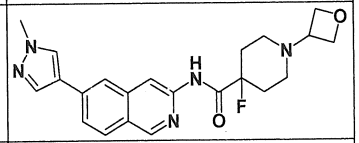
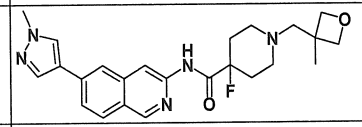
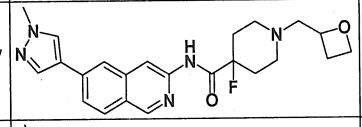
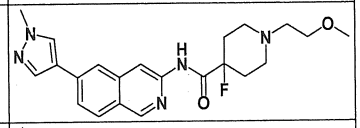
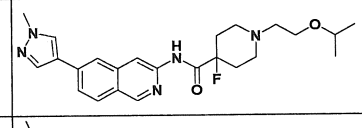
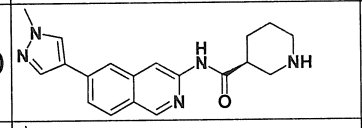
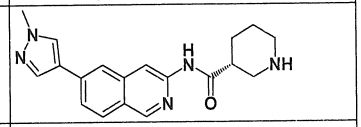
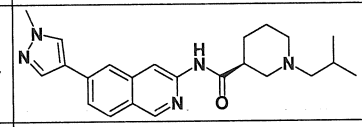
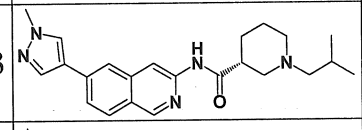
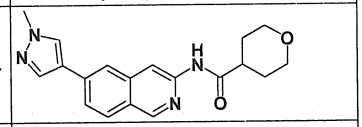
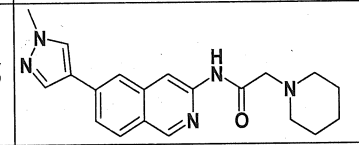
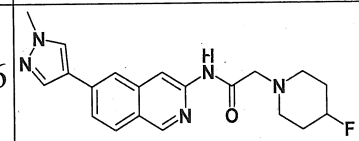
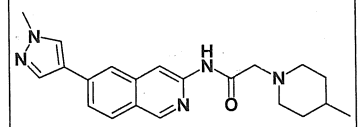
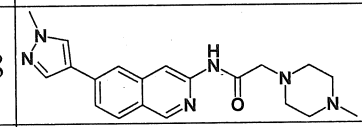
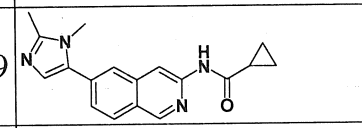
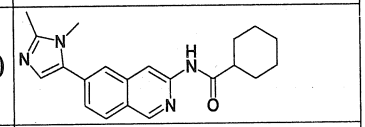
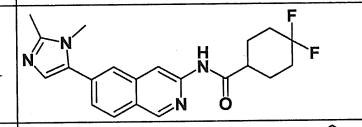
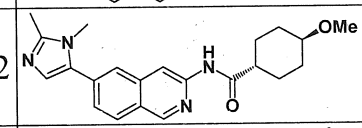
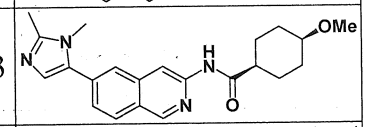
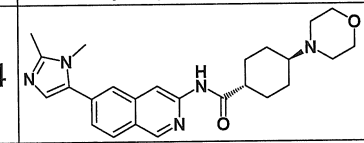
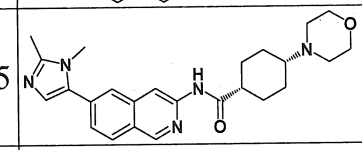
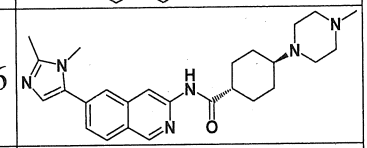
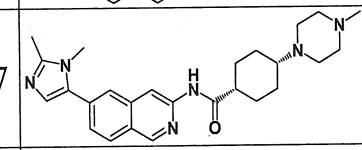
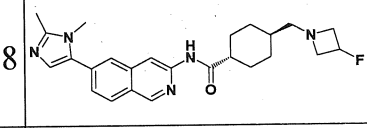
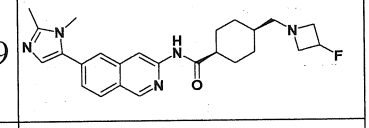
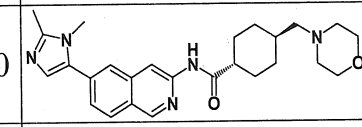
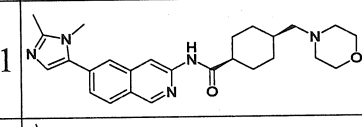
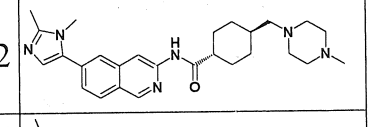
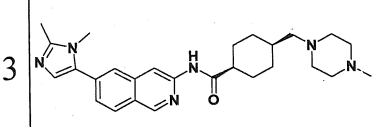
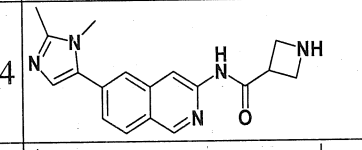
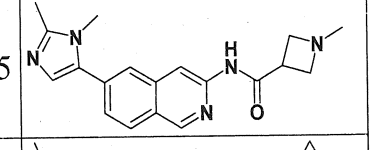
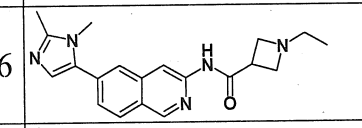
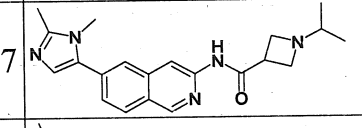
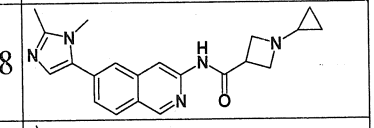
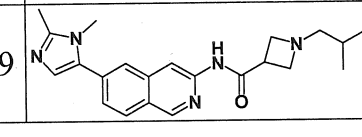
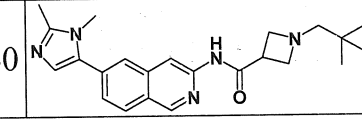
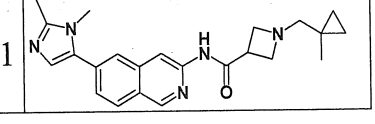
Các hợp chất minh họa có công thức (I) được thể hiện trong bảng 1.

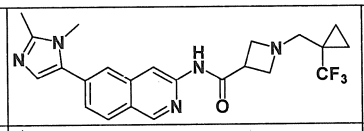
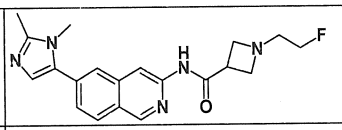
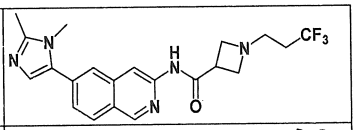
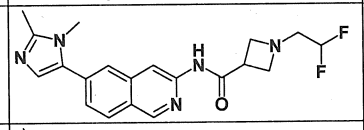
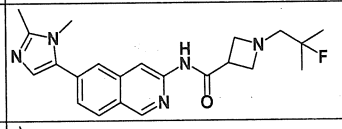
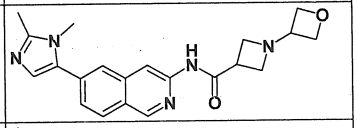
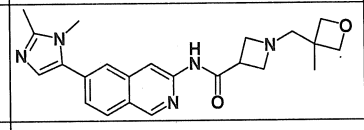
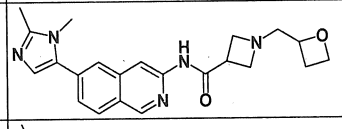
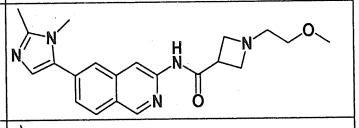
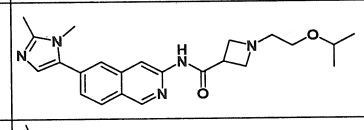
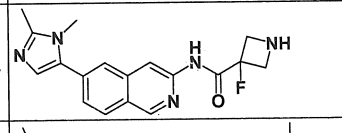
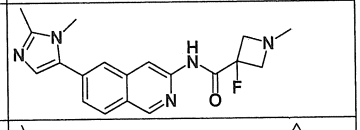
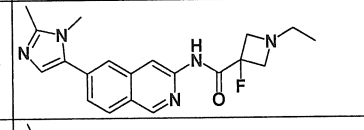
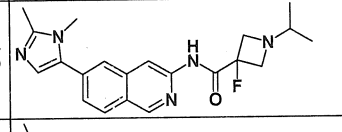
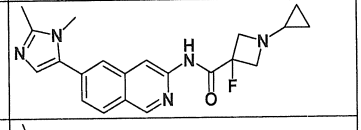
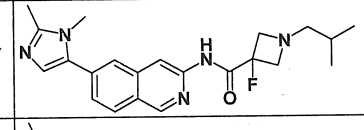
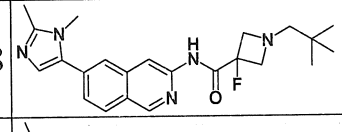
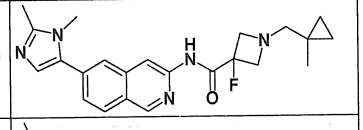
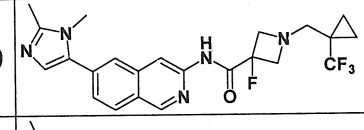
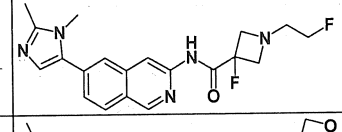
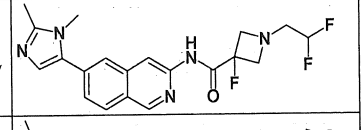
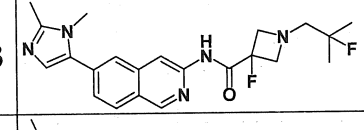
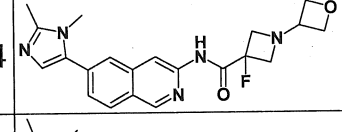
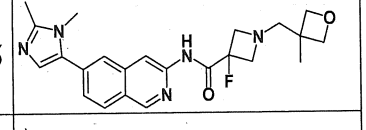
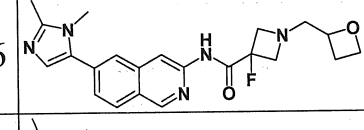
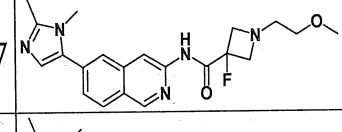
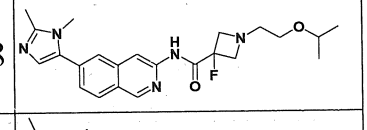
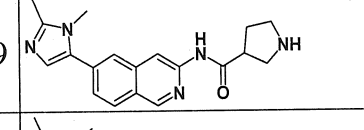
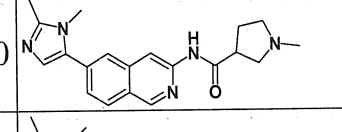
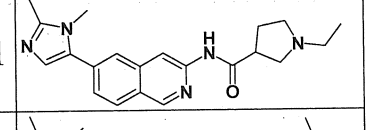
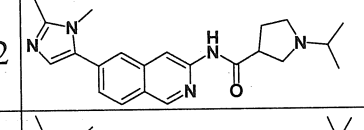
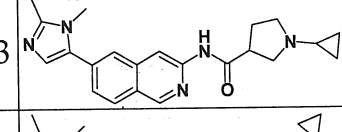
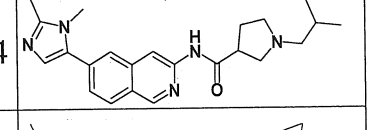
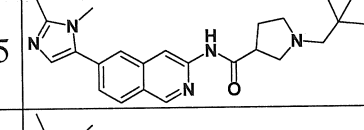
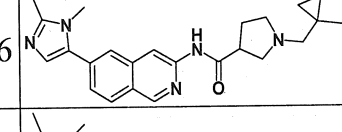
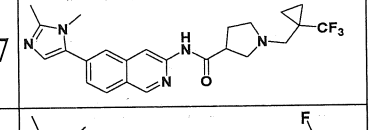
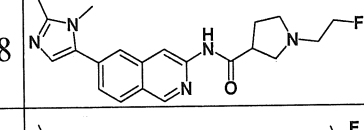
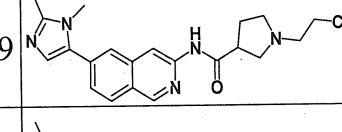
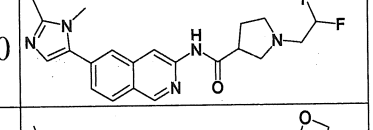
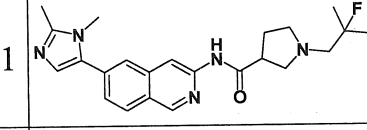
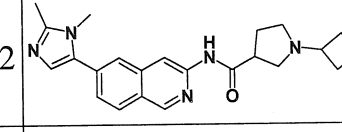
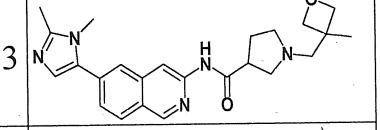
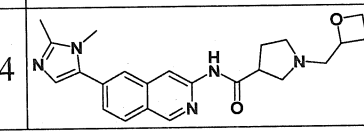
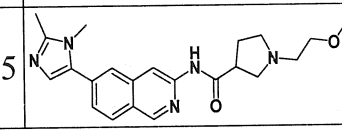
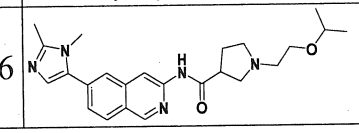
Bảng 1

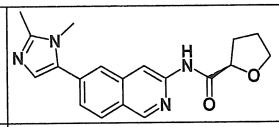
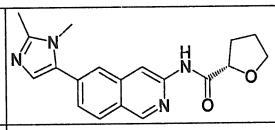
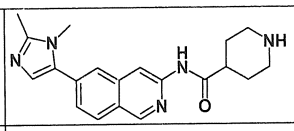
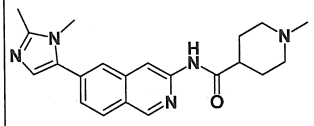
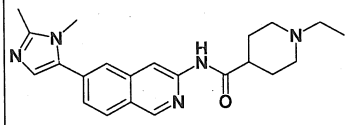
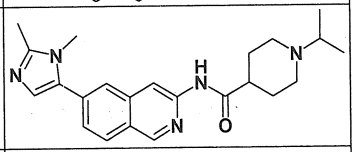
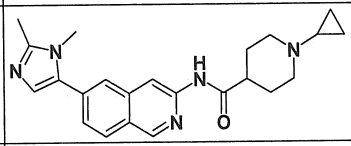
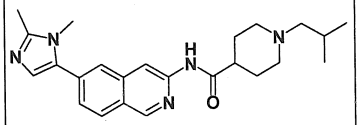
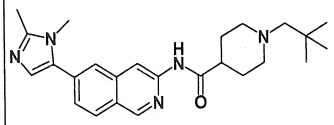
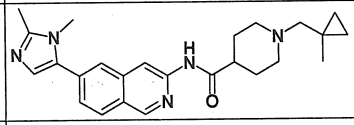
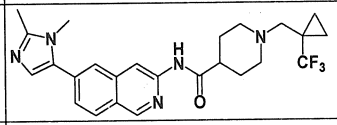
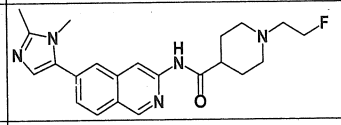
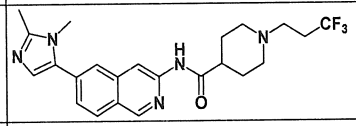
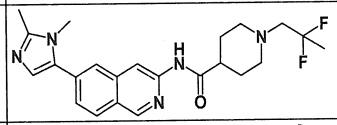
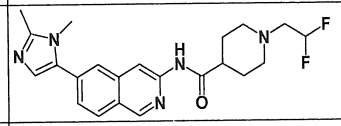
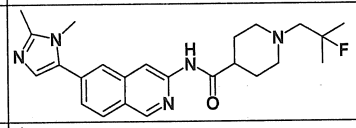
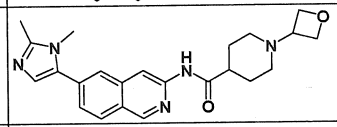
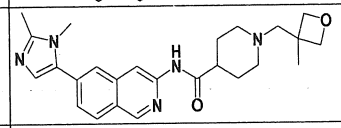
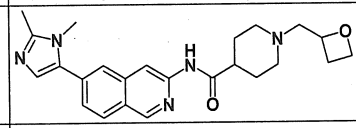
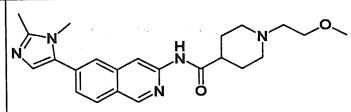
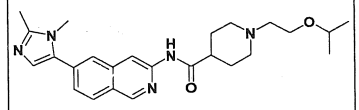
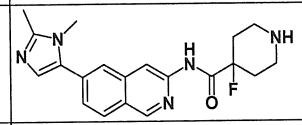
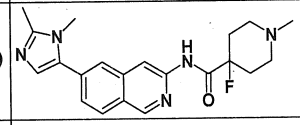
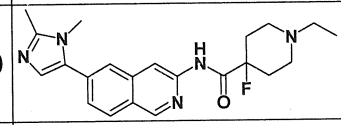
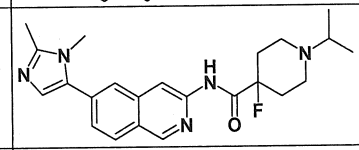
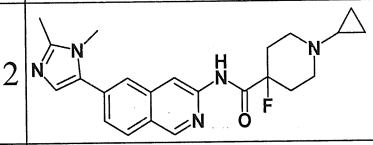
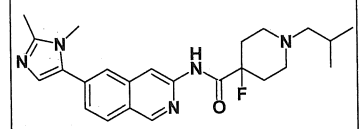
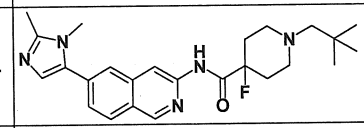
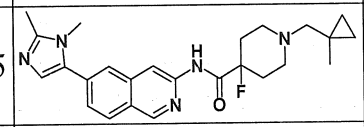
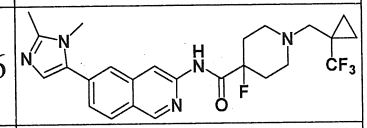
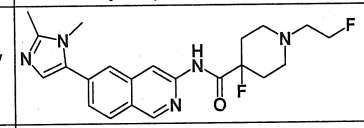
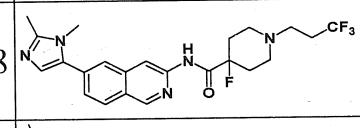
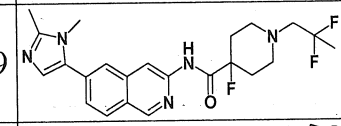
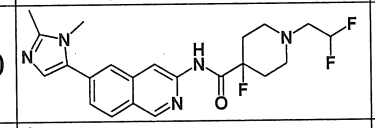
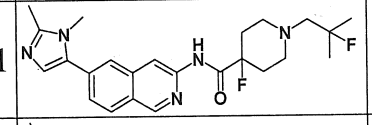
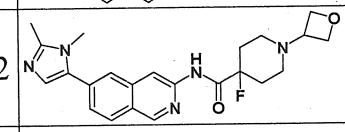
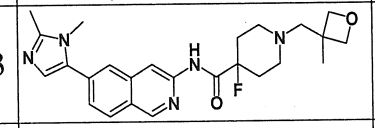
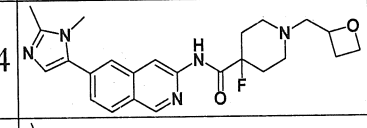
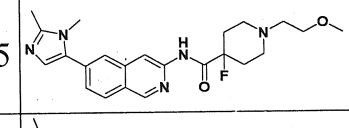
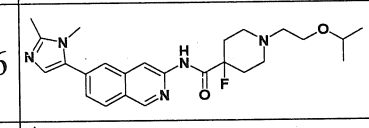
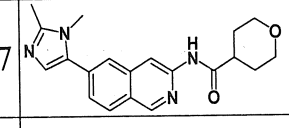
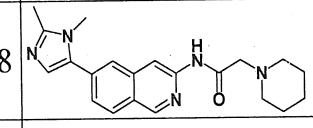
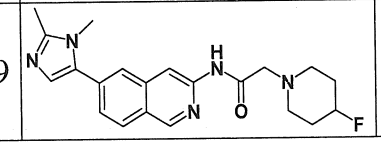
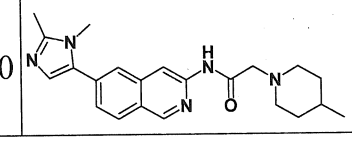
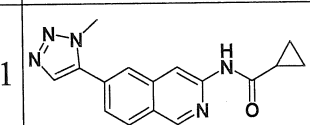
1		2		3	
4		5		6	

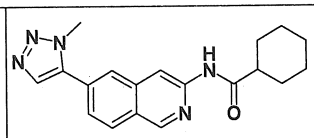
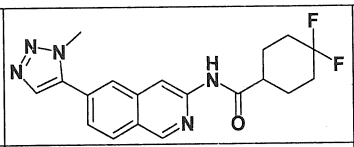
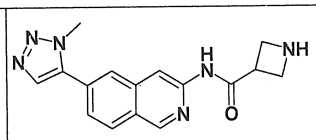
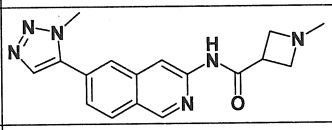
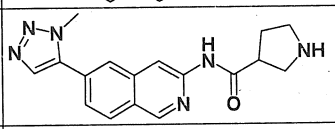
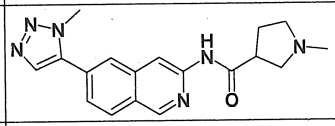
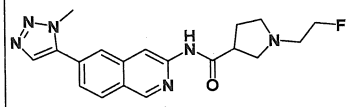
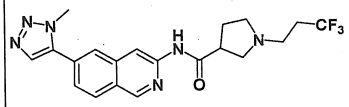
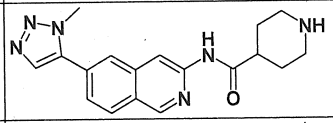
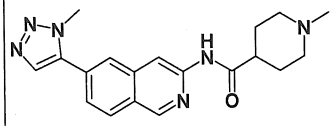
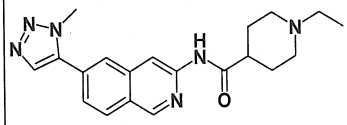
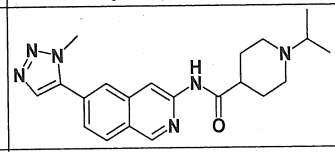
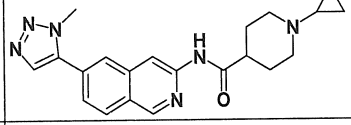
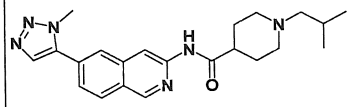
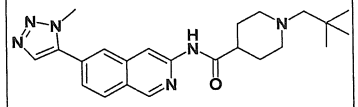
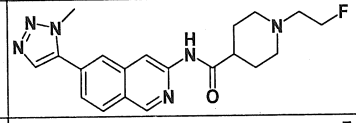
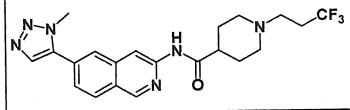
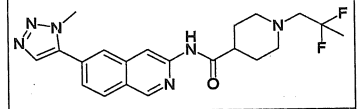
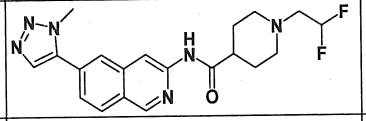
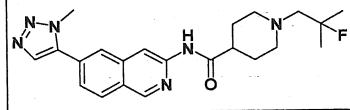
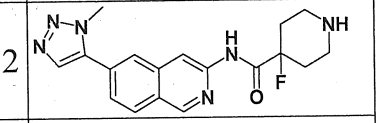
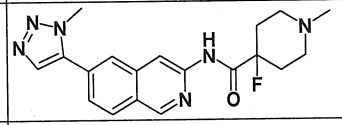
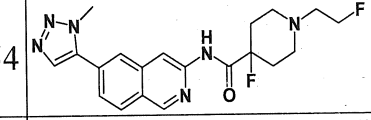
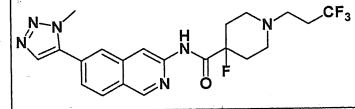
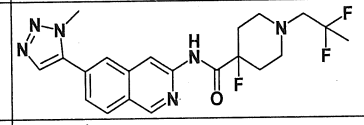
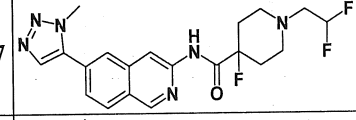
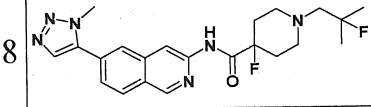
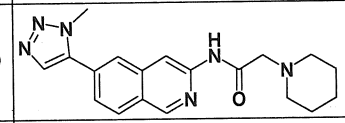
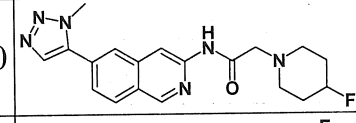
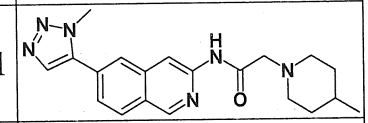
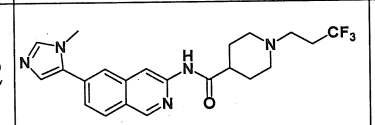
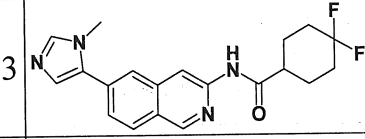
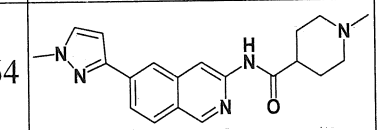
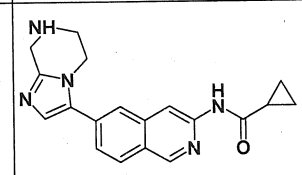
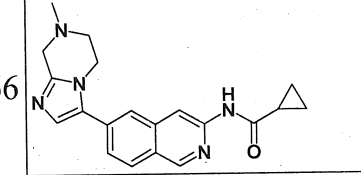
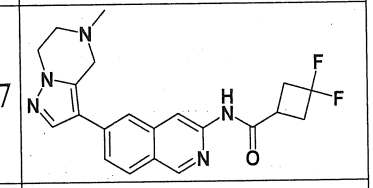
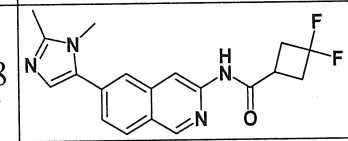
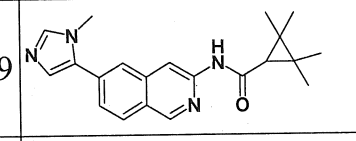
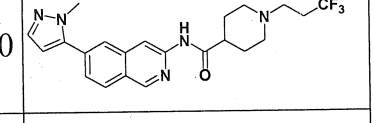
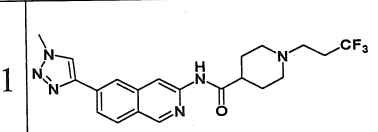
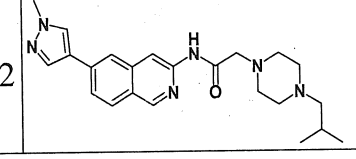
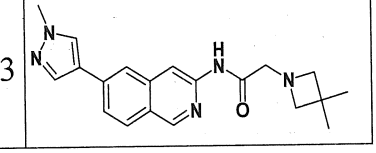
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	
46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	

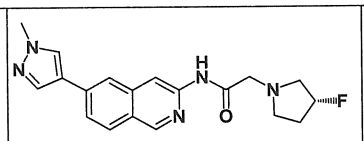
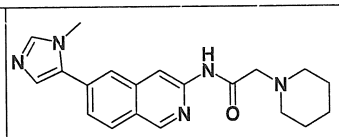
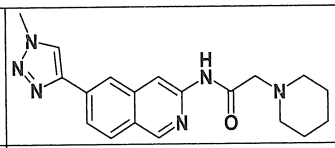
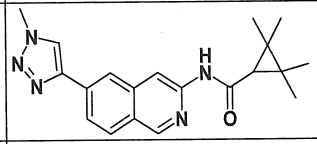
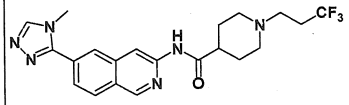
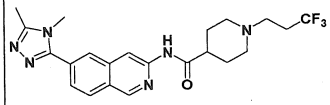
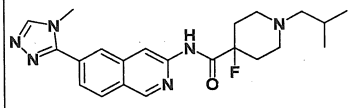
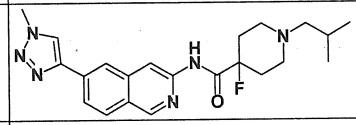
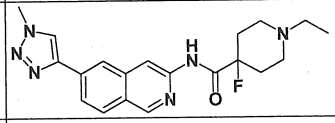
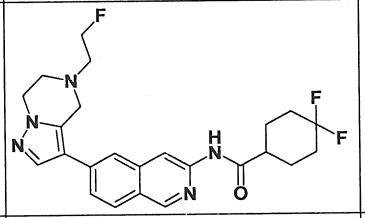
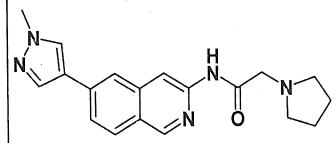
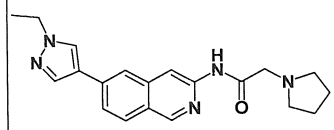
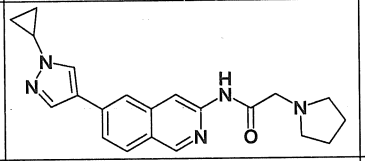
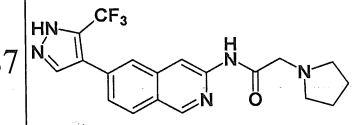
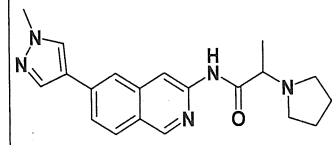
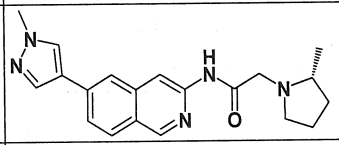
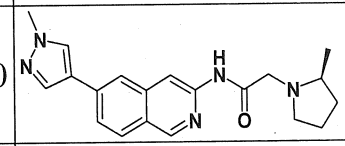
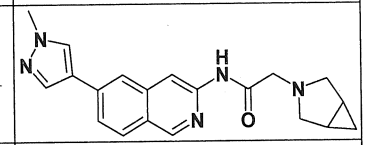
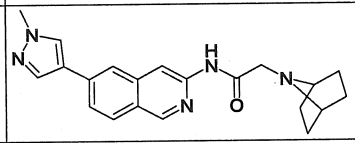
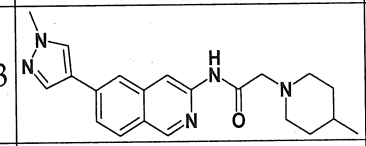
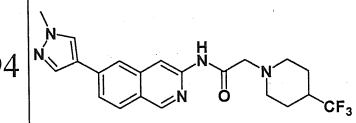
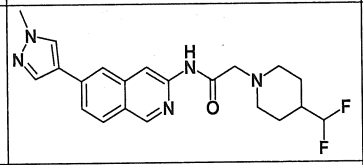
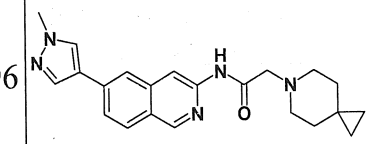
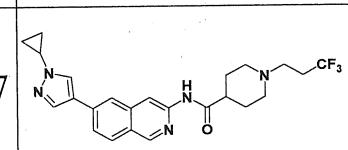
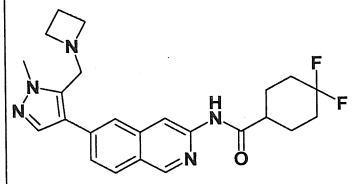
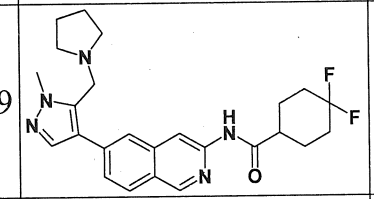
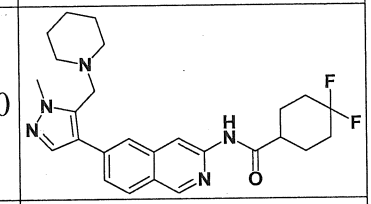
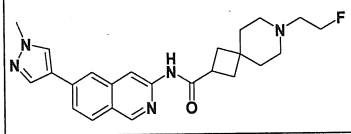
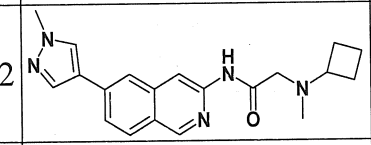
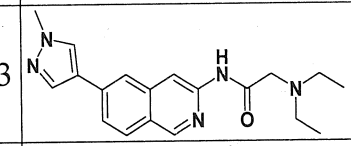
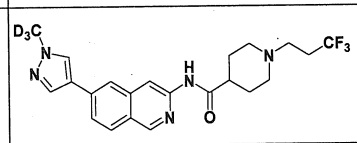
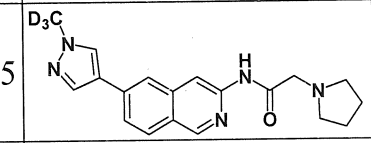
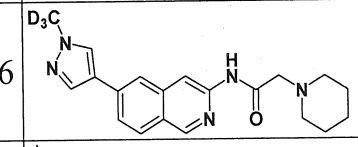
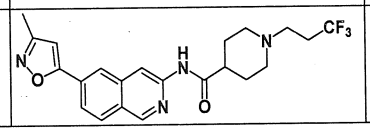
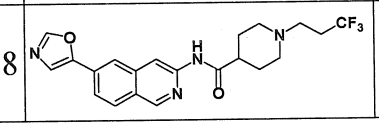
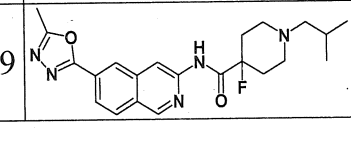
55		56		57	
58		59		60	
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	
73		74		75	
76		77		78	
79		80		81	
82		83		84	
85		86		87	
88		89		90	
91		92		93	
94		95		96	

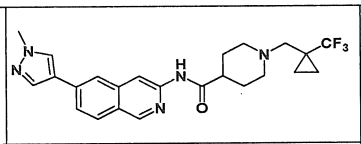
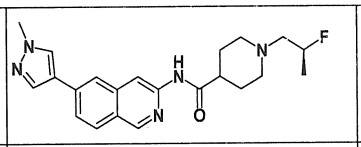
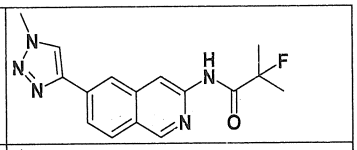
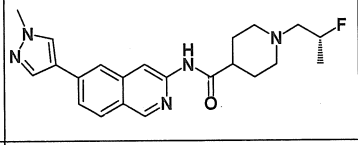
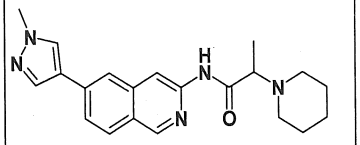
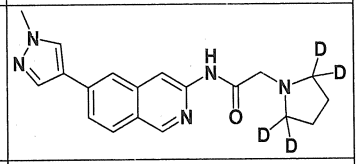
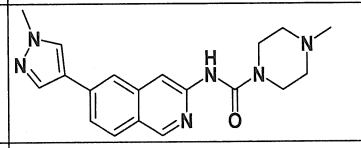
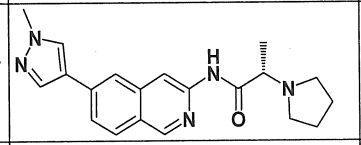
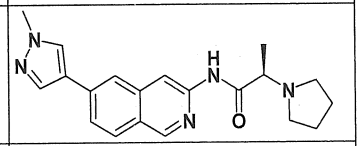
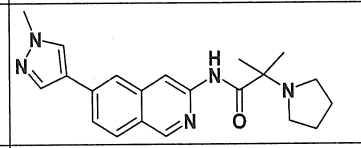
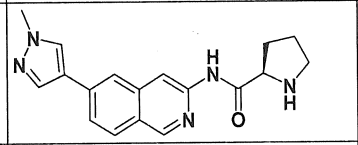
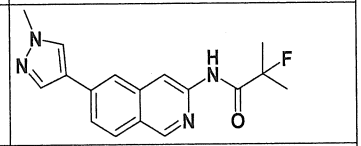
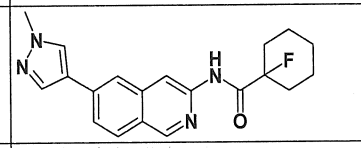
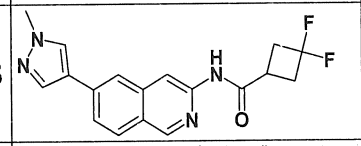
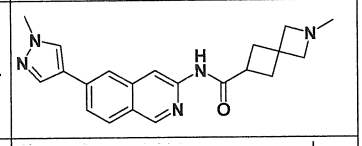
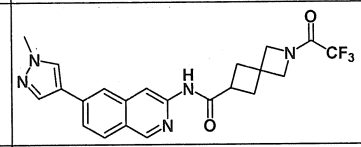
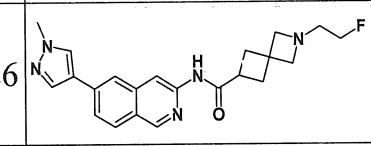
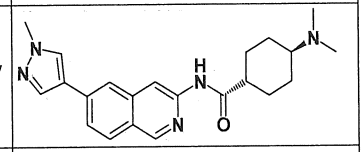
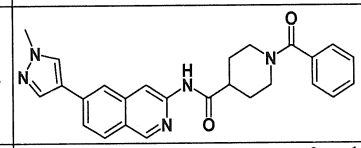
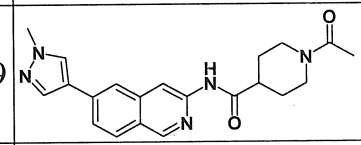
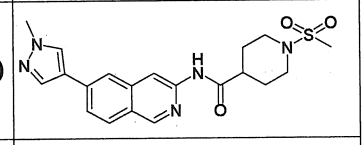
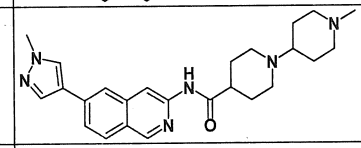
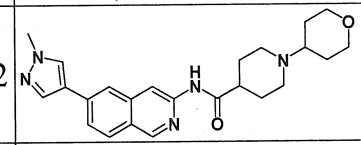
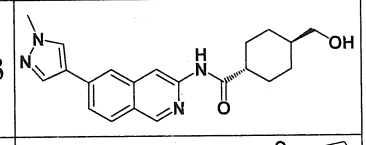
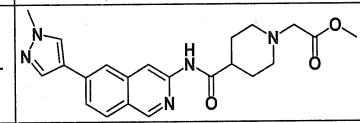
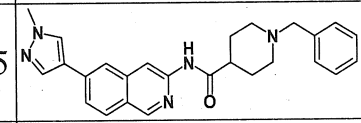
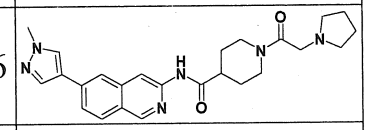
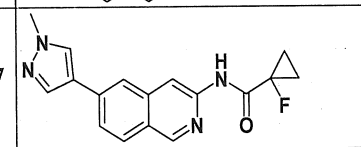
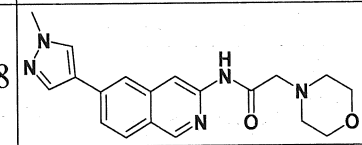
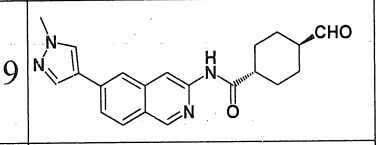
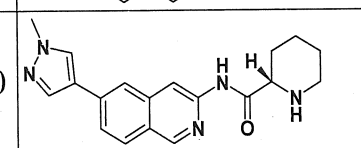
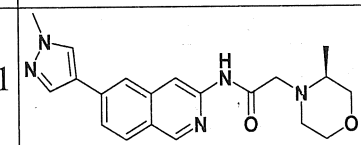
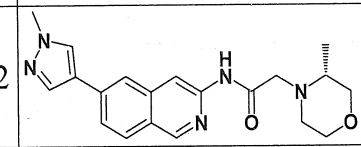
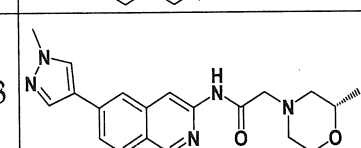
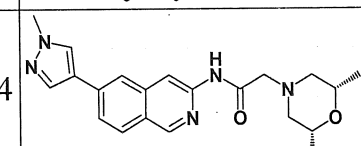
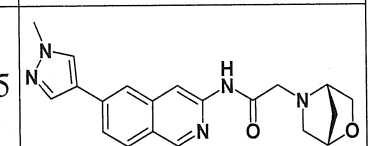
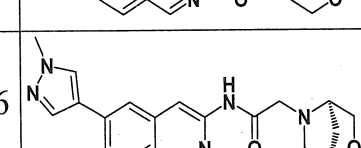
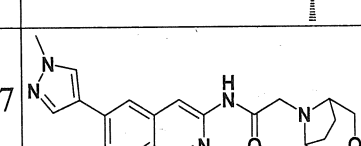
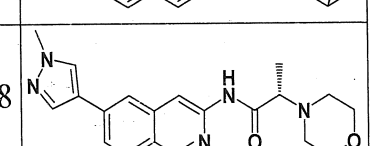
97		98		99	
100		101		102	
103		104		105	
106		107		108	
109		110		111	
112		113		114	
115		116		117	
118		119		120	
121		122		123	
124		125		126	
127		128		129	
130		131		132	
133		134		135	
136		137		138	
139		140		141	

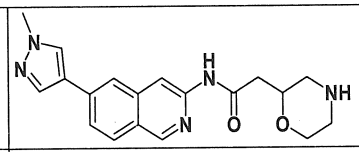
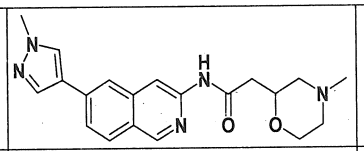
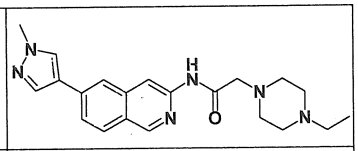
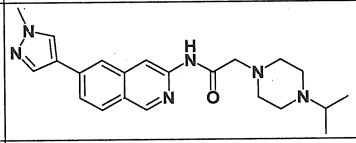
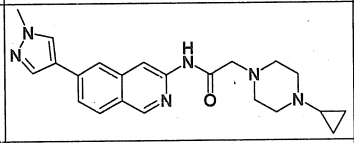
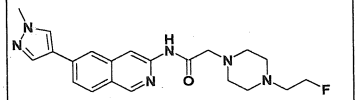
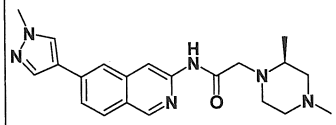
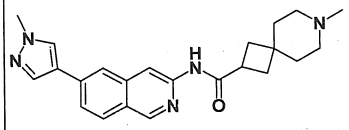
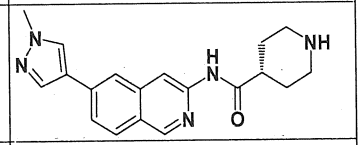
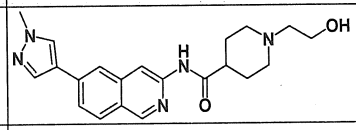
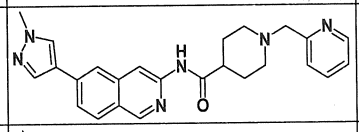
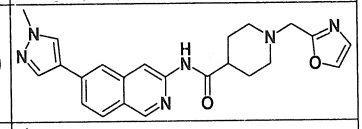
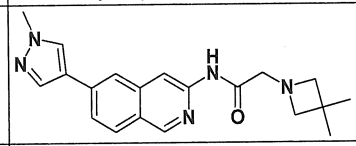
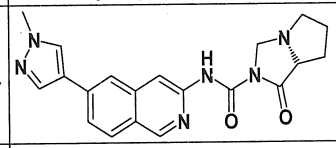
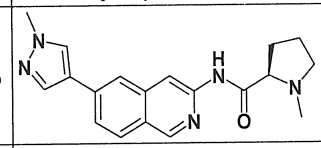
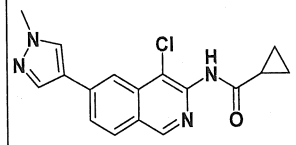
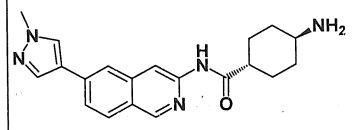
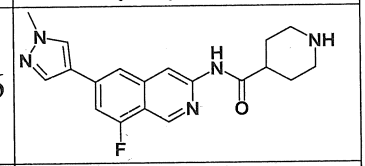
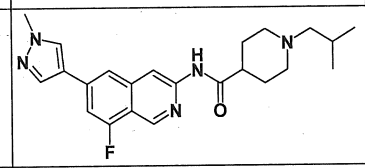
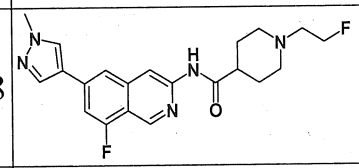
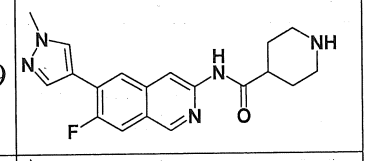
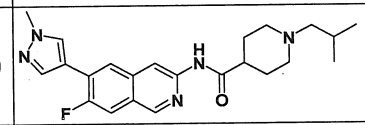
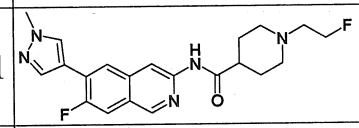
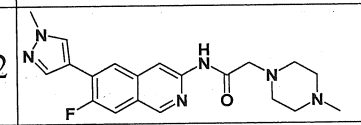
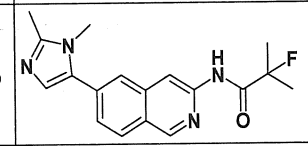
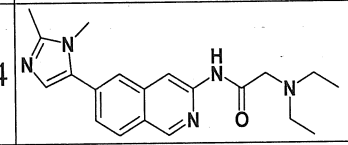
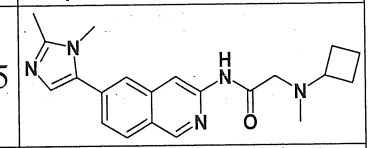
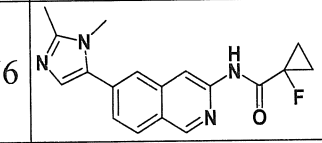
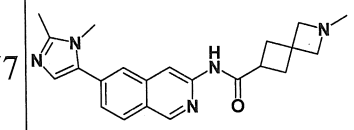
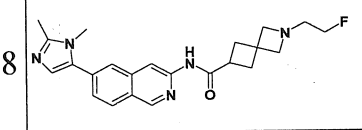
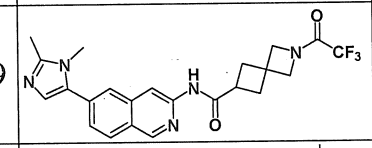
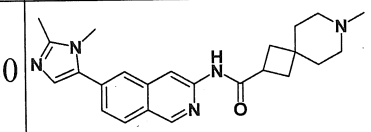
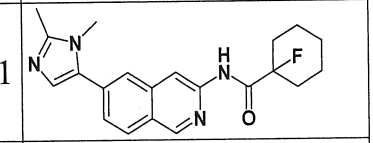
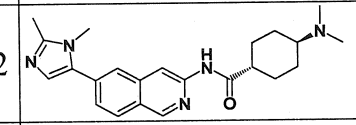
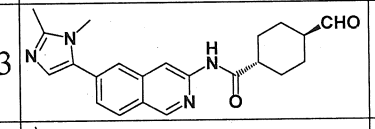
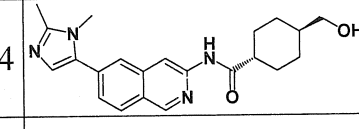
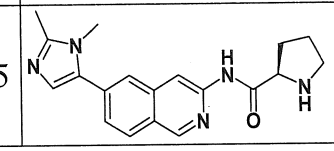
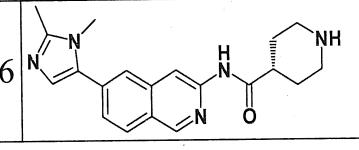
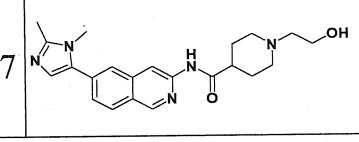
142		143		144	
145		146		147	
148		149		150	
151		152		153	
154		155		156	
157		158		159	
160		161		162	
163		164		165	
166		167		168	
169		170		171	
172		173		174	
175		176		177	
178		179		180	
181		182		183	
184		185		186	

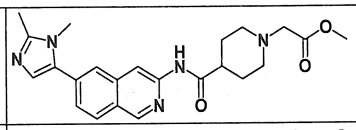
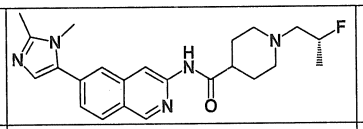
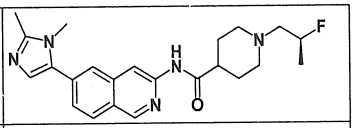
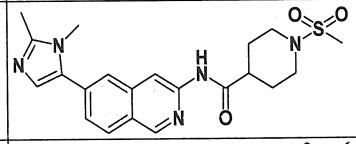
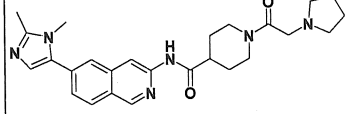
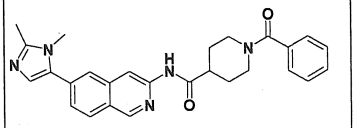
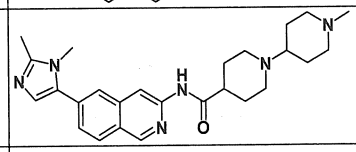
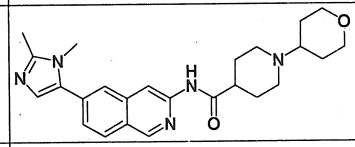
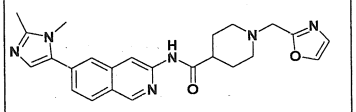
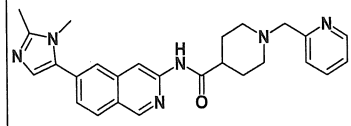
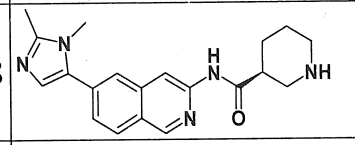
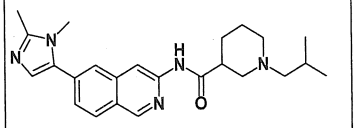
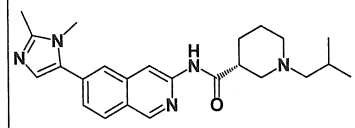
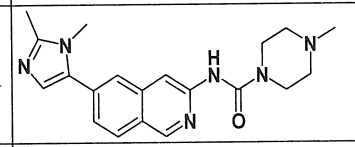
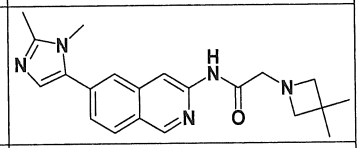
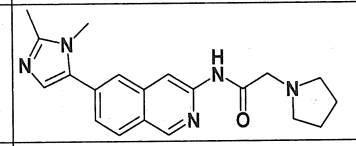
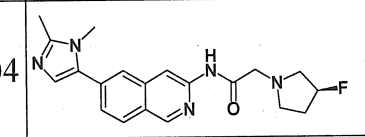
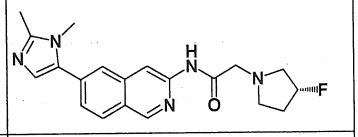
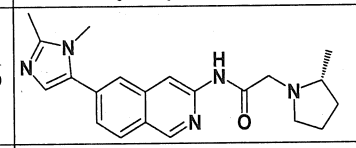
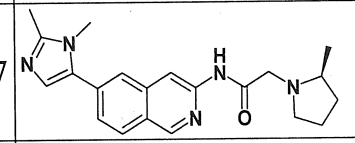
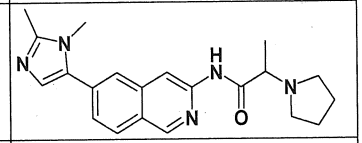
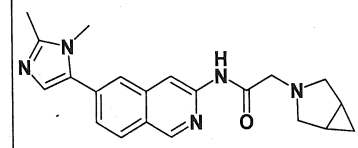
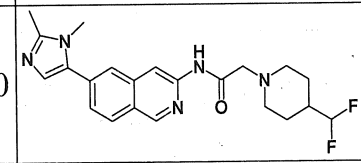
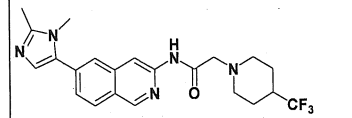
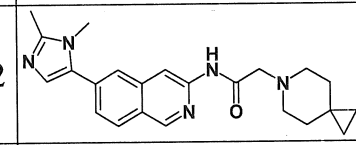
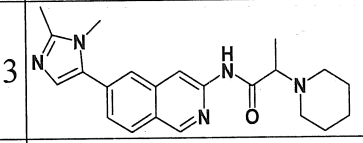
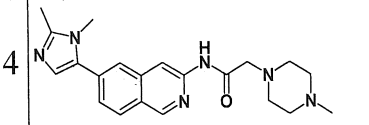
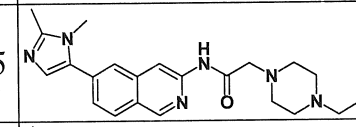
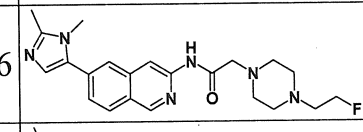
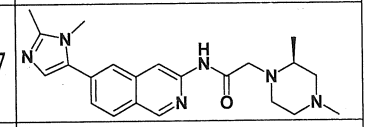
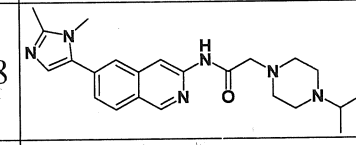
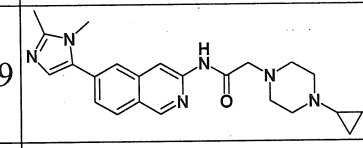
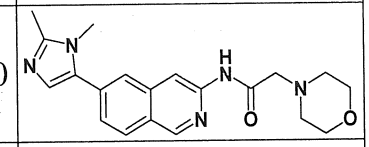
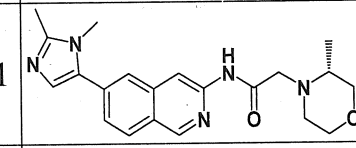
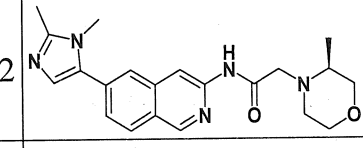
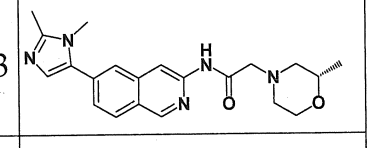
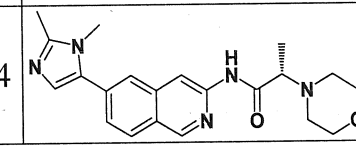
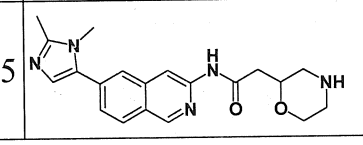
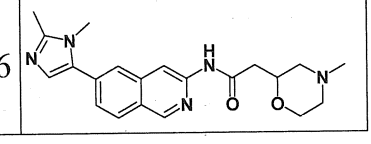
187		188		189	
190		191		192	
193		194		195	
196		197		198	
199		200		201	
202		203		204	
205		206		207	
208		209		210	
211		212		213	
214		215		216	
217		218		219	
220		221		222	
223		224		225	
226		227		228	
229		230		231	

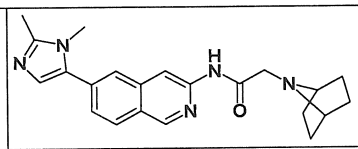
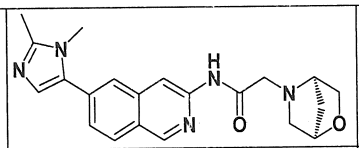
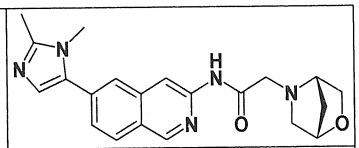
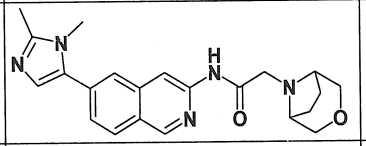
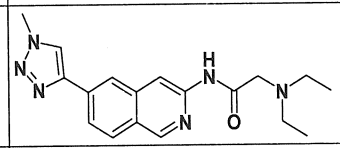
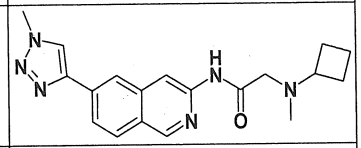
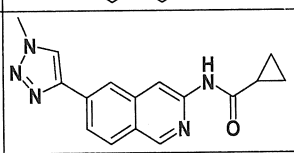
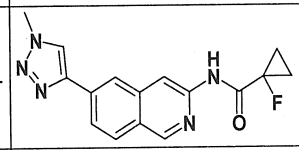
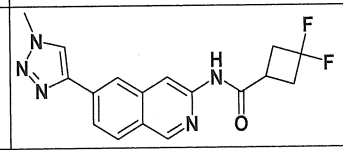
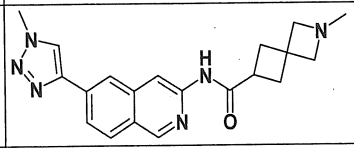
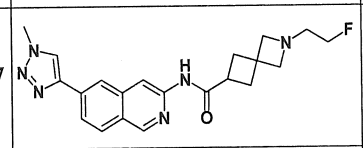
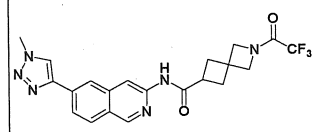
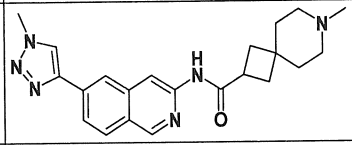
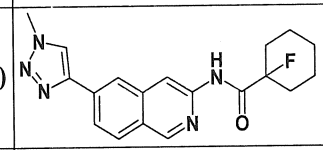
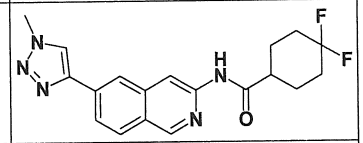
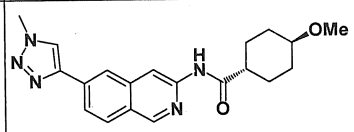
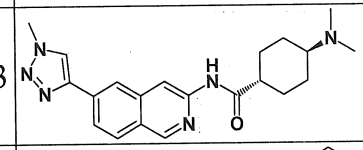
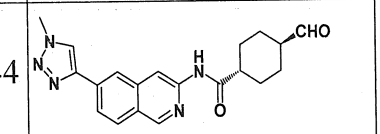
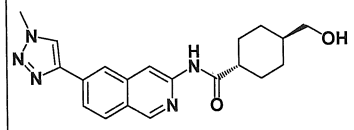
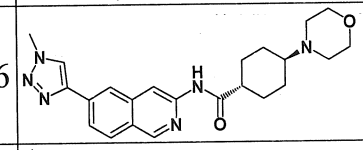
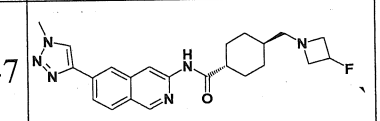
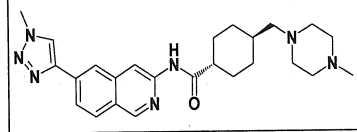
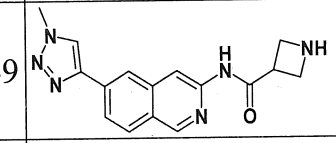
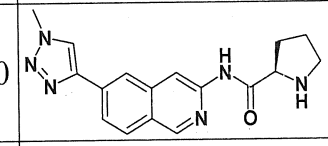
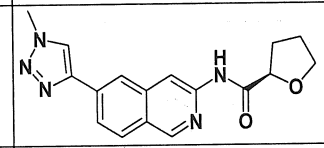
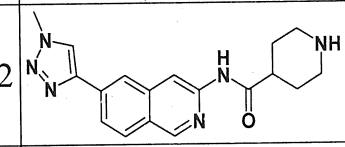
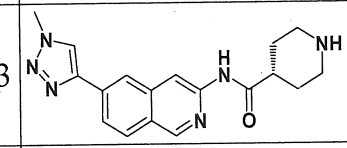
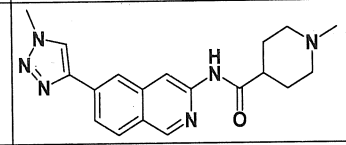
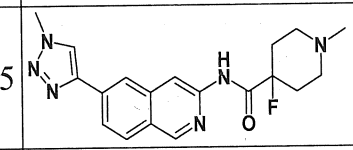
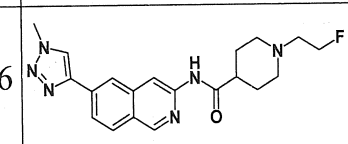
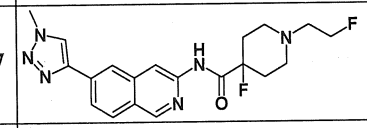
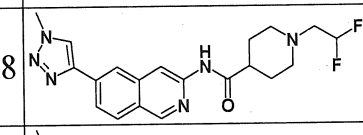
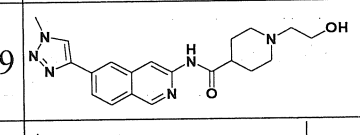
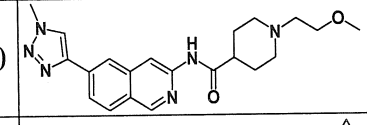
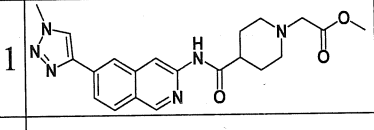
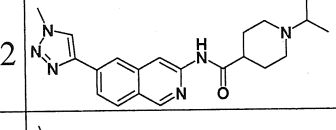
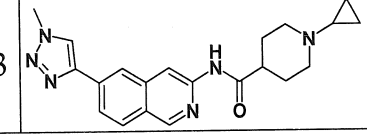
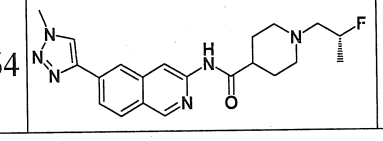
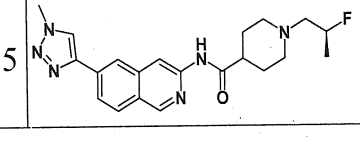
232		233		234	
235		236		237	
238		239		240	
241		242		243	
244		245		246	
247		248		249	
250		251		252	
253		254		255	
256		257		258	
259		260		261	
262		263		264	
265		266		267	
268		269		270	
271		272		273	

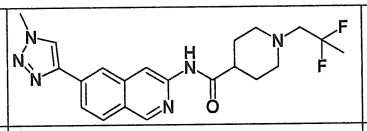
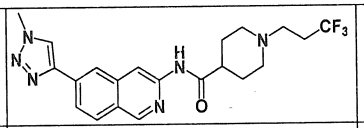
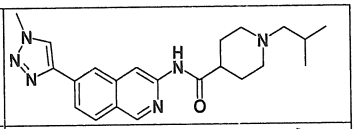
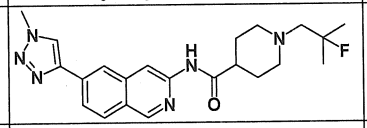
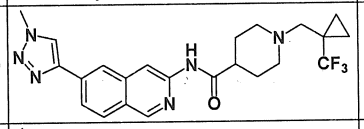
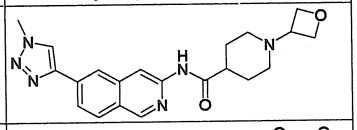
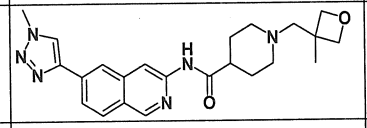
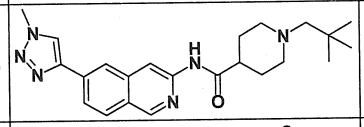
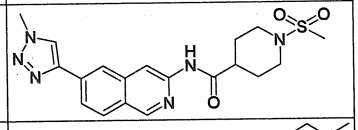
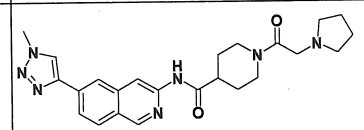
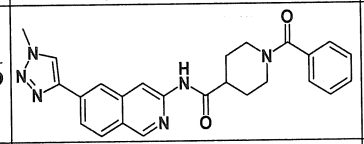
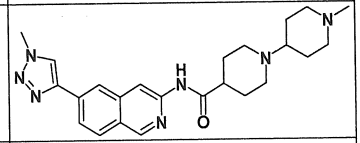
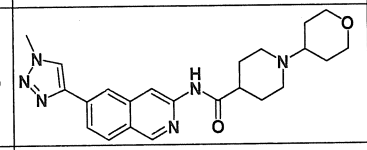
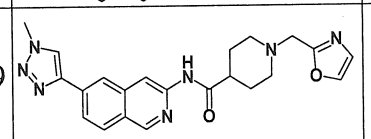
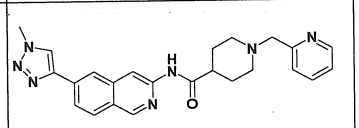
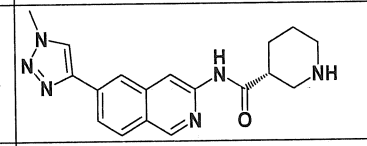
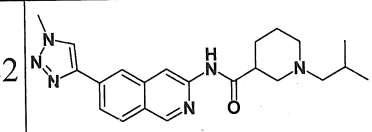
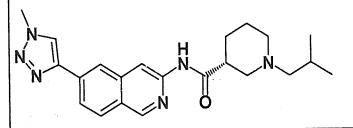
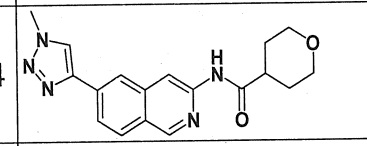
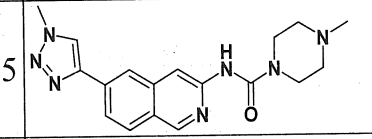
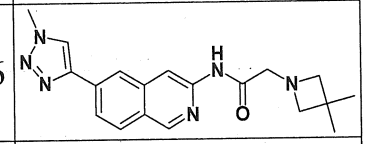
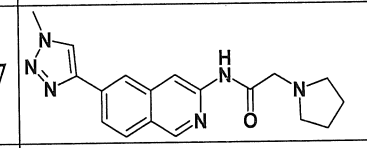
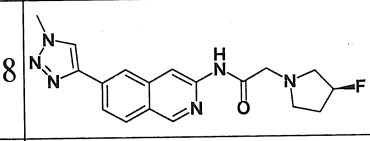
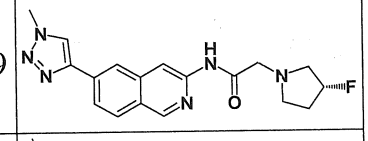
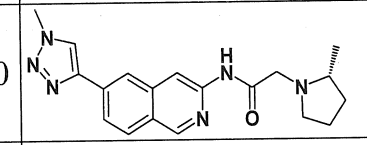
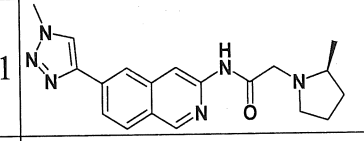
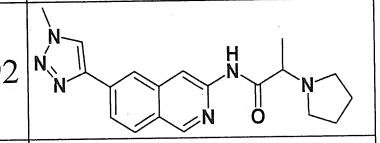
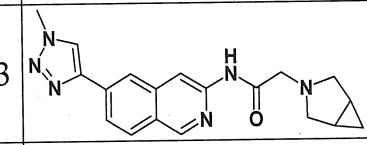
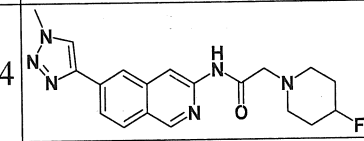
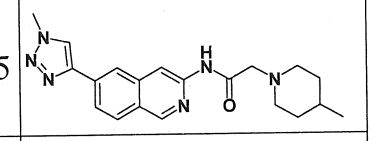
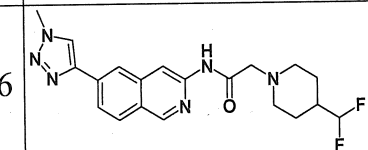
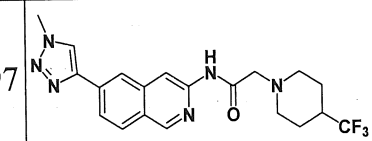
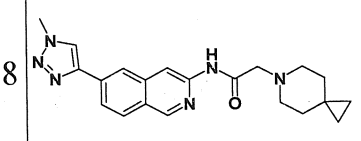
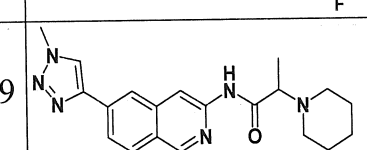
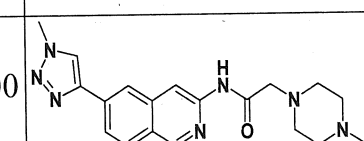
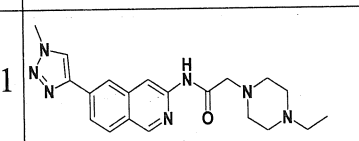
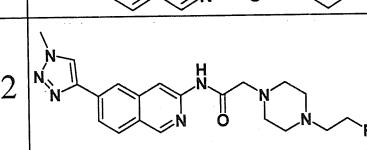
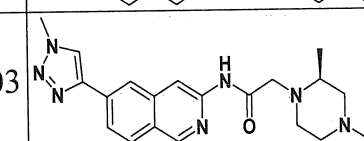
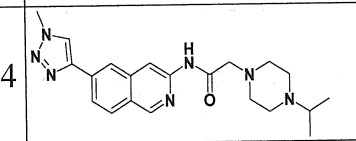
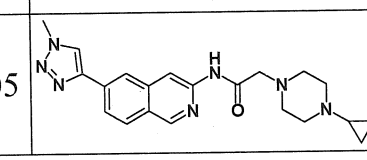
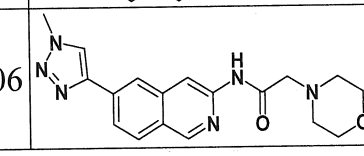
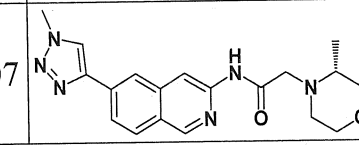
274		275		276	
277		278		279	
280		281		282	
283		284		285	
286		287		288	
289		290		291	
292		293		294	
295		296		297	
298		299		300	
301		302		303	
304		305		306	
307		308		309	

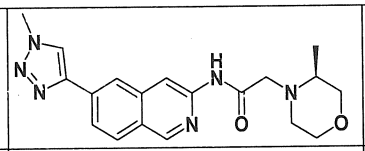
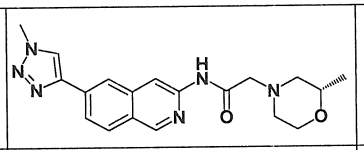
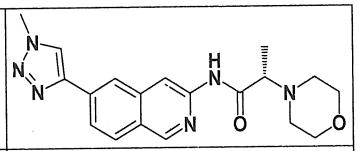
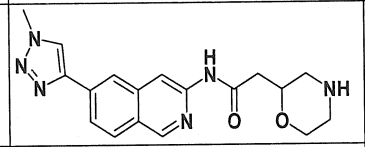
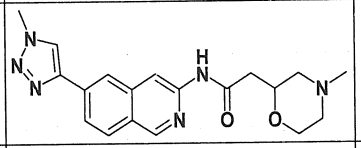
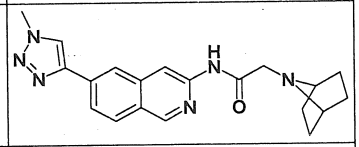
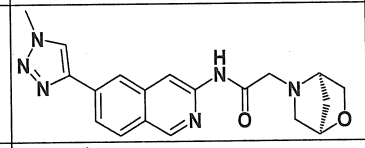
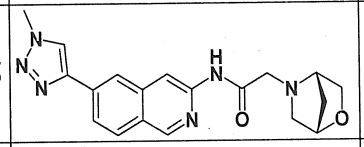
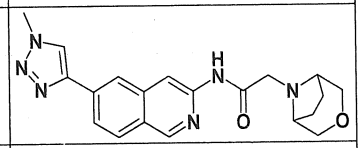
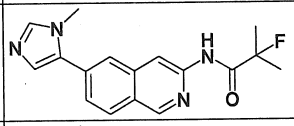
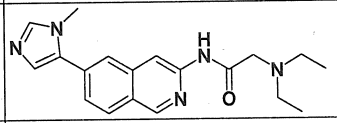
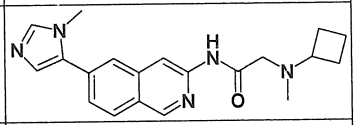
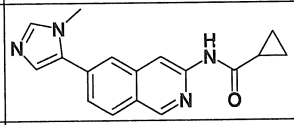
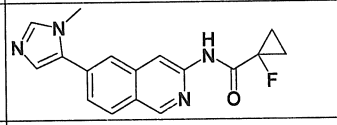
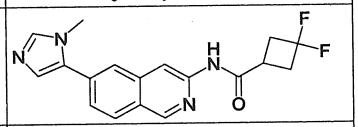
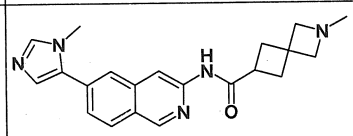
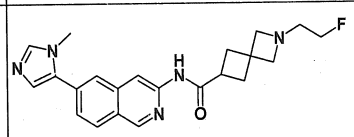
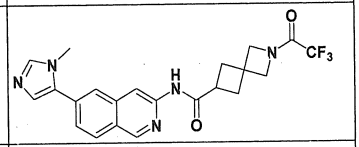
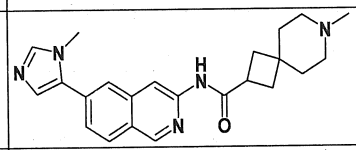
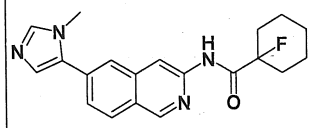
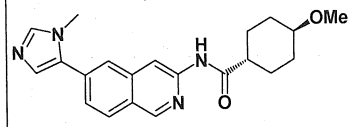
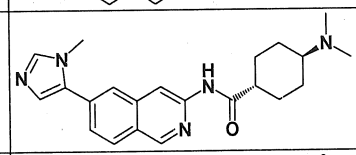
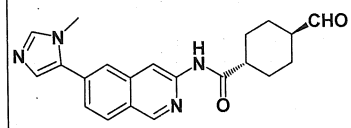
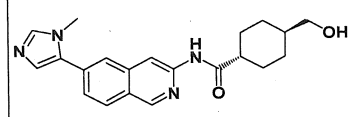
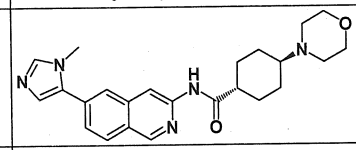
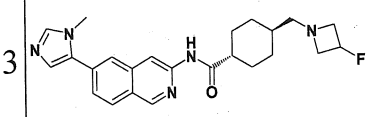
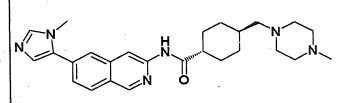
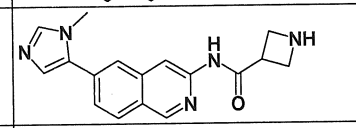
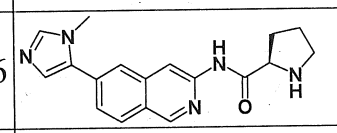
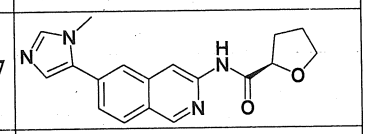
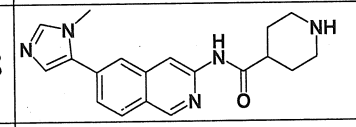
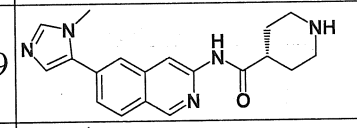
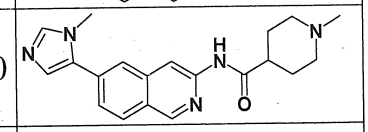
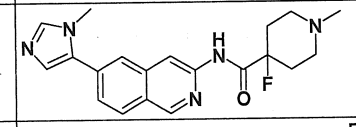
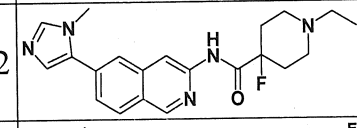
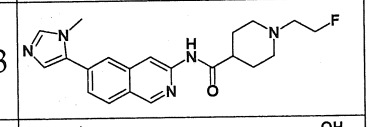
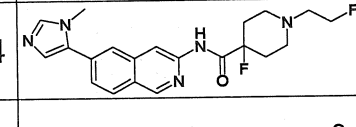
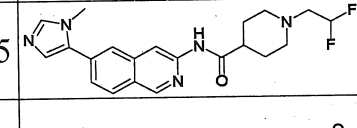
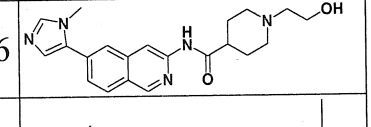
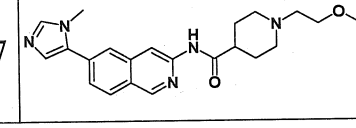
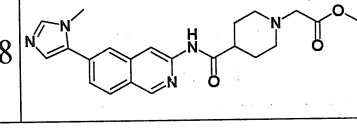
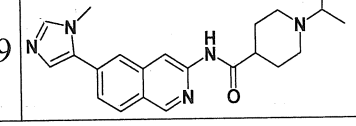
310		311		312	
313		314		315	
316		317		318	
319		320		321	
322		323		324	
325		326		327	
328		329		330	
331		332		333	
334		335		336	
337		338		339	
340		341		342	
343		344		345	
346		347		348	

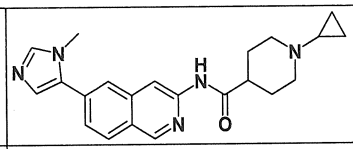
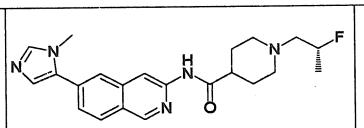
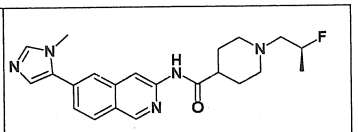
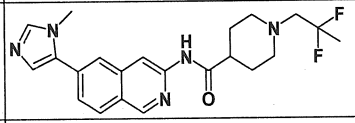
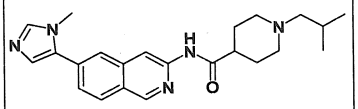
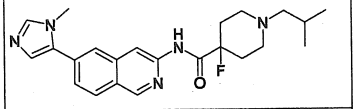
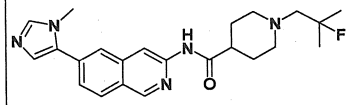
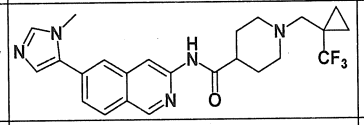
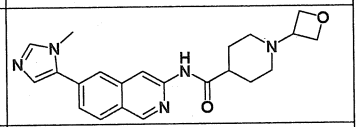
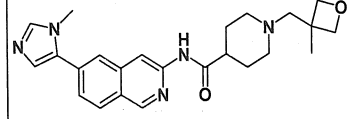
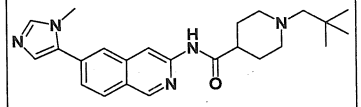
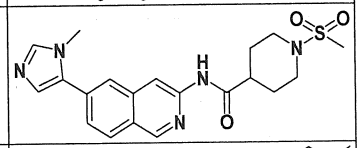
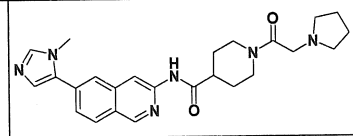
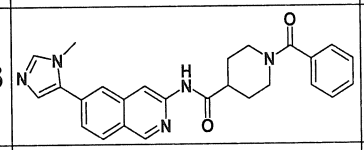
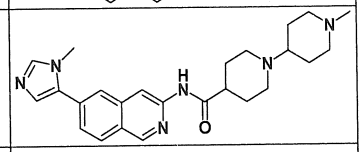
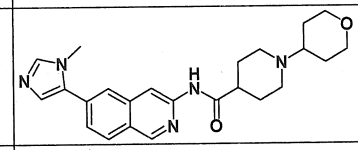
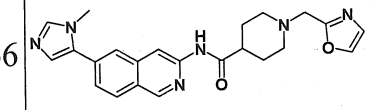
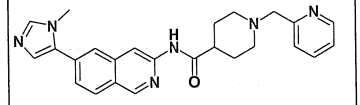
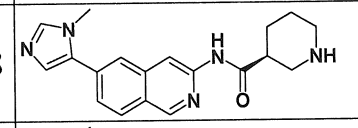
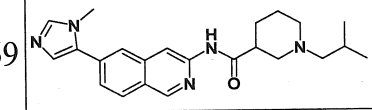
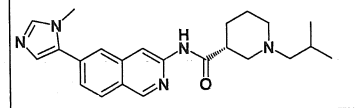
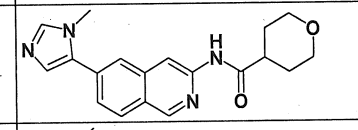
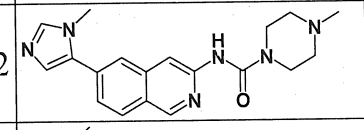
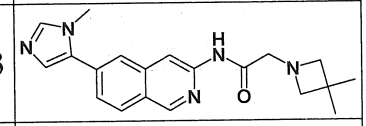
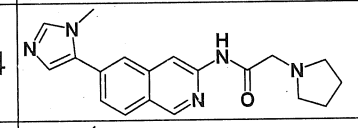
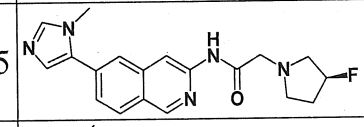
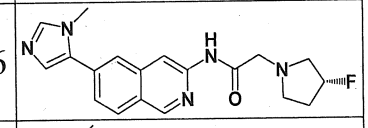
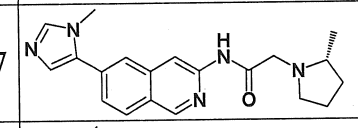
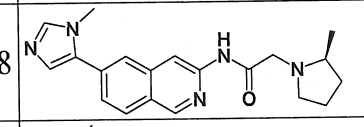
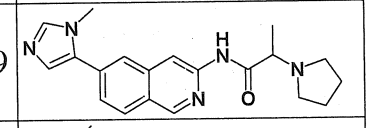
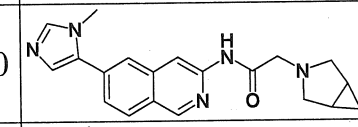
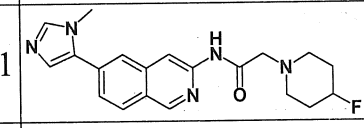
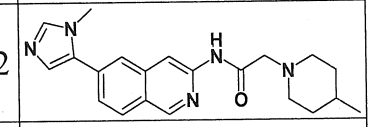
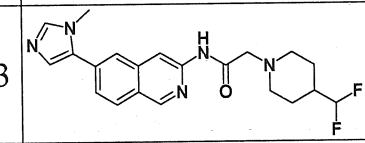
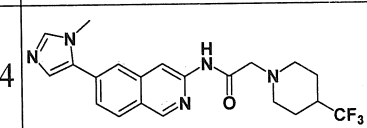
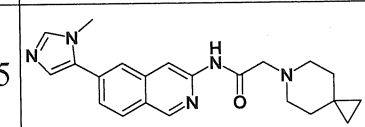
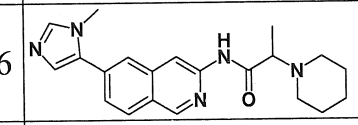
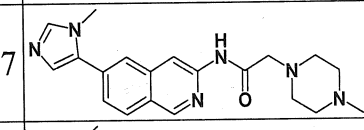
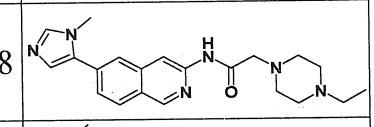
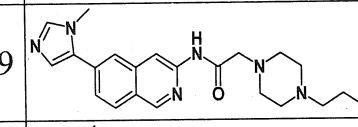
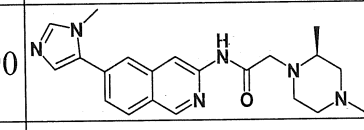
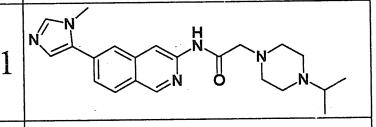
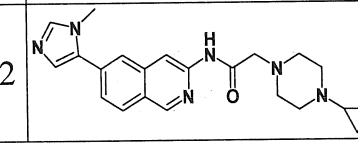
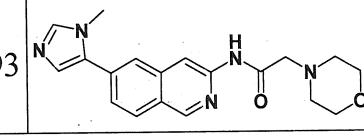
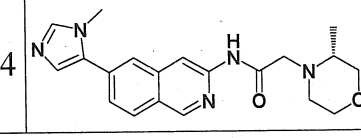
349		350		351	
352		353		354	
355		356		357	
358		359		360	
361		362		363	
364		365		366	
367		368		369	
370		371		372	
373		374		375	
376		377		378	
379		380		381	
382		383		384	
385		386		387	

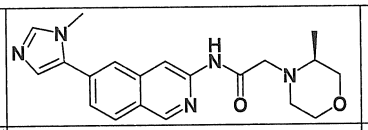
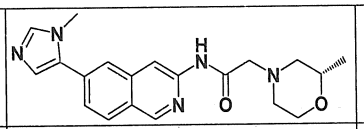
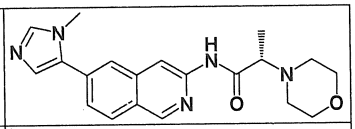
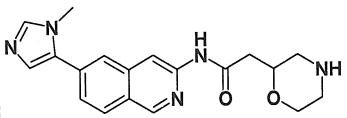
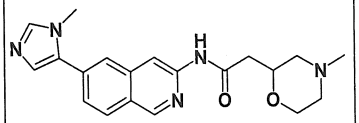
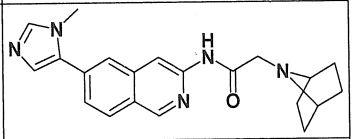
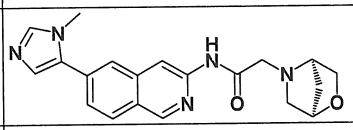
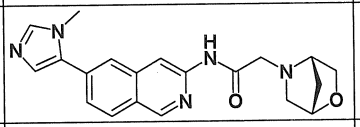
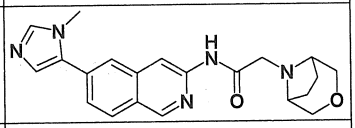
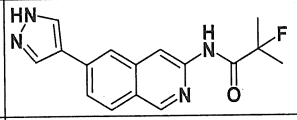
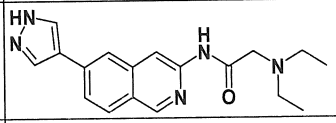
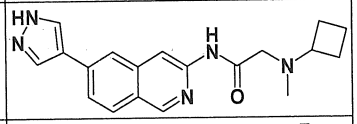
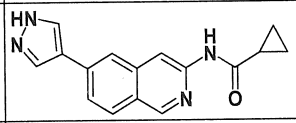
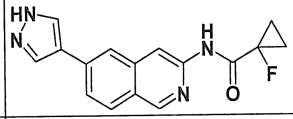
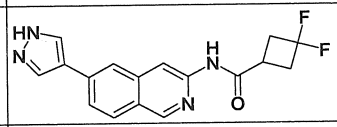
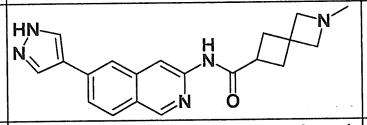
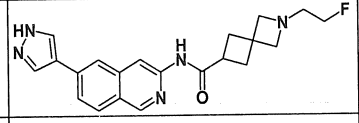
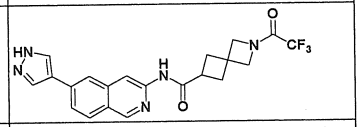
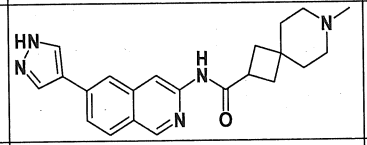
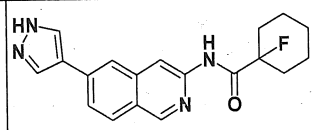
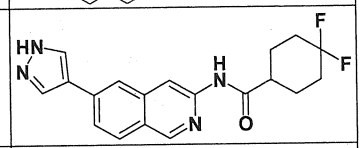
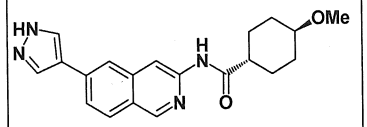
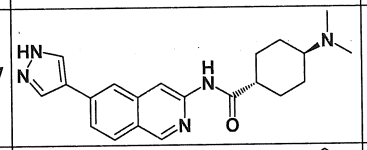
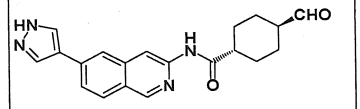
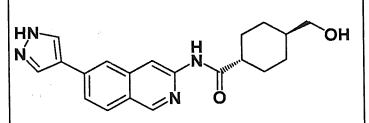
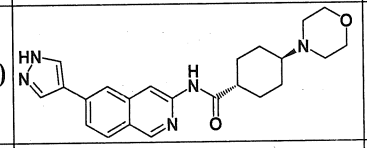
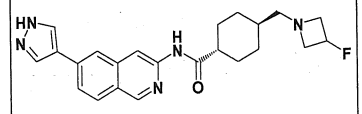
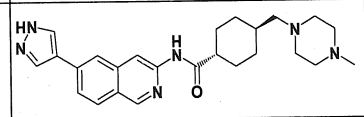
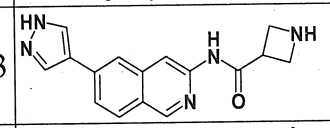
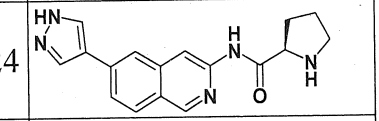
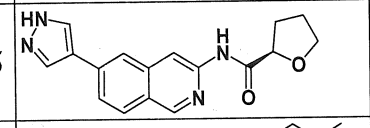
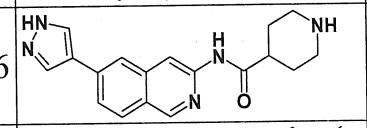
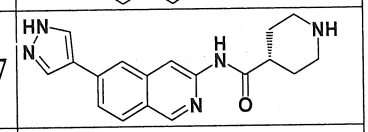
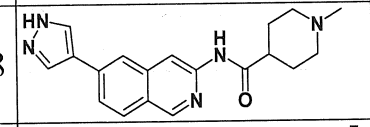
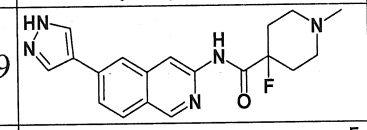
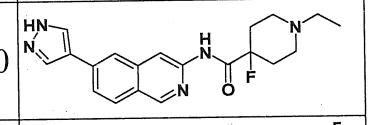
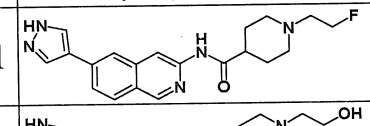
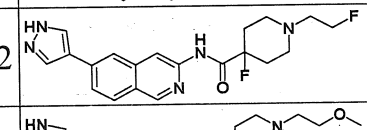
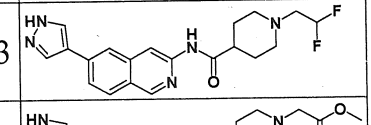
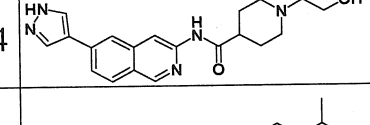
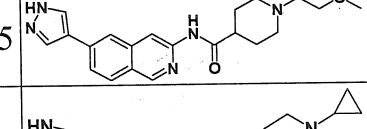
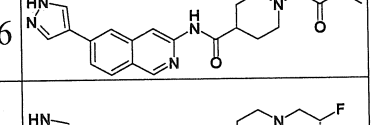
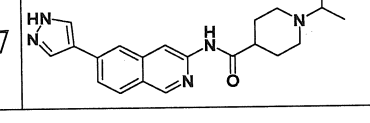
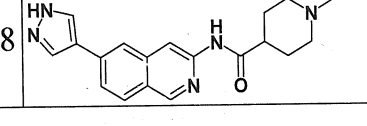
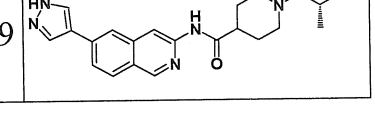
388		389		390	
391		392		393	
394		395		396	
397		398		399	
400		401		402	
403		404		405	
406		407		408	
409		410		411	
412		413		414	
415		416		417	
418		419		420	
421		422		423	
424		425		426	

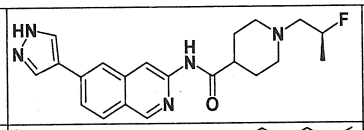
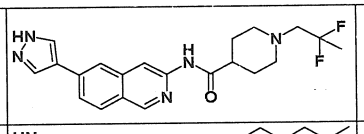
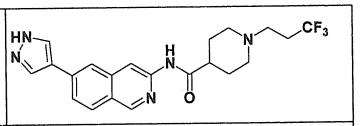
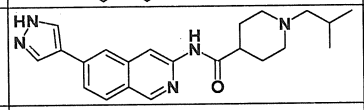
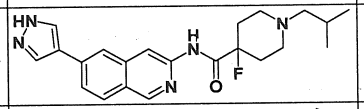
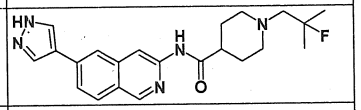
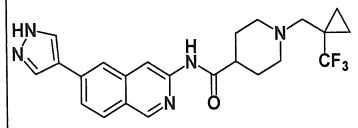
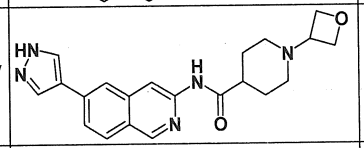
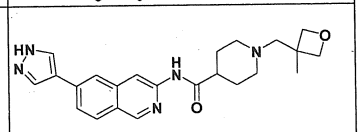
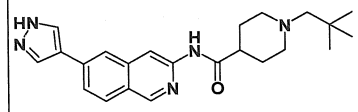
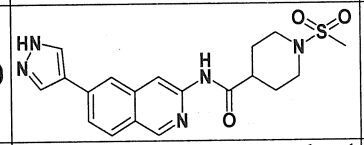
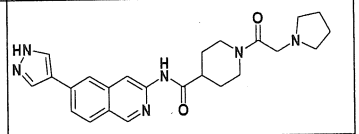
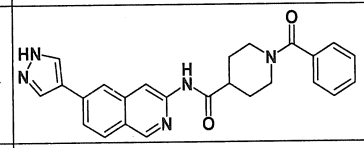
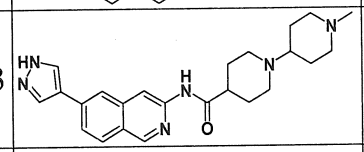
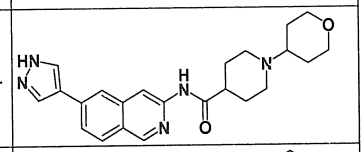
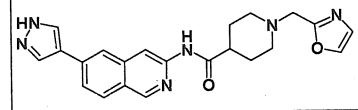
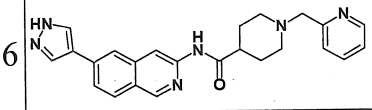
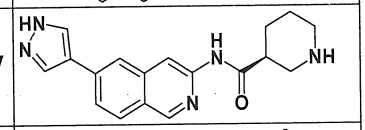
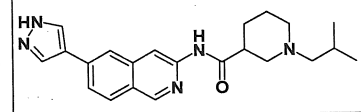
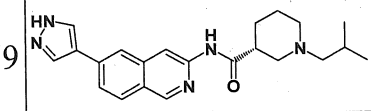
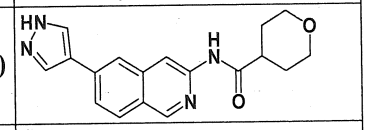
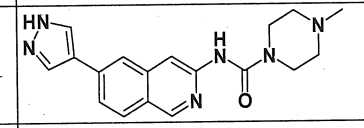
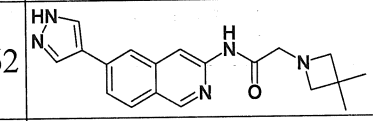
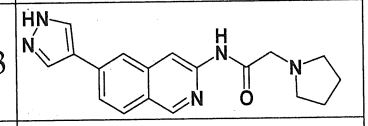
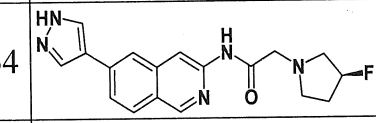
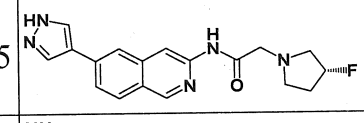
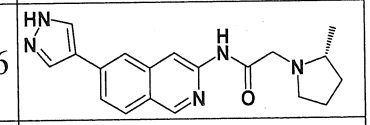
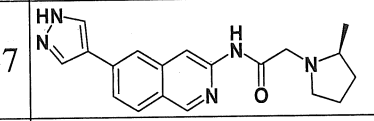
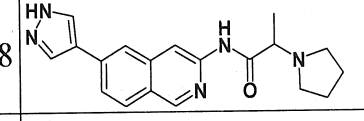
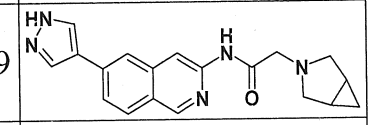
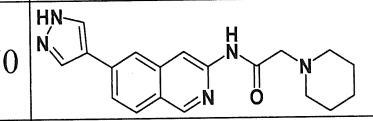
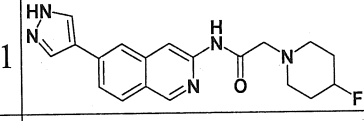
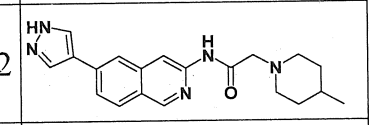
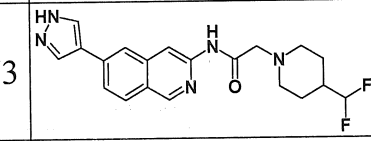
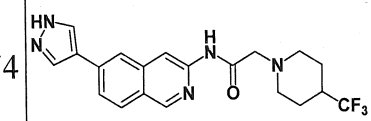
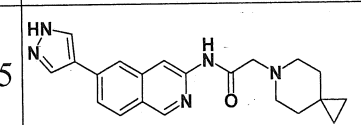
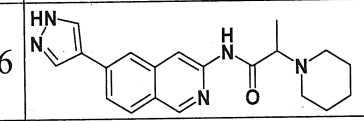
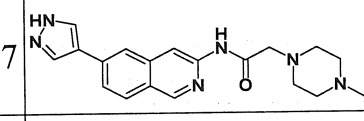
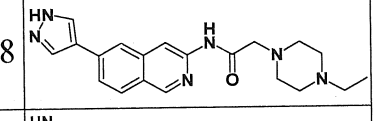
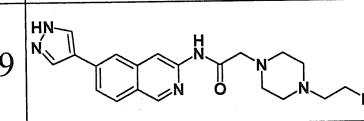
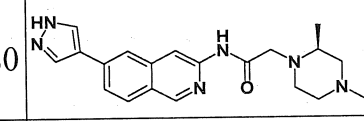
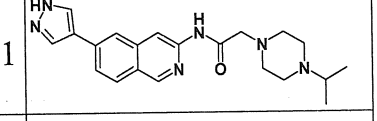
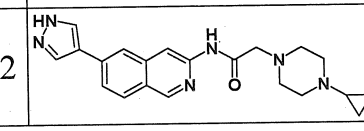
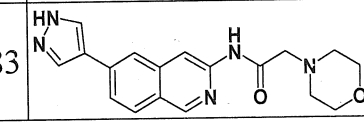
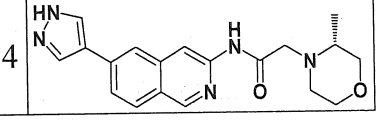
427		428		429	
430		431		432	
433		434		435	
436		437		438	
439		440		441	
442		443		444	
445		446		447	
448		449		450	
451		452		453	
454		455		456	
457		458		459	
460		461		462	
463		464		465	

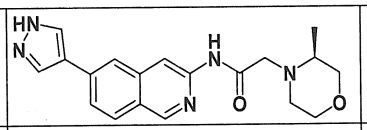
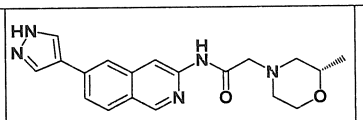
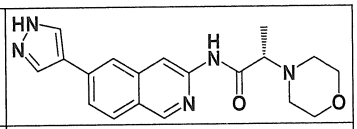
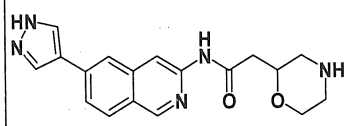
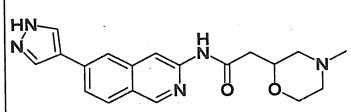
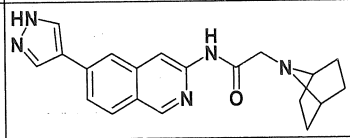
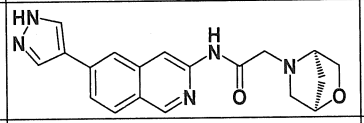
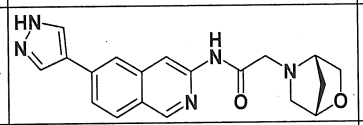
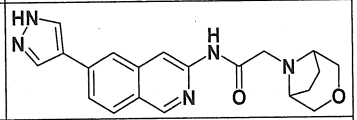
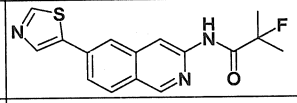
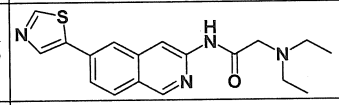
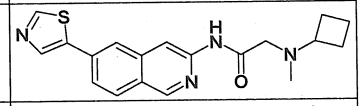
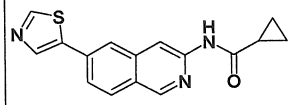
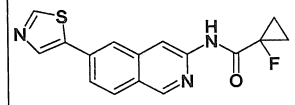
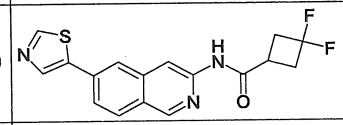
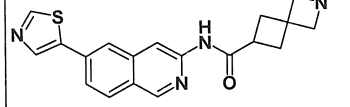
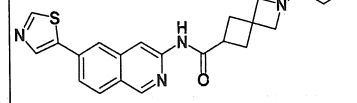
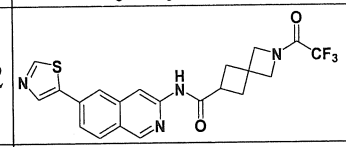
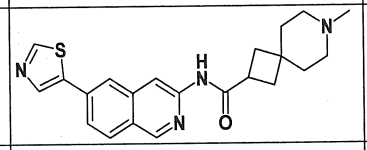
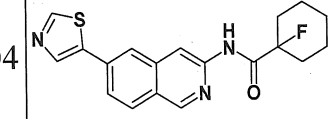
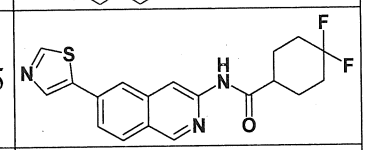
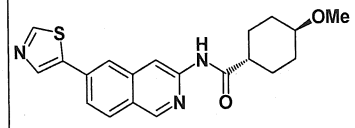
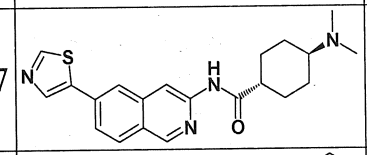
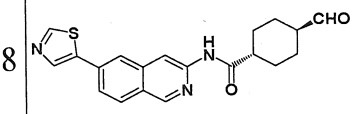
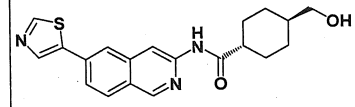
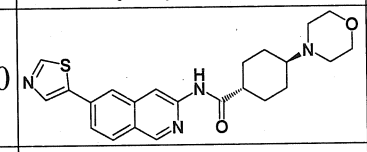
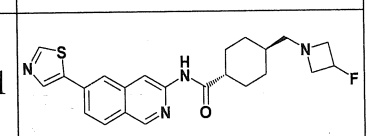
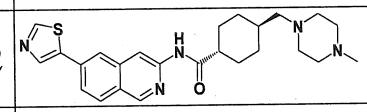
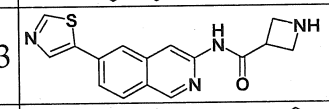
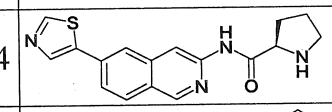
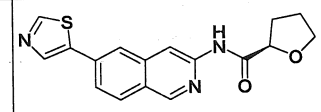
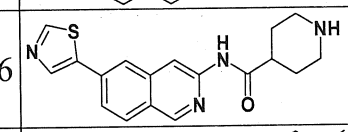
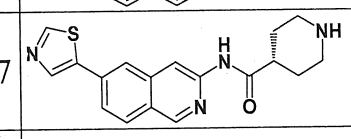
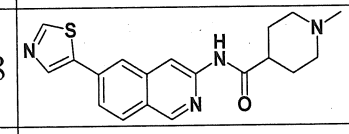
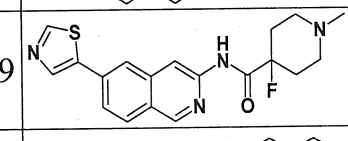
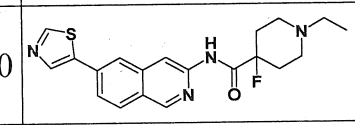
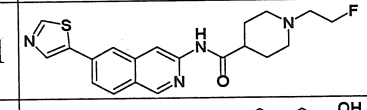
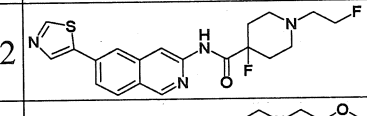
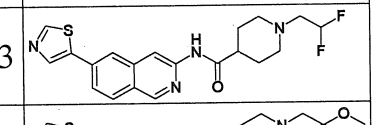
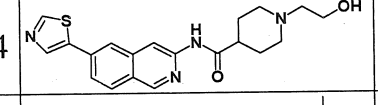
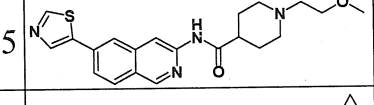
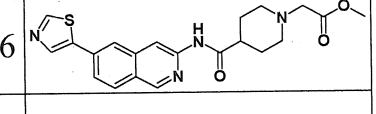
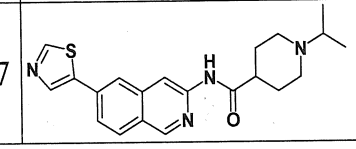
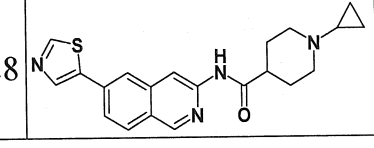
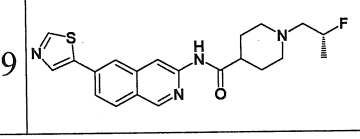
466		467		468	
469		470		471	
472		473		474	
475		476		477	
478		479		480	
481		482		483	
484		485		486	
487		488		489	
490		491		492	
493		494		495	
496		497		498	
499		500		501	
502		503		504	
505		506		507	

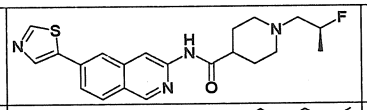
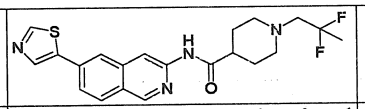
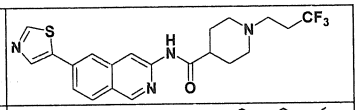
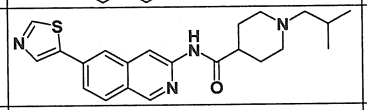
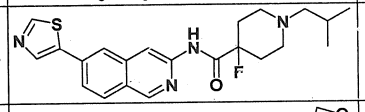
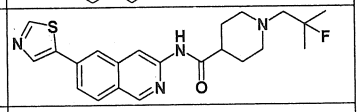
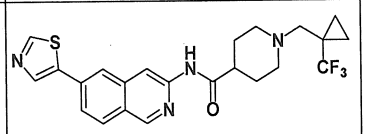
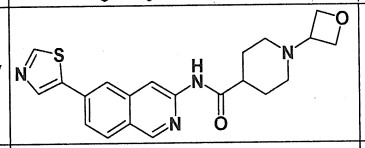
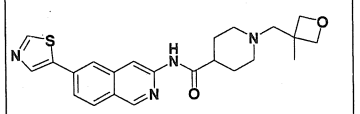
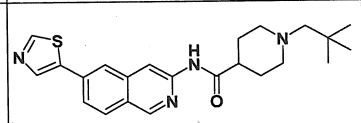
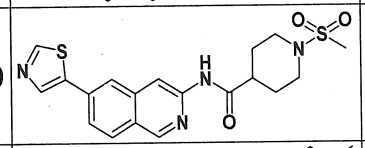
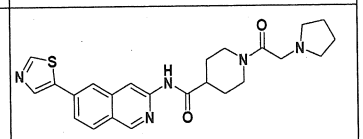
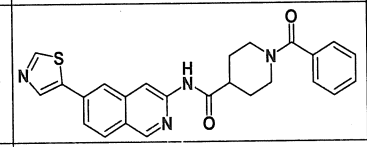
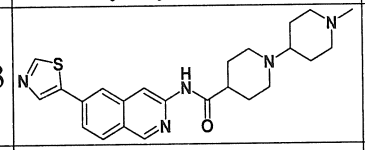
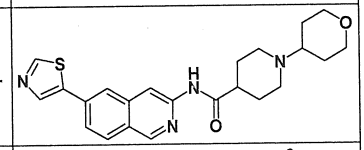
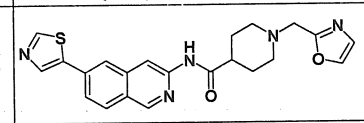
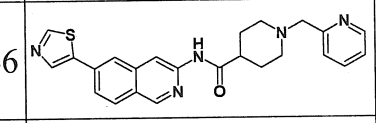
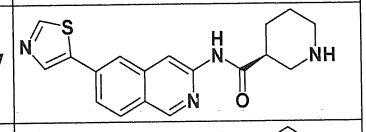
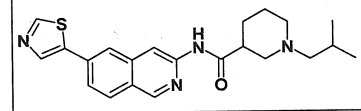
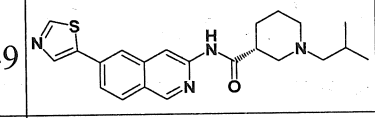
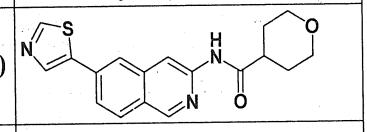
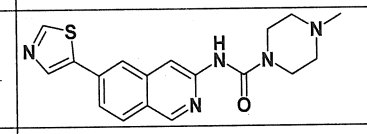
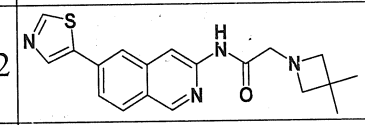
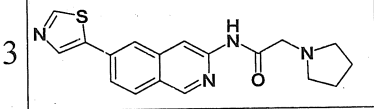
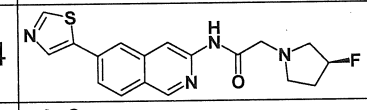
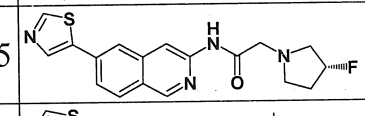
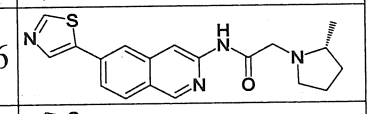
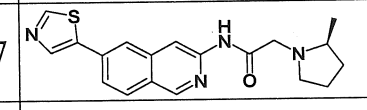
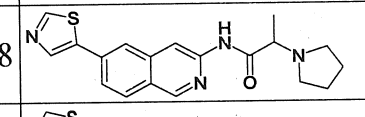
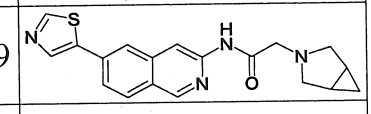
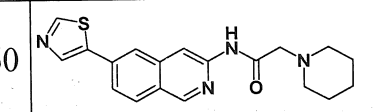
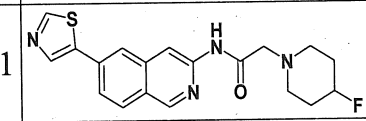
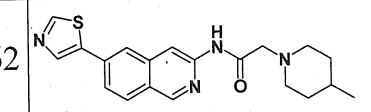
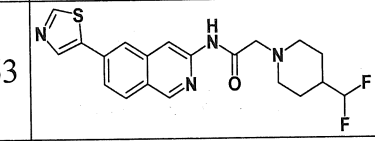
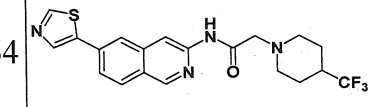
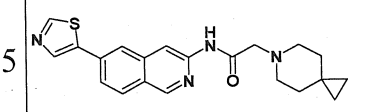
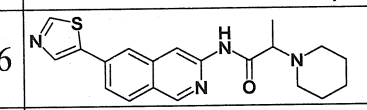
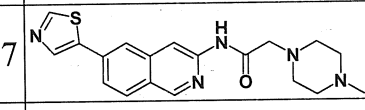
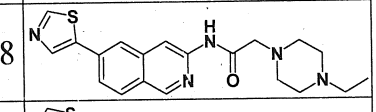
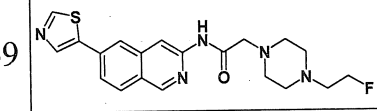
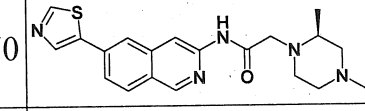
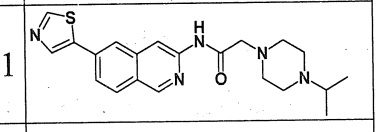
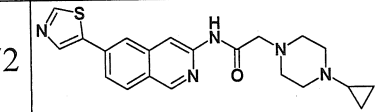
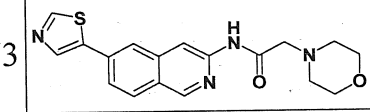
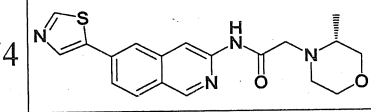
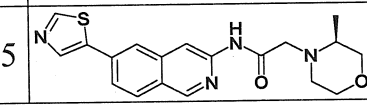
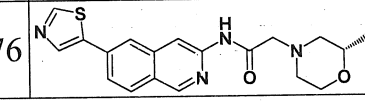
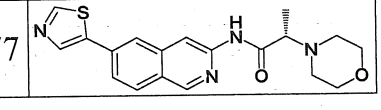
508		509		510	
511		512		513	
514		515		516	
517		518		519	
520		521		522	
523		524		525	
526		527		528	
529		530		531	
532		533		534	
535		536		537	
538		539		540	
541		542		543	
544		545		546	
547		548		549	

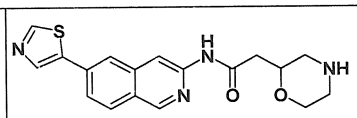
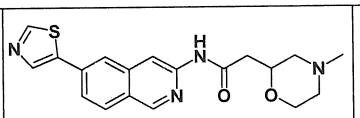
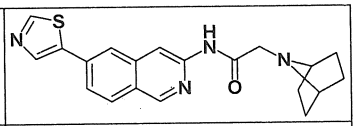
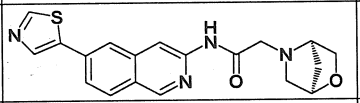
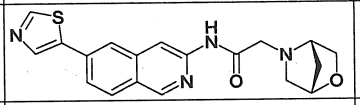
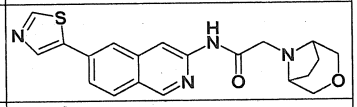
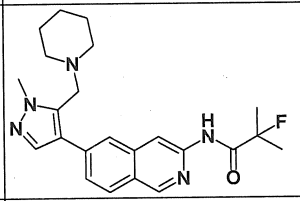
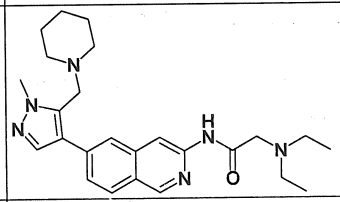
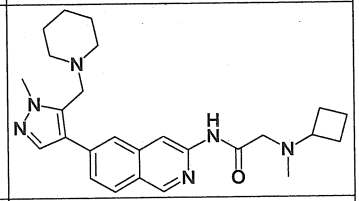
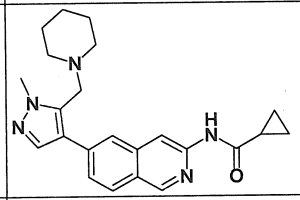
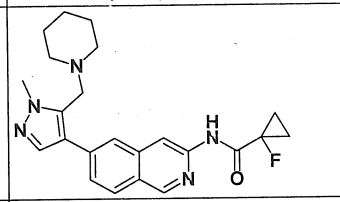
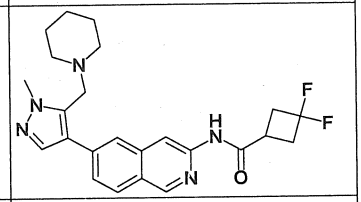
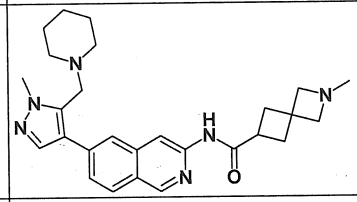
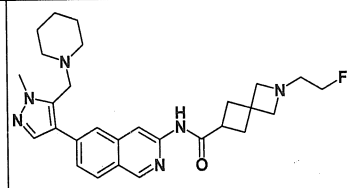
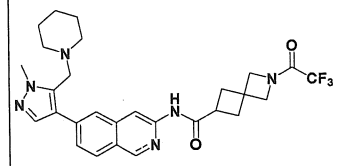
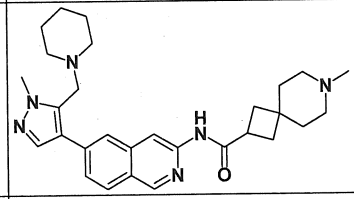
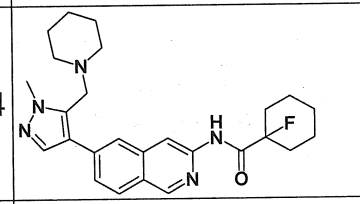
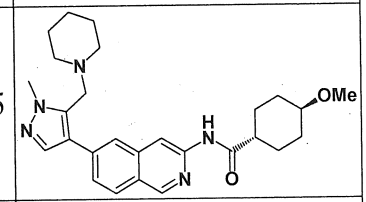
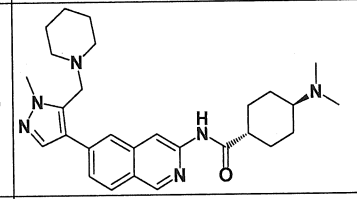
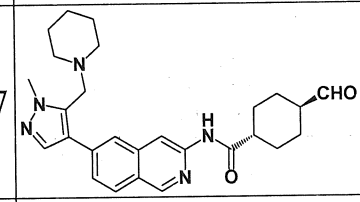
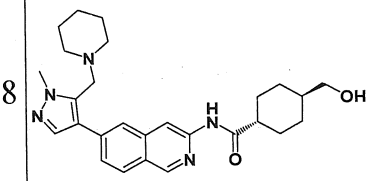
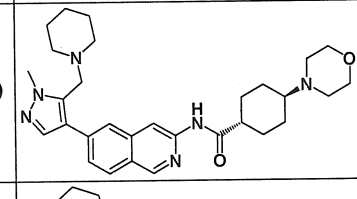
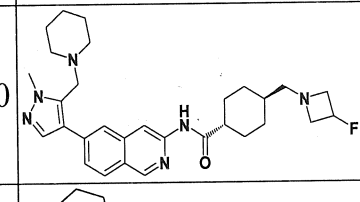
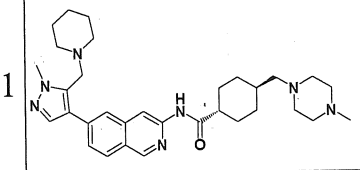
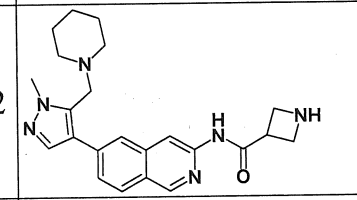
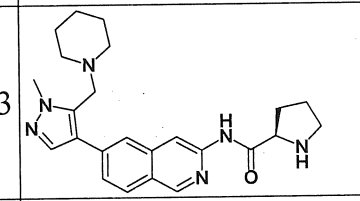
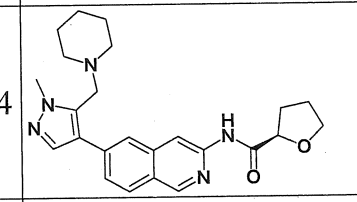
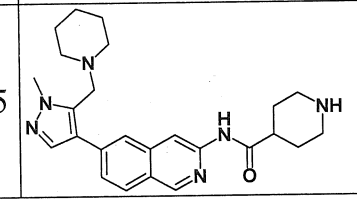
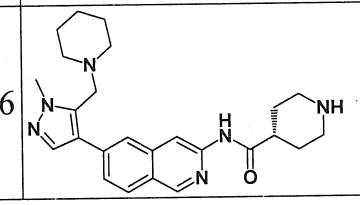
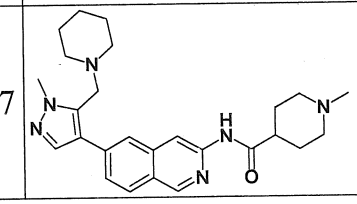
550		551		552	
553		554		555	
556		557		558	
559		560		561	
562		563		564	
565		566		567	
568		569		570	
571		572		573	
574		575		576	
577		578		579	
580		581		582	
583		584		585	
586		587		588	
589		590		591	
592		593		594	

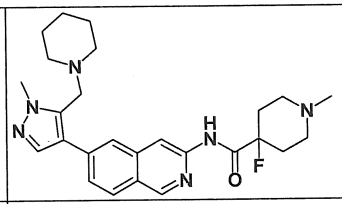
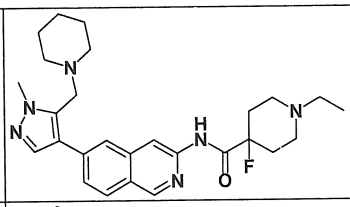
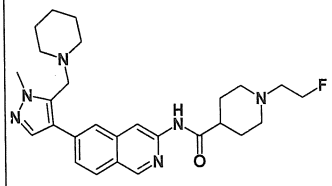
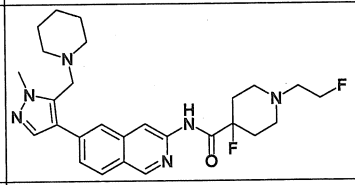
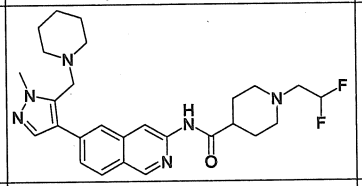
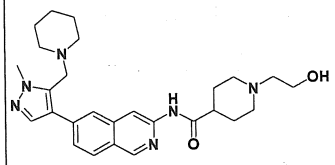
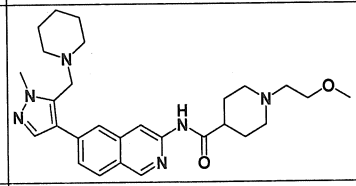
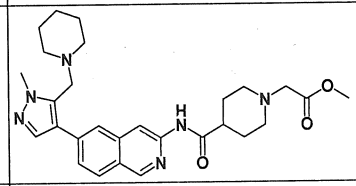
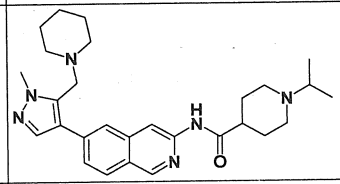
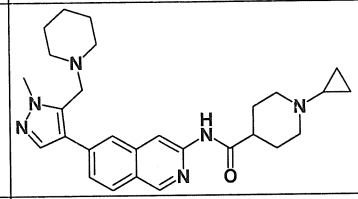
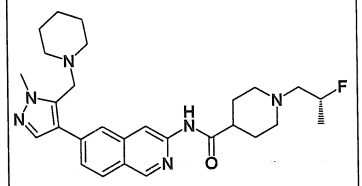
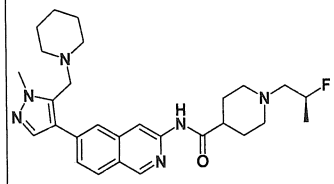
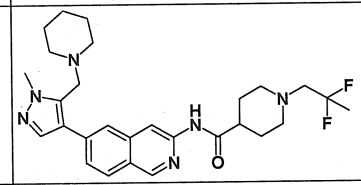
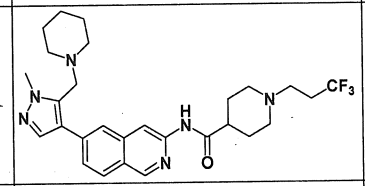
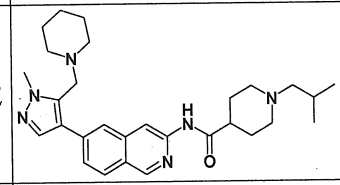
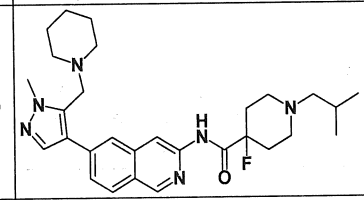
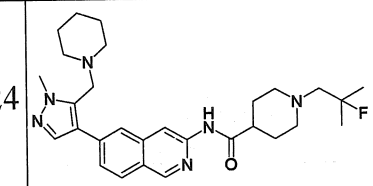
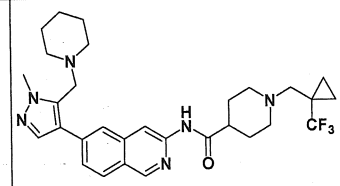
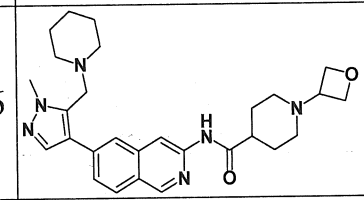
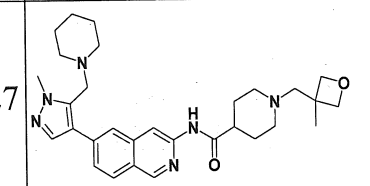
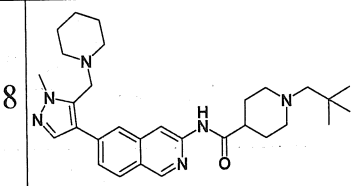
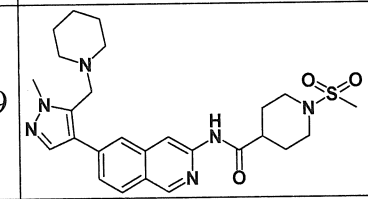
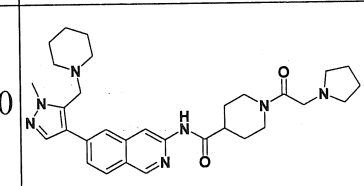
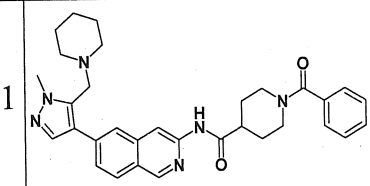
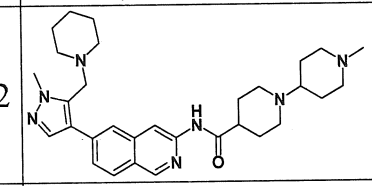
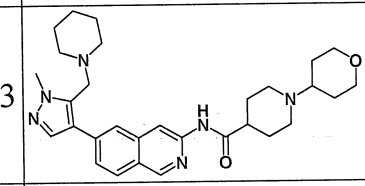
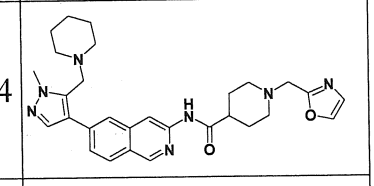
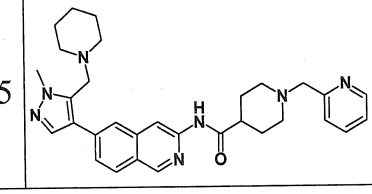
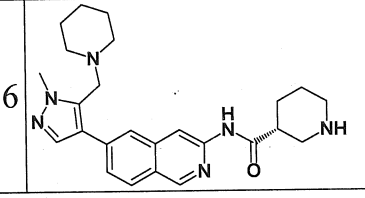
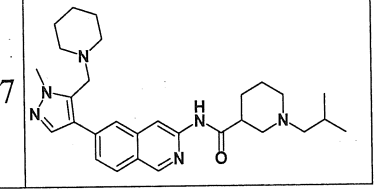
595		596		597	
598		599		600	
601		602		603	
604		605		606	
607		608		609	
610		611		612	
613		614		615	
616		617		618	
619		620		621	
622		623		624	
625		626		627	
628		629		630	
631		632		633	
634		635		636	
637		638		639	

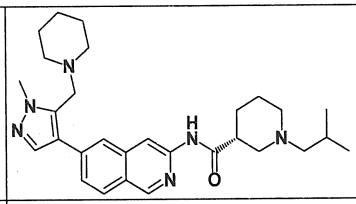
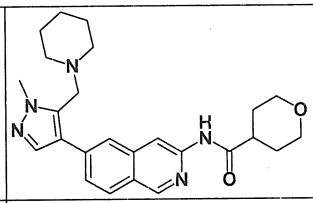
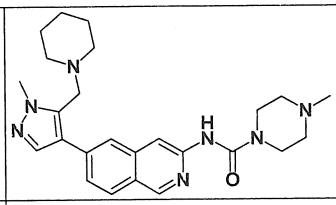
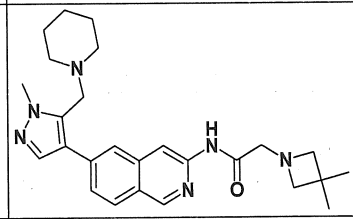
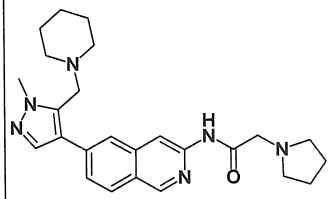
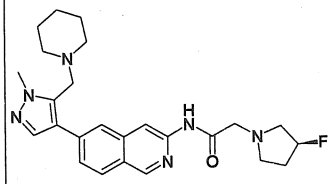
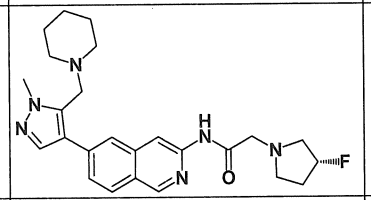
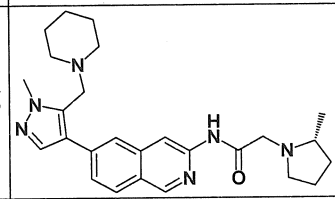
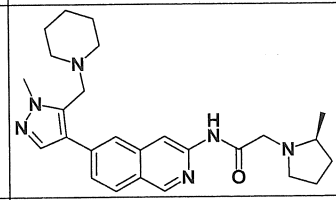
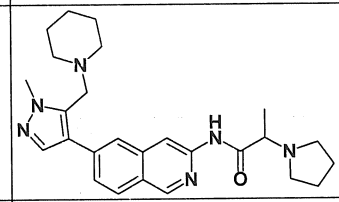
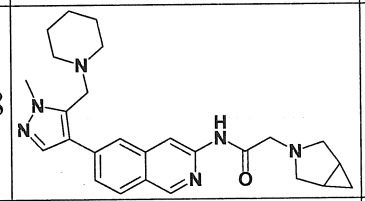
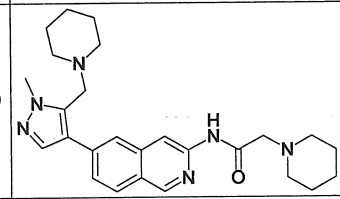
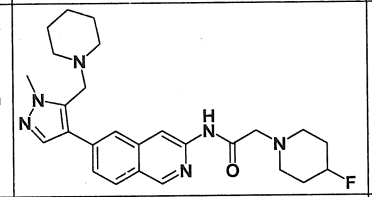
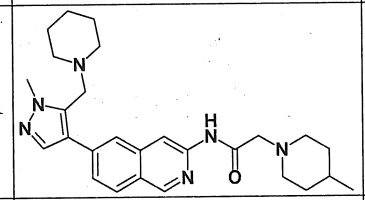
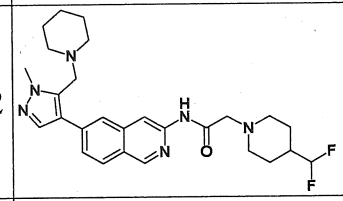
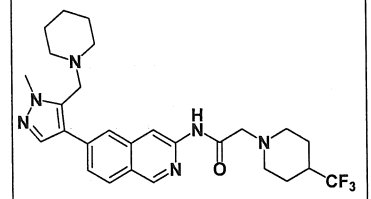
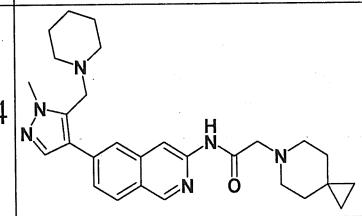
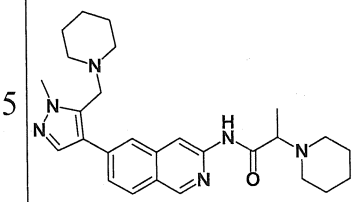
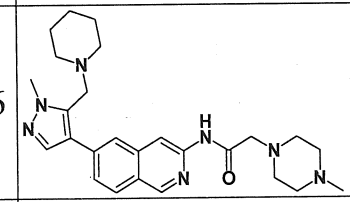
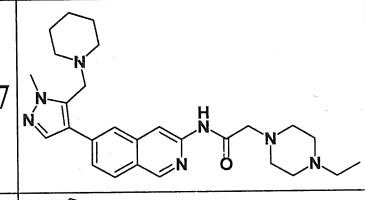
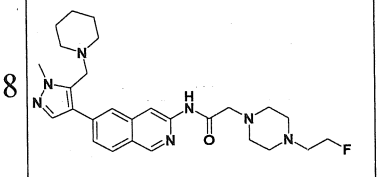
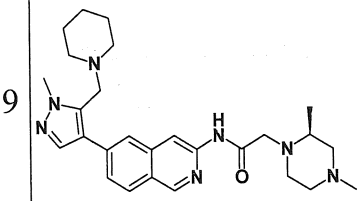
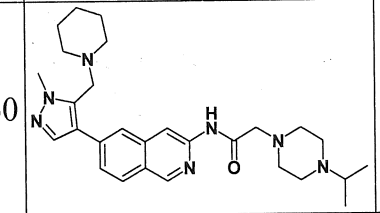
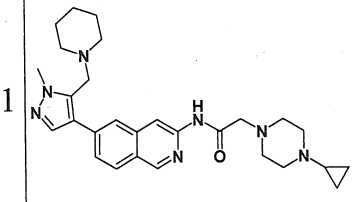
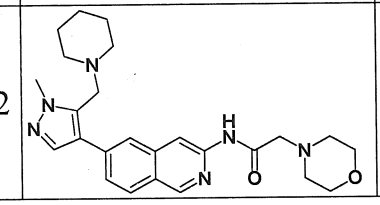
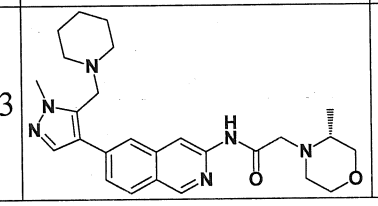
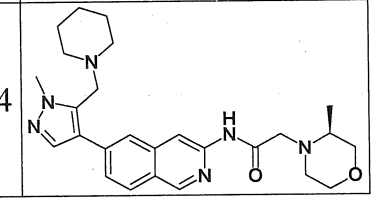
640		641		642	
643		644		645	
646		647		648	
649		650		651	
652		653		654	
655		656		657	
658		659		660	
661		662		663	
664		665		666	
667		668		669	
670		671		672	
673		674		675	
676		677		678	
679		680		681	
682		683		684	

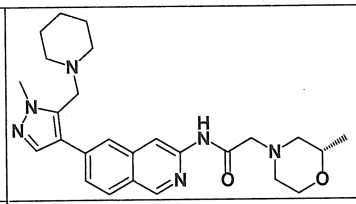
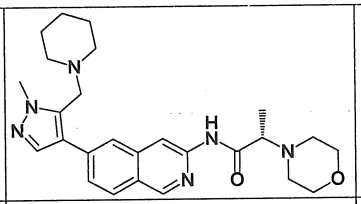
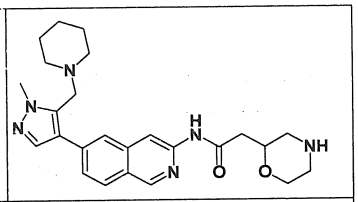
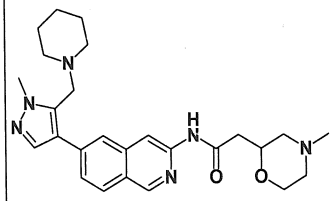
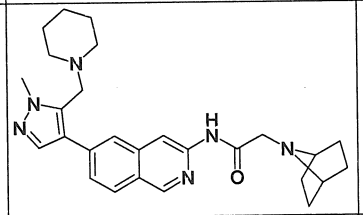
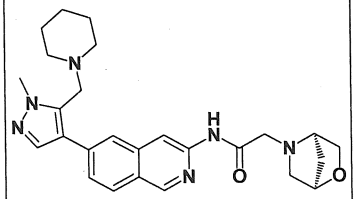
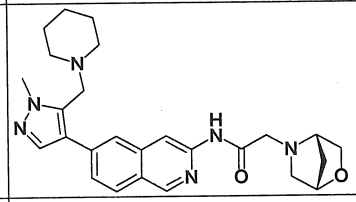
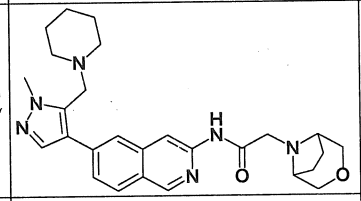
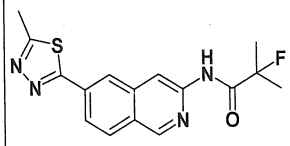
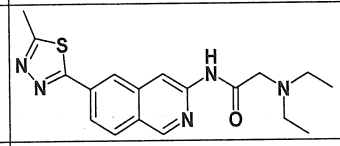
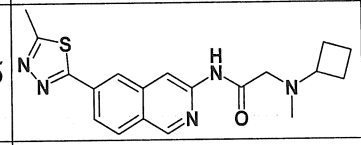
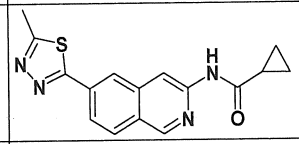
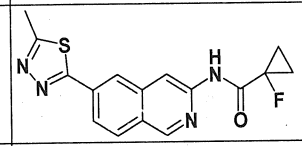
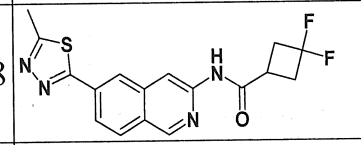
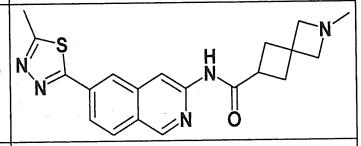
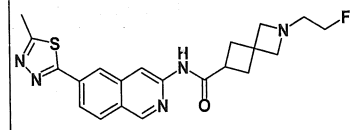
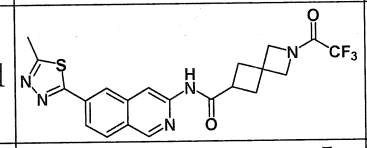
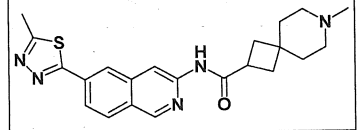
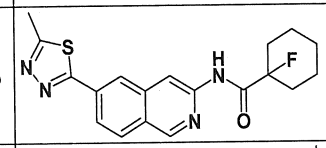
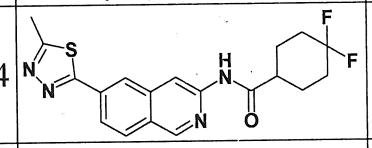
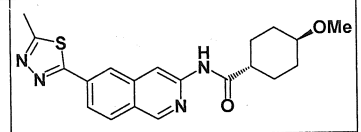
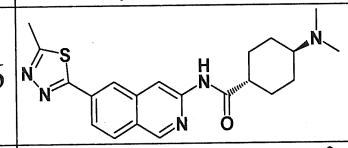
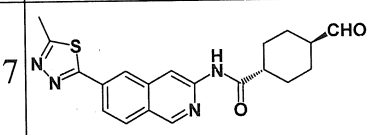
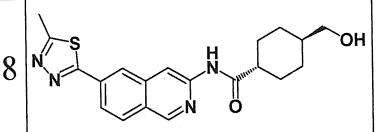
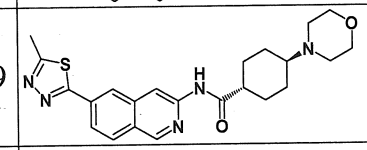
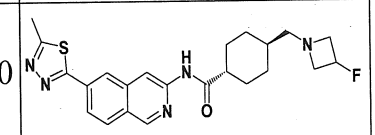
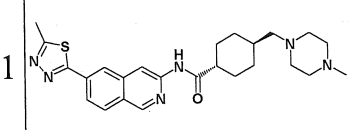
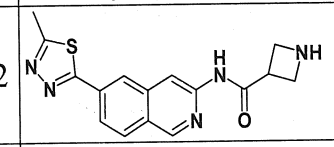
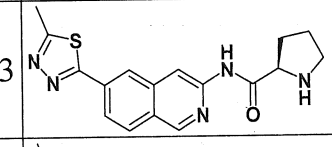
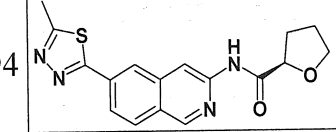
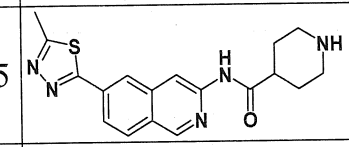
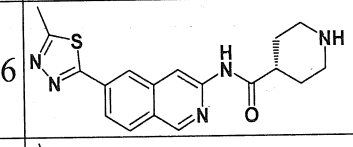
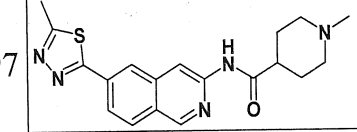
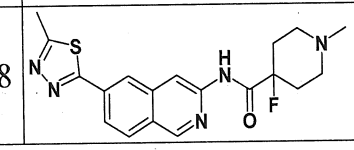
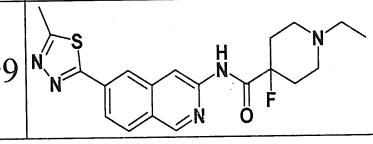
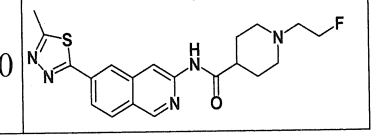
685		686		687	
688		689		690	
691		692		693	
694		695		696	
697		698		699	
700		701		702	
703		704		705	
706		707		708	
709		710		711	
712		713		714	
715		716		717	
718		719		720	
721		722		723	
724		725		726	
727		728		729	

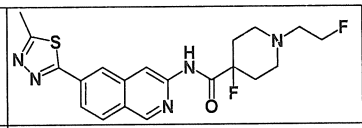
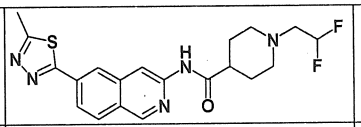
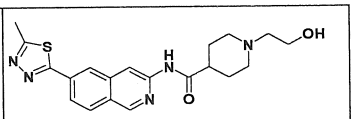
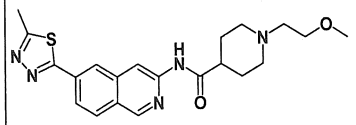
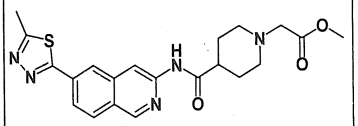
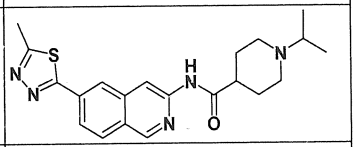
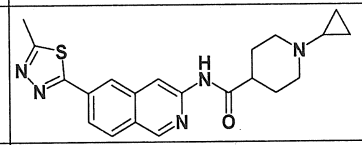
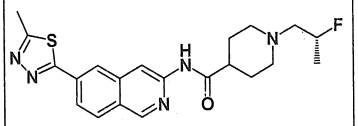
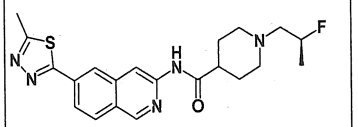
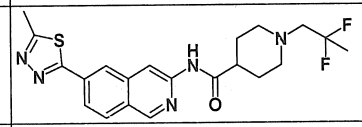
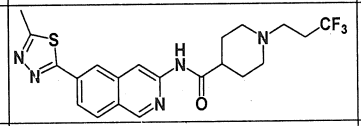
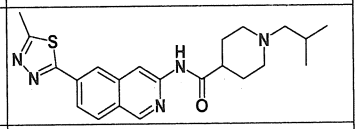
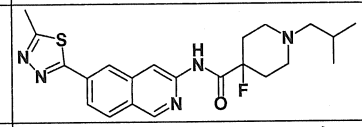
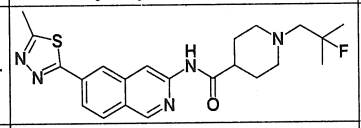
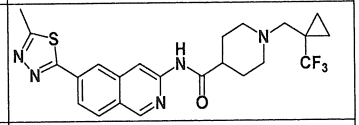
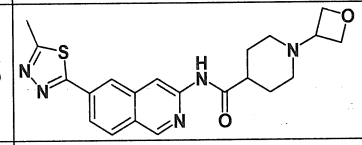
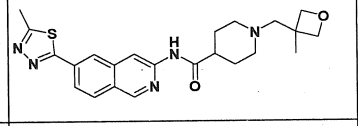
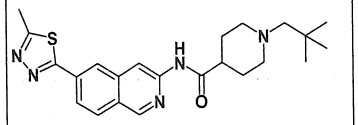
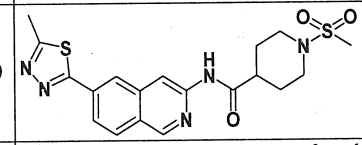
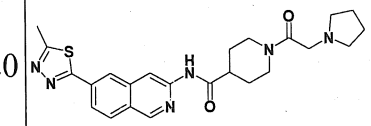
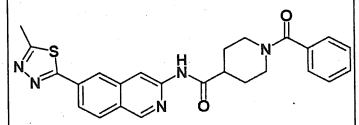
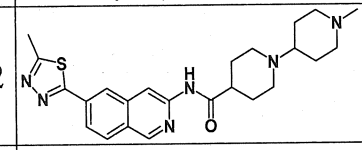
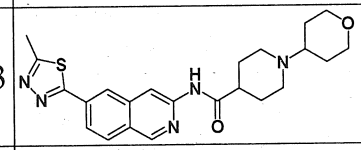
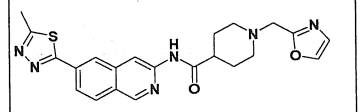
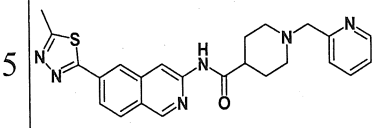
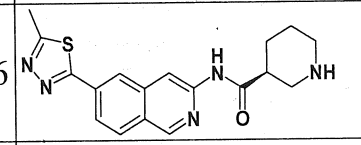
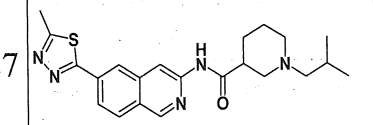
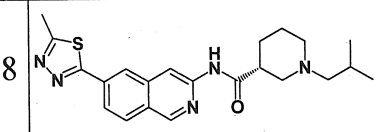
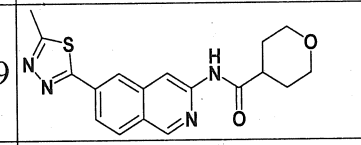
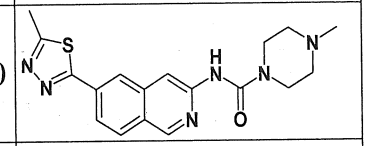
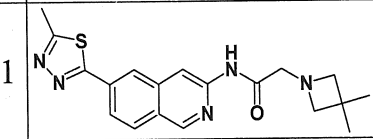
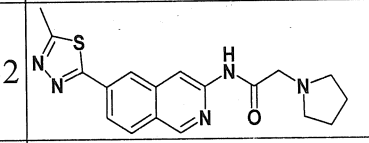
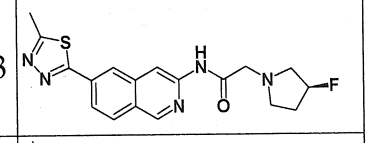
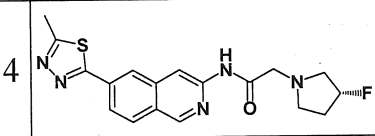
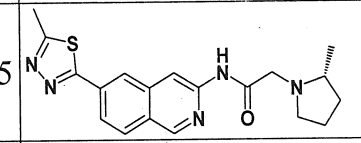
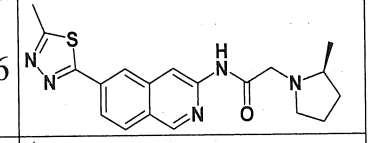
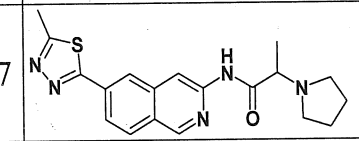
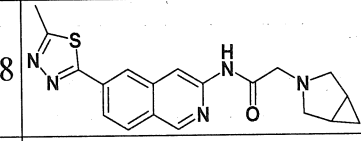
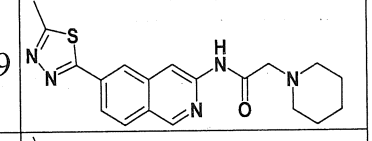
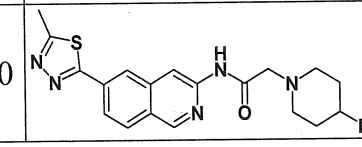
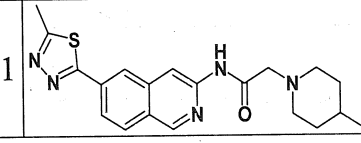
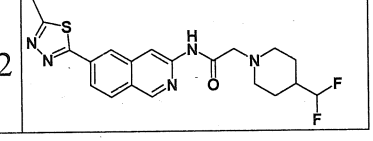
730		731		732	
733		734		735	
736		737		738	
739		740		741	
742		743		744	
745		746		747	
748		749		750	
751		752		753	
754		755		756	
757		758		759	
760		761		762	
763		764		765	
766		767		768	
769		770		771	
772		773		774	
775		776		777	

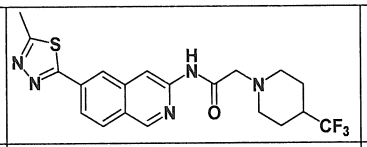
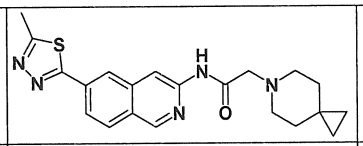
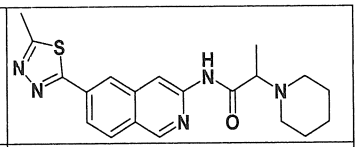
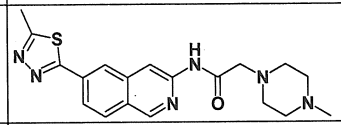
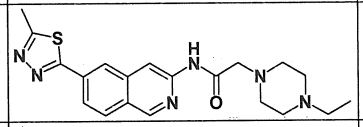
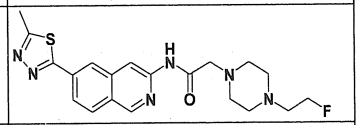
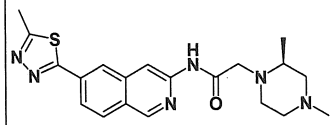
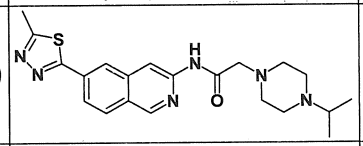
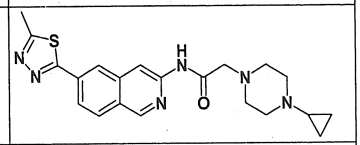
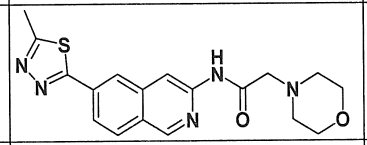
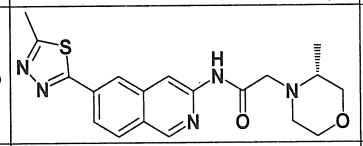
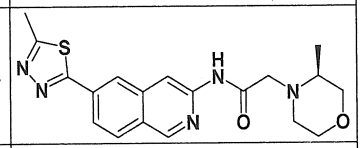
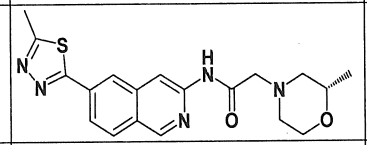
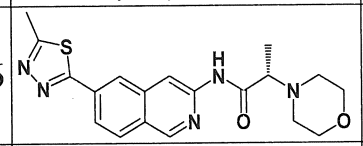
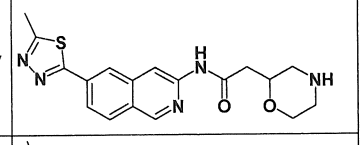
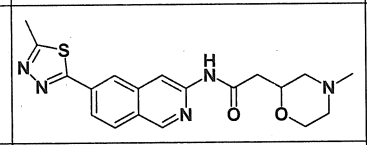
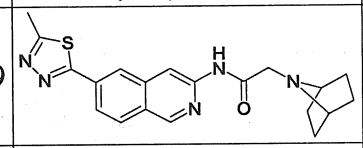
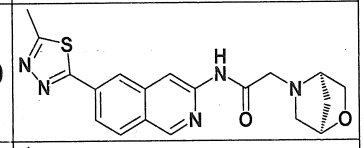
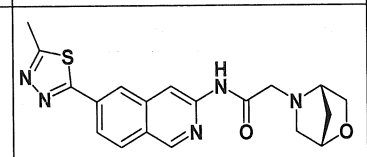
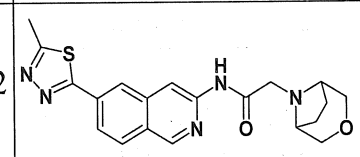
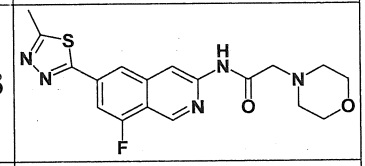
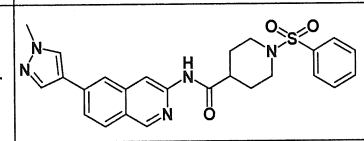
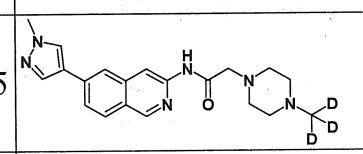
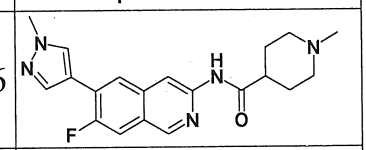
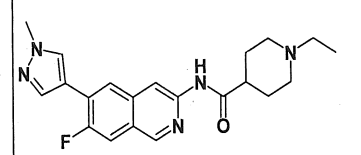
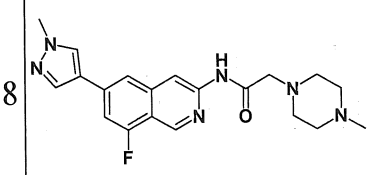
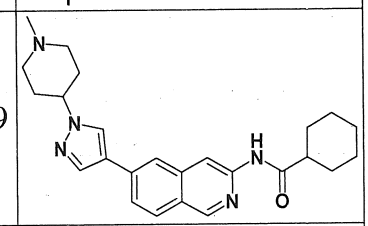
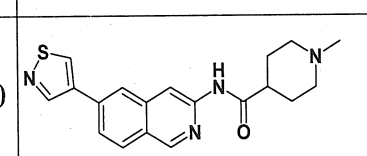
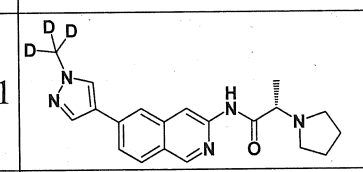
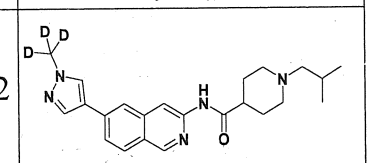
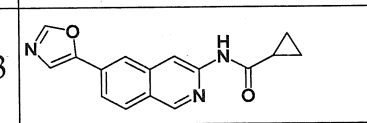
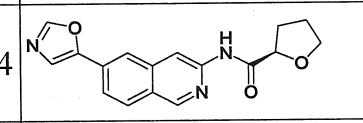
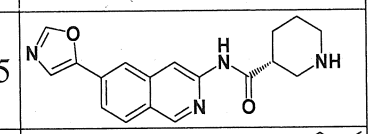
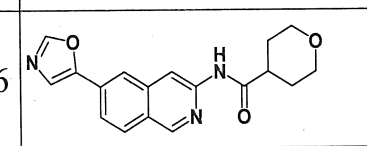
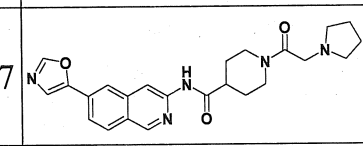
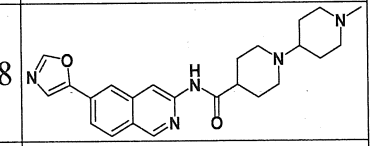
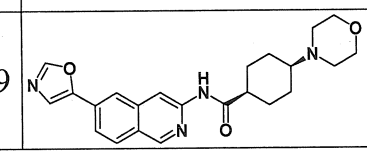
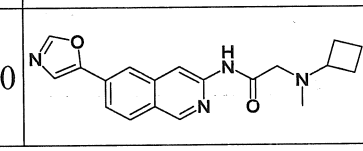
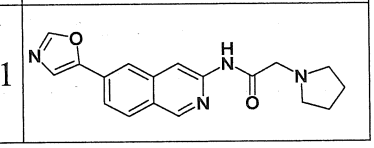
778		779		780	
781		782		783	
784		785		786	
787		788		789	
790		791		792	
793		794		795	
796		797		798	
799		800		801	
802		803		804	
805		806		807	

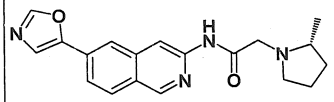
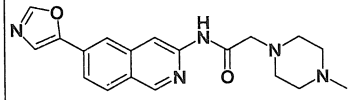
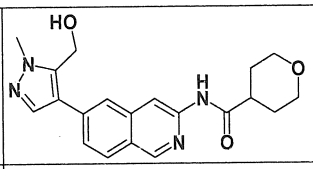
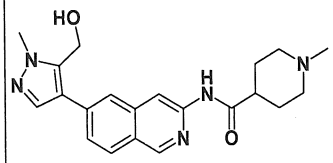
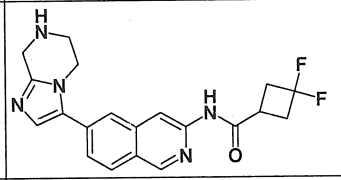
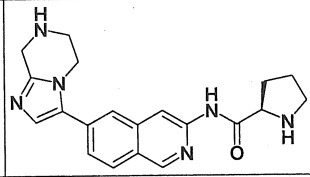
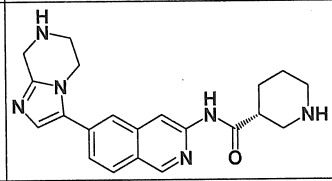
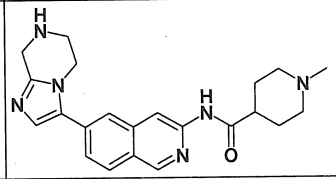
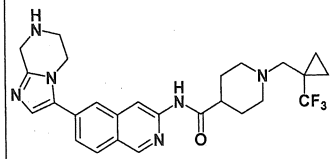
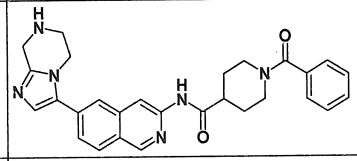
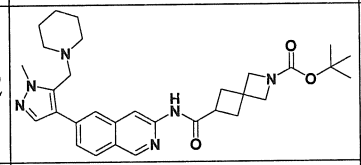
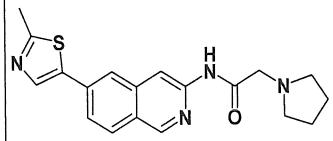
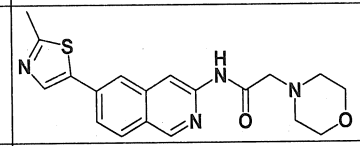
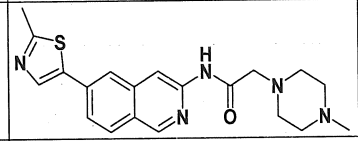
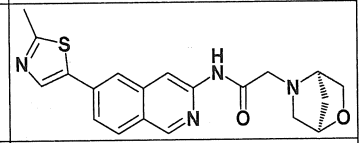
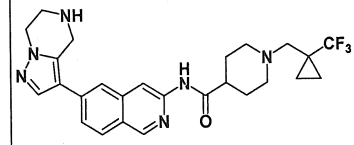
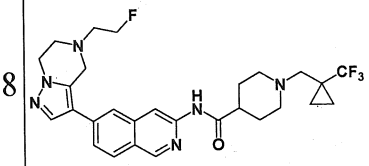
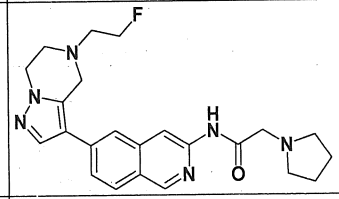
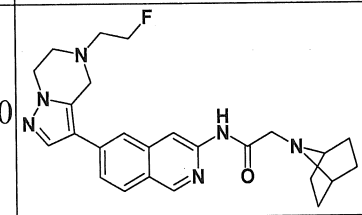
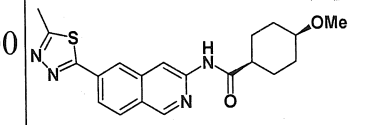
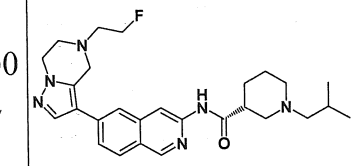
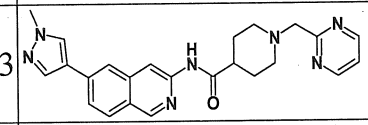
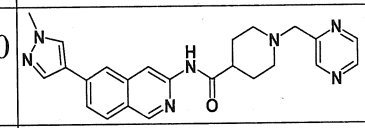
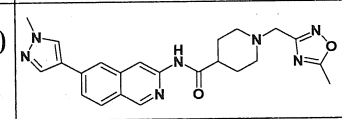
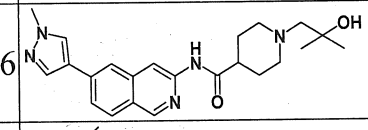
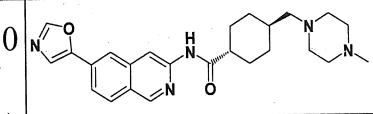
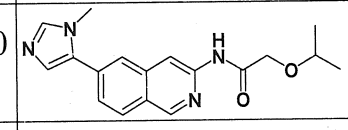
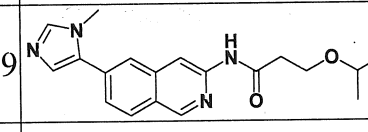
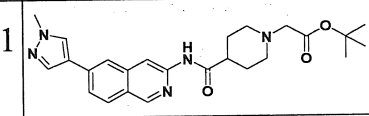
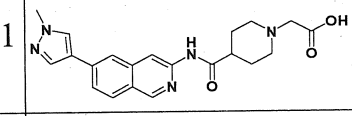
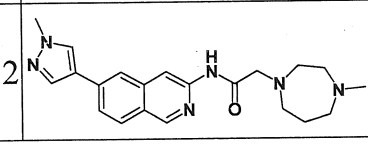
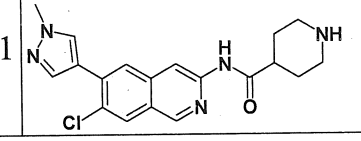
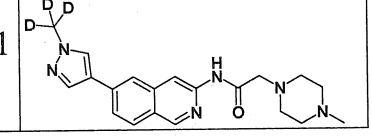
808		809		810	
811		812		813	
814		815		816	
817		818		819	
820		821		822	
823		824		825	
826		827		828	
829		830		831	
832		833		834	
835		836		837	

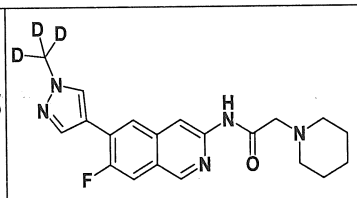
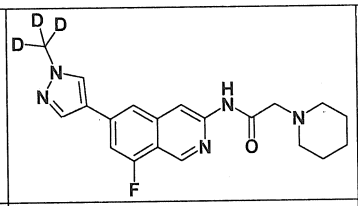
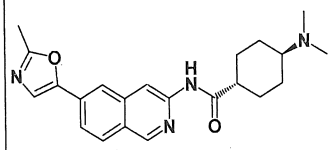
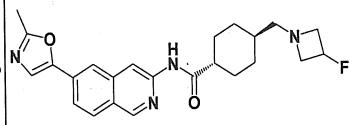
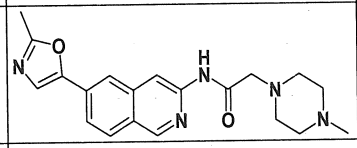
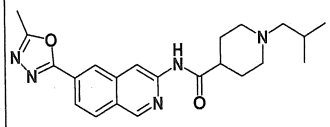
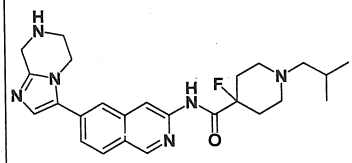
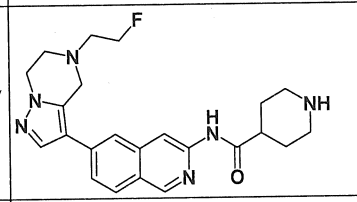
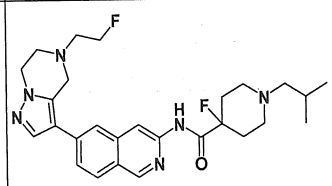
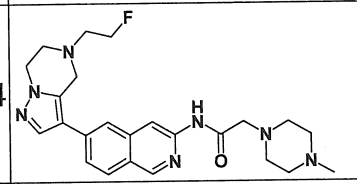
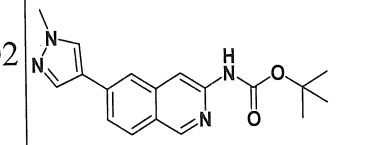
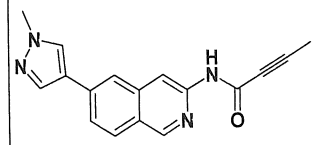
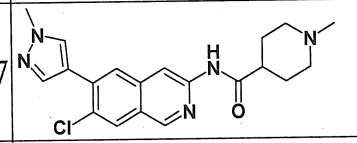
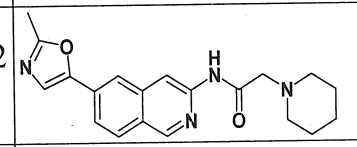
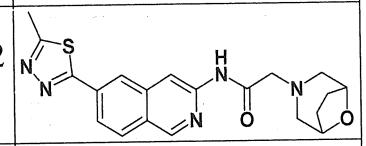
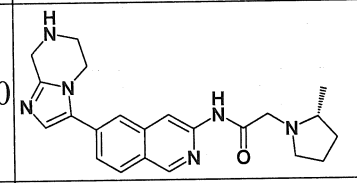
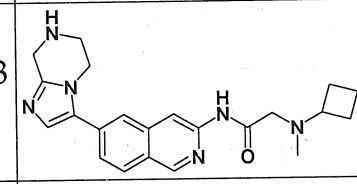
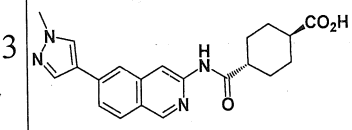
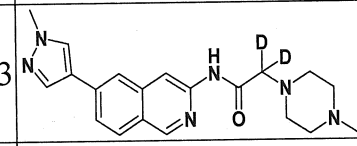
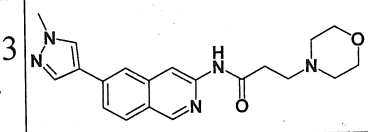
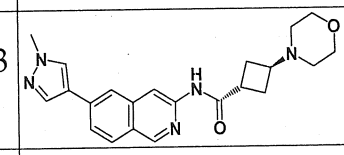
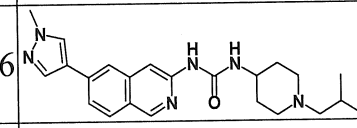
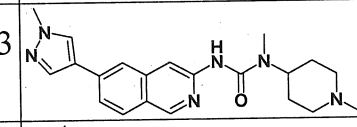
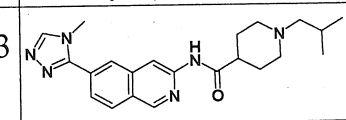
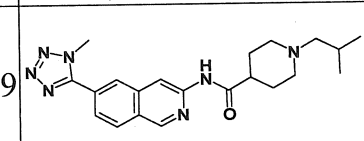
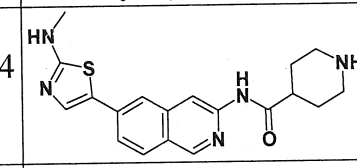
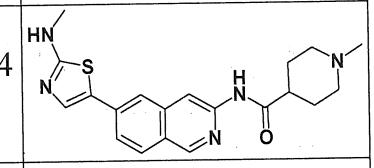
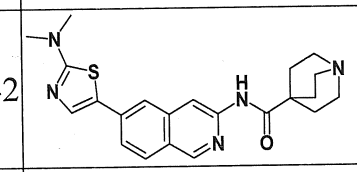
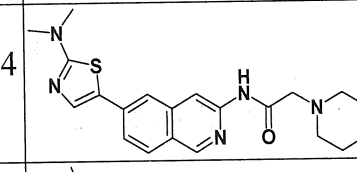
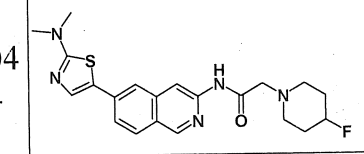
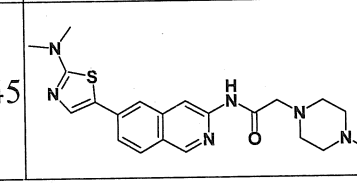
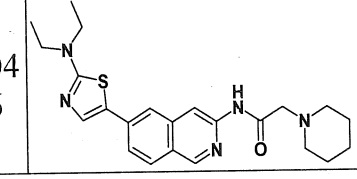
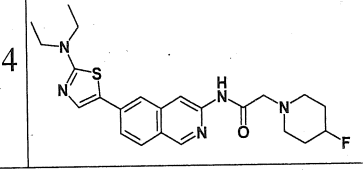
838		839		840	
841		842		843	
844		845		846	
847		848		849	
850		851		852	
853		854		855	
856		857		858	
859		860		861	
862		863		864	

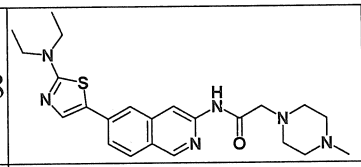
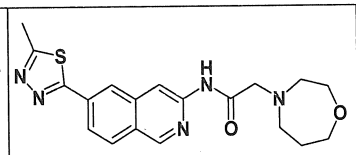
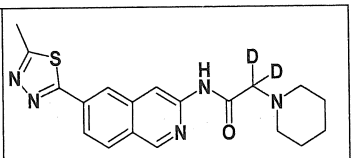
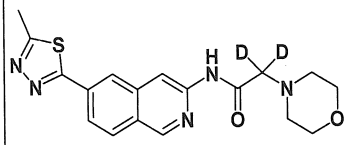
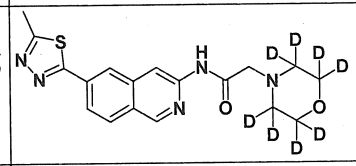
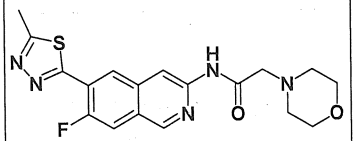
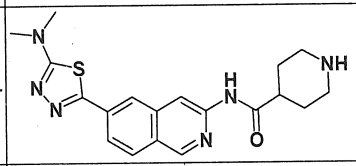
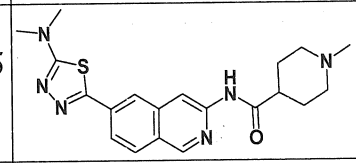
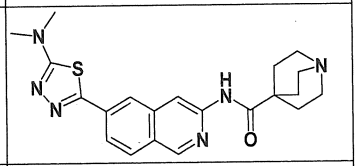
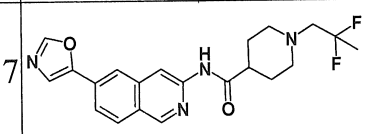
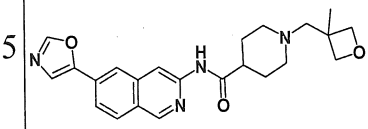
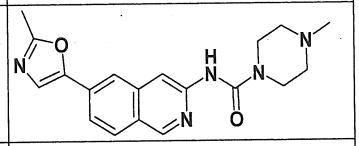
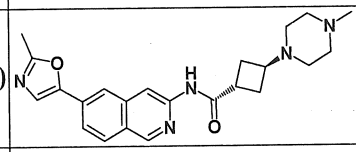
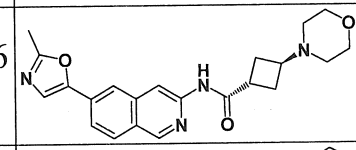
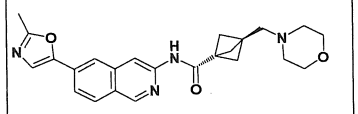
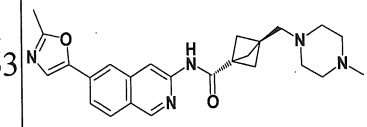
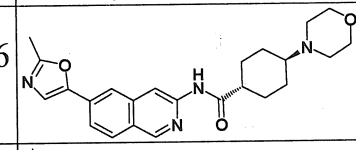
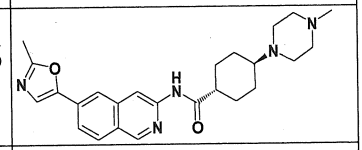
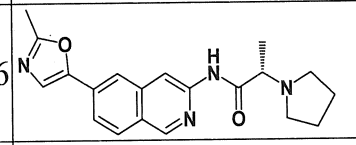
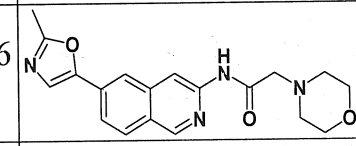
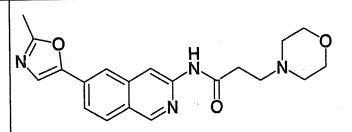
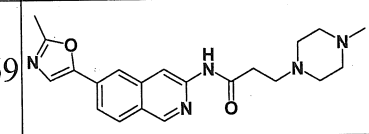
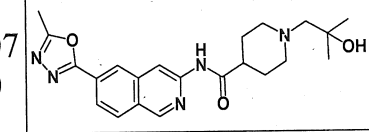
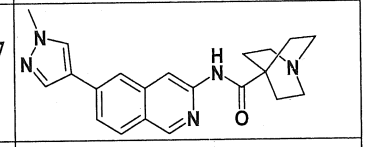
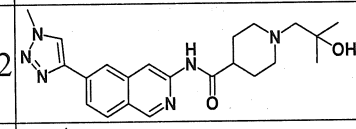
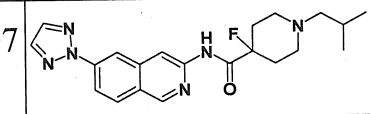
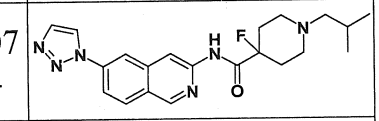
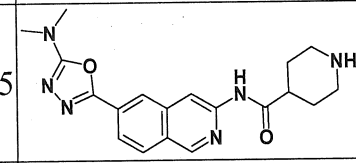
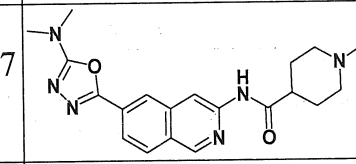
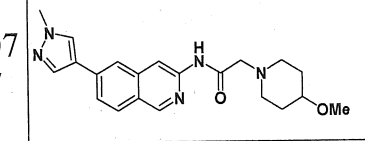
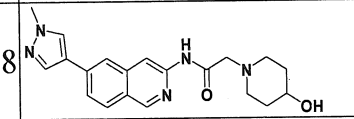
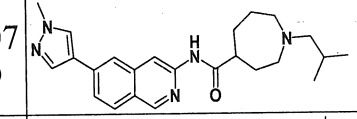
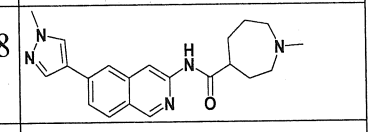
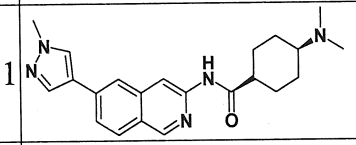
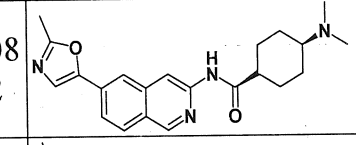
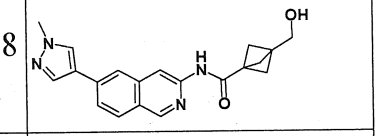
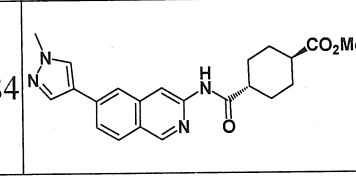
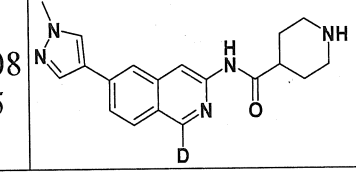
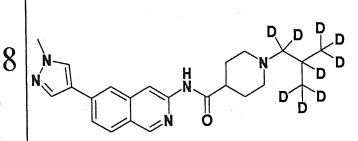
865		866		867	
868		869		870	
871		872		873	
874		875		876	
877		878		879	
880		881		882	
883		884		885	
886		887		888	
889		890		891	
892		893		894	
895		896		897	
898		899		900	

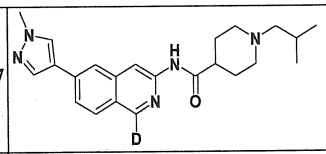
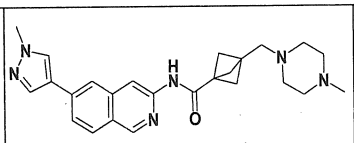
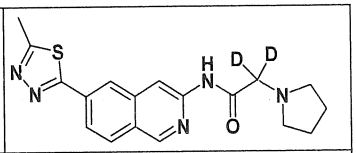
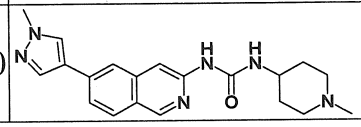
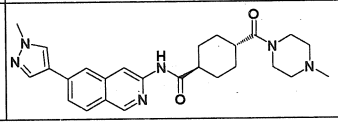
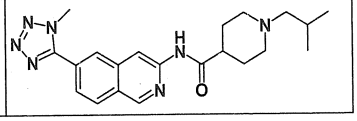
901		902		903	
904		905		906	
907		908		909	
910		911		912	
913		914		915	
916		917		918	
919		920		921	
922		923		924	
925		926		927	
928		929		930	
931		932		933	
934		935		936	
937		938		939	
940		941		942	

943		944		945	
946		947		948	
949		950		951	
952		953		954	
955		956		957	
958		959		960	
961		962		963	
964		965		966	
967		968		969	
970		971		972	
973		974		975	
976		977		978	
979		980		981	

982		983		984	
985		986		987	
988		989		990	
991		992		993	
994		995		996	
997		998		999	
1000		1001		1002	
1003		1004		1005	
1006		1007		1008	
1009		1010		1011	
1012		1013		1014	

1015		1016		1017	
1018		1019		1020	
1021		1022		1023	
1024		1025		1026	
1027		1028		1029	
1030		1031		1032	
1033		1034		1035	
1036		1037		1038	
1039		1040		1041	
1042		1043		1044	
1045		1046		1047	

1048		1049		1050	
1051		1052		1053	
1054		1055		1056	
1057		1058		1059	
1060		1061		1062	
1063		1064		1065	
1066		1067		1068	
1069		1070		1071	
1072		1073		1074	
1075		1076		1077	
1078		1079		1080	
1081		1082		1083	
1084		1085		1086	

1087		1088		1089	
1090		1091		1092	

Việc sử dụng và dược phẩm

Một vài phương án bao gồm dược phẩm bao gồm: (a) lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được đề xuất ở đây, hoặc chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó, chất đồng phân phi đối ảnh hoặc đồng phân hỗ biến, hoặc muối dược dụng; và (b) chất mang dược dụng.

Hợp chất được đề xuất ở đây có thể cũng hữu dụng khi kết hợp với các tác nhân khác (được sử dụng cùng nhau hoặc liên tiếp).

Các ví dụ không giới hạn về các bệnh mà có thể được điều trị bằng việc kết hợp hợp chất có công thức (I) và tác nhân hoạt động khác là ung thư kết trực tràng, ung thư buồng trứng, viêm mạn tính, bệnh võng mạc đái tháo đường, xơ hóa phổi, và viêm xương-khớp. Ví dụ, hợp chất có công thức (I) có thể được kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất hoá trị.

Theo một vài phương án, ung thư kết trực tràng có thể được điều trị bằng sự kết hợp của hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều thuốc sau: 5-Flouraxil (5-FU), có thể được sử dụng với thuốc giống vitamin leucovorin (còn được gọi là axit folinic); capexitabin (XELODA®), irinotecan (CAMPOSTAR®), oxaliplatin (ELOXATIN®). Các ví dụ về sự kết hợp của các thuốc này có thể được kết hợp thêm với hợp chất có công thức (I) là FOLFOX (5-FU, leucovorin, và oxaliplatin), FOLFIRI (5-FU, leucovorin, và irinotecan), FOLFOXIRI (leucovorin, 5-FU, oxaliplatin, và irinotecan) và capeOx (capexitabin và oxaliplatin). Đối với ung thư trực tràng, hoá trị bằng 5-FU hoặc capexitabin kết hợp với chiếu xạ có thể được đưa ra trước khi phẫu thuật (điều trị tiền hỗ trợ).

Theo một vài phương án, ung thư buồng trứng có thể được điều trị bằng sự kết hợp của hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều thuốc sau: topotecan, liposomal

doxorubixin (DOXIL®), gemxitabin (GEMZAR®), xyclophosphamit (CYTOXAN®), vinorelbin (NAVELBINE®), ifosfamit (IFEX®), etoposit (VP-16), altretamin (HEXALEN®), capexitabin (XELODA®), irinotecan (CPT-11, CAMPTOSAR®), melphalan, pemetrexed (ALIMTA®) và paclitaxel liên kết abumin (nab-paclitaxel, ABRAXANE®). Các ví dụ về sự kết hợp của các thuốc này có thể được kết hợp thêm với hợp chất có công thức (I) là TIP (paclitaxel [Taxol], ifosfamit, và cisplatin), VeIP (vinblastin, ifosfamit, và cisplatin) và VIP (etoposit [VP-16], ifosfamit, và cisplatin).

Theo một vài phương án, hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng để điều trị ung thư kết hợp với bất kỳ phương pháp nào sau đây: (a) trị liệu hocmôn như các chất ức chế aromataza, các chất đồng đẳng và chất ức chế LHRH [luteinizing hormone-releasing hormone (hocmôn giải phóng hocmôn lutein hoá)], và các chất khác; (b) các tiến hành thực hiện cắt bỏ hoặc thuyên tắc như đốt bằng sóng cao tần (radiofrequency ablation - RFA), cắt bỏ bằng etanol (cồn), điều trị nhiệt vi sóng và phẫu thuật lạnh (điều trị lạnh); (c) hoá trị sử dụng các tác nhân ankyl hoá như cisplatin và carboplatin, oxaliplatin, meclotamin, xyclophosphamit, cloambuxil và ifosfamit; (d) hoá trị sử dụng chất chống chuyển hoá như azatioprin và mercaptopurin; (e) hoá trị sử dụng ankaloit và terpenoit thực vật như ankaloit cây dừa cạn (tức là vincristin, vinblastin, vinorelbin và vindesin) và các taxan; (f) hoá trị sử dụng podophyllotoxin, etoposit, teniposit và doxetaxel; (g) hoá trị sử dụng chất ức chế topoisomeraza như irinotecan, topotecan, amsacrin, etoposit, etoposit phosphat, và teniposit; (h) hoá trị sử dụng thuốc kháng sinh xytotoxic như actinomyxin, anthraxyclin, doxorubixin, daunorubixin, valrubixin, idarubixin, epirubixin, bleomyxin, plicamyxin và mitomyxin; (i) hoá trị sử dụng chất ức chế tirosin-kinaza như imatinib mesylat (GLEEVEC®, cũng được biết là STI–571), gefitinib (Iressa, cũng được biết là ZD1839), erlotinib (tên thương mại là TARCEVA®), bortezomib (VELCADE®), tamoxifen, tofaxitinib, crizotinib, chất ức chế Bcl-2 (ví dụ obatoclax trong các thử nghiệm lâm sàng, ABT-263, và gossypol), chất ức chế PARP (ví dụ iniparib, olaparib trong các thử nghiệm lâm sàng), chất ức chế PI3K (ví dụ perifosin trong thử nghiệm pha III), chất ức chế thụ thể VEGF 2 (ví dụ Apatinib), AN-152, (AEZS-108), chất ức chế Braf (ví dụ vemurafenib, dabrafenib và LGX818), chất ức chế MEK (ví dụ trametinib và MEK162), chất ức chế CDK, (ví dụ PD-0332991), salinomyxin và Sorafenib; (j) hoá trị sử dụng các kháng sinh đơn dòng như Rituximab

(tên thương mại là MABTHERA® hoặc RITUXAN®), Trastuzumab (Herceptin cũng được biết là ErbB2), Cetuximab (tên thương mại là ERBITUX®), và Bevacizumab (tên thương mại là AVASTIN®); và (k) xạ trị.

Theo một vài phương án, bệnh võng mạc đái tháo đường có thể được điều trị bằng sự kết hợp của hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều sự bổ sung tự nhiên sau: quả việt quất, cây đậu chổi, cây bạch quả, dịch chiết hạt nho, và thông đỏ (pine bark).

Theo một vài phương án, xơ hóa phổi tự phát/xơ hóa phổi có thể được điều trị bằng sự kết hợp của hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều thuốc sau: pirfenidon (pirfenidon được chấp nhận sử dụng năm 2011 tại Châu Âu dưới tên nhãn mác là Esbriet®), prednison, azatioprin, N-axetylxystein, interferon-γ 1b, bosentan (bosentan hiện tại đang được nghiên cứu ở các bệnh nhân bị IPF, [*The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (2011), *184(1)*, 92-9]), Nintedanib (BIBF 1120 và Vargatef), QAX576 [*British Journal of Pharmacology* (2011), *163(1)*, 141–172], và các chất kháng viêm như corticosteroit.

Theo một vài phương án, hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng để điều trị xơ hóa phổi tự phát/xơ hóa phổi kết hợp với bất kỳ phương pháp nào sau đây: điều trị oxy, phẫu thuật và hồi phục phổi.

Theo một vài phương án, hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng để điều trị viêm xương-khớp kết hợp với bất kỳ phương pháp nào sau đây: (a) thuốc kháng viêm không chứa steroit (nonsteroidal anti-inflammatory drug - NSAID) như ibuprofen, naproxen, aspirin và axetaminophen; (b) trị liệu vật lý; (c) tiêm các thuốc corticosteroit; (d) tiêm các chất dẫn xuất của axit hyaluronic (ví dụ hyalgan, synvisc); (e) thuốc mê, như cođêin; (f) kết hợp với niềng răng và/hoặc chèn giầy hoặc dụng cụ bất kỳ có thể cố định hoặc hỗ trợ khớp nối giúp bạn giảm áp lực (ví dụ, nẹp, miềng răng, chèn giầy hoặc các dụng cụ y khoa khác); (g) sắp xếp lại xương (thủ thuật mở xương); (h) thay thế khớp nối (chỉnh hình); và (i) kết hợp với lớp đau mạn tính.

Theo một vài phương án, bệnh thoái hoá điểm vàng có thể được điều trị bằng sự kết hợp của hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều thuốc sau: Bevacizumab (Avastin®), Ranibizumab (Lucentis®), Pegaptanib (Macugen), Aflibercept (Eylea®),

verteporfin (Visudyne®) kết hợp với trị liệu quang động học (photodynamic therapy - PDT) hoặc với bất kỳ phương pháp nào sau đây: (a) kết hợp với tia laze để phá huỷ mạch máu bất thường (ngưng kết quang học); và (b) kết hợp với sự bổ sung vitamin chống oxy hoá và kẽm tăng lên.

Theo một vài phương án, viêm sắc tố võng mạc có thể được điều trị bằng sự kết hợp của hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều thuốc sau: UF-021 (Ocuseva™), palmitat và pikachurin vitamin A hoặc với bất kỳ phương pháp nào sau đây: (a) với ghép võng mạc Argus® II; và (b) với điều trị tế bào gốc và/hoặc gen.

Sự cung cấp hợp chất được bộc lộ ở đây hoặc muối dược dụng của nó có thể bằng các chế độ cung cấp được chấp nhận bất kỳ, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, qua đường uống, dưới da, trong tĩnh mạch, trong mũi, cục bộ, toàn thân, trong màng bụng, trong cơ, trong phổi, qua âm đạo, qua trực tràng, qua tai, qua thần kinh tai, trong mắt, dưới kết mạc, qua tiêm tiền phòng mắt, trong dịch thủy tinh, trong màng bụng, nội tuỷ mạc, trong nang, trong màng phổi, qua xịt rửa vết thương, trong má, trong mạc bụng, trong khớp, trong tai, trong phế quản, trong bao khớp, trong màng não, qua hít, qua đặt ống truyền nội khí quản hoặc nhánh khí quản sau, qua đặt ống truyền trực tiếp vào trong buồng phổi, trong cột sống, trong hoạt dịch, trong ngực, qua xịt rửa mở thông lồng ngực, qua màng cứng, trong màng nhĩ, trong bể lớn, trong mạch máu, trong não thất, trong xương, qua xịt rửa xương bị lây nhiễm, hoặc qua áp dụng là một phần của sự phối hợp bất kỳ với dụng cụ lắp giả. Theo một vài phương án, phương pháp cung cấp bao gồm cung cấp qua đường uống hoặc ngoài ruột.

Hợp chất được đề xuất ở đây nhằm mục đích để sử dụng dược phẩm có thể được cung cấp là sản phẩm dạng tinh thể hoặc vô định hình. Chế phẩm dược dụng có thể bao gồm dạng rắn, bán rắn, lỏng, dung dịch, dạng keo, hạt mỡ, nhũ tương, huyền phù, phức hợp, giọt tụ và son khí. Các dạng liều dùng, như, ví dụ, viên nén, viên nang, dạng bột, dạng lỏng, huyền phù, thuốc đạn, son khí, thuốc đẩy vào, sự giải phóng được kiểm soát hoặc tương tự. Chúng có thể được thu, ví dụ, là các thuốc rắn, dạng bột, hoặc các tấm phim bằng các phương pháp như tạo kết tủa, tạo tinh thể, xay, nghiền, xử lý chất dịch trên hạn, tạo giọt tụ, tạo giọt tụ phức hợp, bao mặt ngoài, tạo nhũ tương, tạo phức hợp, sấy đông khô, sấy phun sương, hoặc sấy bay hơi. Sấy khô tần số vi sóng hoặc vô tuyến có thể được sử dụng cho mục đích này. Hợp chất có thể cũng được cung cấp theo các

dạng liều dùng giải phóng liên tục hoặc được kiểm soát, bao gồm tiêm depot, bơm thẩm thấu, thuốc viên (viên nén và hoặc viên nang), viếng vá qua da (bao gồm sự vận chuyển điện cực), thuốc đẩy vào và tương tự, đối với sự cung cấp được kéo dài và/hoặc được xung, được định thời gian ở tốc độ được định trước.

Hợp chất có thể được sử dụng hoặc đơn lẻ hoặc kết hợp với chất mang dược phẩm thông thường, tá dược hoặc tương tự. Tá dược dược dụng của nó bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất trao đổi ion, alumin, stearat nhôm, lexithin, hệ thống phân phối thuốc tự tạo nhũ tương (self-emulsifying drug delivery system - SEDDS) như d-α-tocopherol polyetylen glycol 1000 suxinat, hoạt chất bề mặt được sử dụng trong các dạng liều dùng dược phẩm như Tweens, poloxamer hoặc các chất nền polyme tương tự khác, protein huyết thanh, như albumin huyết thanh người, các chất đệm như phosphat, tris, glyxin, axit sorbic, kali sorbat, các hỗ hợp glyxerit từng phần của các axit béo thực vật no, nước, muối hoặc chất điện phân, như protamin sulfat, dinatri hyđro phosphat, kali hyđro phosphat, natri-clorua, các muối kẽm, silica dạng keo, magie trisilicat, polyvinyl pyrolidon, các chất dựa trên xenluloza, polyetylen glycol, natri carboxymetyl xenluloza, polyacrylat, sáp, polyme phong bế polyetylen-polyoxypropylen, và mỡ cừu. Xyclodextrin như α-, β, và γ-xyclodextrin, hoặc các dẫn xuất được cải biến hoá học như hydroxyalkylxyclodextrin, bao gồm 2- và 3-hydroxypropyl-β-xyclodextrin, hoặc các dẫn xuất được hoà tan khác có thể cũng được sử dụng để tăng cường sự phân phối hợp chất được mô tả ở đây. Các dạng liều dùng hoặc chế phẩm chứa hợp chất như được mô tả ở đây ở ngưỡng từ 0,005% đến 100% với sự cân bằng được tạo ra từ chất mang không độc có thể được điều chế. Chế phẩm được dự tính có thể chứa 0,001% đến 100% hợp chất được đề xuất ở đây, theo một phương án 0,1 đến 95%, theo phương án khác 75 đến 85%, theo phương án nữa 20 đến 80%. Các phương pháp chính xác để điều chế các dạng liều dùng này đã biết, hoặc sẽ là rõ ràng, đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật; ví dụ, xem *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, London, UK. 2012).

Theo một phương án, chế phẩm sẽ lấy dạng của dạng liều dùng đơn vị như viên tròn hoặc viên nén và do đó chế phẩm có thể chứa, cùng với hợp chất được đề xuất ở đây, chất pha loãng như lactoza, sucroza, dicanxi phosphat, hoặc tương tự; chất bôi trơn như magie stearat hoặc tương tự; và chất liên kết như tinh bột, chất keo gôm,

polyvinylpyrolidin, gelatin, xenluloza, dẫn xuất xenluloza hoặc tương tự. Ở dạng liều dùng rắn khác, dạng bột, dạng làm tròn, dung dịch hoặc huyền phù (ví dụ, trong propylen carbonat, dầu thực vật, của PEG, poloxame 124 hoặc triglyxerit) được bao ngoài trong viên nang (viên nang dựa trên gelatin hoặc xenluloza). Dạng liều dùng đơn vị trong đó một hoặc nhiều hợp chất được đề xuất ở đây hoặc hoạt chất bổ sung được tách riêng về mặt vật lý cũng được dự tính; ví dụ, viên nang với các hạt nhỏ (hoặc viên nén trong viên nang) của mỗi thuốc; viên nén hai tầng; các chóp gel hai ngăn, v.v.. các dạng liều dùng qua đường uống giải phóng chậm hoặc được phủ trong ruột cũng được dự tính.

Chế phẩm có khả năng cung cấp về mặt dược lý dạng lỏng có thể, ví dụ, được điều chế bằng cách hoà tan, làm phân tán, v.v.. hợp chất được đề xuất ở đây và chất bổ trợ dược lý tuỳ ý trong chất mang (ví dụ, nước, muối biển, dextroza nước, glyxerol, glycol, etanol hoặc tương tự) để hình thành dung dịch, chất keo, hạt mỡ, nhũ tương, phức hợp, giọt tụ hoặc huyền phù. Nếu muốn, dược phẩm có thể cũng chứa lượng nhỏ chất bổ trợ không độc như chất làm ẩm, chất tạo nhũ tương, đồng dung môi, chất tạo hoà tan, chất đệm pH và tương tự (ví dụ, natri axetat, natri xitrat, dẫn xuất xyclodextrin, sorbitan monolaurat, trietanolamin axetat, trietanolamin oleat, và tương tự).

Theo một vài phương án, liều đơn vị của hợp chất có công thức (I) nằm trong khoảng từ khoảng 0,25 mg/Kg đến khoảng 50 mg/Kg ở người.

Theo một vài phương án, liều đơn vị của hợp chất có công thức (I) nằm trong khoảng từ khoảng 0,25 mg/Kg đến khoảng 20 mg/Kg ở người.

Theo một vài phương án, liều đơn vị của hợp chất có công thức (I) nằm trong khoảng từ khoảng 0,50 mg/Kg đến khoảng 19 mg/Kg ở người.

Theo một vài phương án, liều đơn vị của hợp chất có công thức (I) nằm trong khoảng từ khoảng 0,75 mg/Kg đến khoảng 18 mg/Kg ở người.

Theo một vài phương án, liều đơn vị của hợp chất có công thức (I) nằm trong khoảng từ khoảng 1,0 mg/Kg đến khoảng 17 mg/Kg ở người.

Theo một vài phương án, liều đơn vị của hợp chất có công thức (I) nằm trong khoảng từ khoảng 1,25 mg/Kg đến khoảng 16 mg/Kg ở người.

Theo một vài phương án, liều đơn vị của hợp chất có công thức (I) nằm trong khoảng từ khoảng 1,50 mg/Kg đến khoảng 15 mg/Kg ở người.

Theo một vài phương án, liều đơn vị của hợp chất có công thức (I) nằm trong khoảng từ khoảng 1,75 mg/Kg đến khoảng 14 mg/Kg ở người.

Theo một vài phương án, liều đơn vị của hợp chất có công thức (I) nằm trong khoảng từ khoảng 2,0 mg/Kg đến khoảng 13 mg/Kg ở người.

Theo một vài phương án, liều đơn vị của hợp chất có công thức (I) nằm trong khoảng từ khoảng 3,0 mg/Kg đến khoảng 12 mg/Kg ở người.

Theo một vài phương án, liều đơn vị của hợp chất có công thức (I) nằm trong khoảng từ khoảng 4,0 mg/Kg đến khoảng 11 mg/Kg ở người.

Theo một vài phương án, liều đơn vị của hợp chất có công thức (I) nằm trong khoảng từ khoảng 5,0 mg/Kg đến khoảng 10 mg/Kg ở người.

Theo một vài phương án, chế phẩm được cung cấp ở dạng liều dùng đơn vị thích hợp cho việc sử dụng một lần.

Theo một vài phương án, chế phẩm được cung cấp ở dạng liều dùng đơn vị thích hợp cho việc sử dụng hai lần một ngày.

Theo một vài phương án, chế phẩm được cung cấp ở dạng liều dùng đơn vị thích hợp cho việc sử dụng ba lần một ngày.

Các thuốc tiêm có thể được điều chế ở các dạng thông thường, hoặc là dung dịch lỏng, chất keo, hạt mỡ, phức hợp, giọt tụ hoặc huyền phù, như nhũ tương, hoặc ở dạng rắn thích hợp cho sự hoàn nguyên trong chất lỏng trước khi tiêm. Tỉ lệ phần trăm của hợp chất được đề xuất ở đây được chứa trong chế phẩm ngoài đường ruột này phụ thuộc cao vào bản chất cụ thể của chúng, cũng như hoạt tính của hợp chất và nhu cầu của bệnh nhân. Tuy nhiên, tỉ lệ phần trăm của thành phần hoạt chất là 0,01% đến 10% ở dung dịch là khả dụng, và có thể cao hơn nếu chế phẩm ở dạng rắn hoặc huyền phù, mà có thể dược pha loãng liên tiếp đến tỉ lệ phần trăm ở trên.

Theo một vài phương án, chế phẩm bao gồm khoảng 0,1-10% hoạt chất trong dung dịch.

Theo một vài phương án, chế phẩm bao gồm khoảng 0,1-5% hoạt chất trong dung dịch.

Theo một vài phương án, chế phẩm bao gồm khoảng 0,1-4% hoạt chất trong dung dịch.

Theo một vài phương án, chế phẩm bao gồm khoảng 0,15-3% hoạt chất trong dung dịch.

Theo một vài phương án, chế phẩm bao gồm khoảng 0,2-2% hoạt chất trong dung dịch.

Theo một vài phương án, chế phẩm được cung cấp ở các dạng liều dùng thích hợp đối với liều dùng liên tục qua truyền tĩnh mạch qua thời gian khoảng 1-96 giờ.

Theo một vài phương án, chế phẩm được cung cấp ở các dạng liều dùng thích hợp đối với liều dùng liên tục qua truyền tĩnh mạch qua thời gian khoảng 1-72 giờ.

Theo một vài phương án, chế phẩm được cung cấp ở các dạng liều dùng thích hợp đối với liều dùng liên tục qua truyền tĩnh mạch qua thời gian khoảng 1-48 giờ.

Theo một vài phương án, chế phẩm được cung cấp ở các dạng liều dùng thích hợp đối với liều dùng liên tục qua truyền tĩnh mạch qua thời gian khoảng 1-24 giờ.

Theo một vài phương án, chế phẩm được cung cấp ở các dạng liều dùng thích hợp đối với liều dùng liên tục qua truyền tĩnh mạch qua thời gian khoảng 1-12 giờ.

Theo một vài phương án, chế phẩm được cung cấp ở các dạng liều dùng thích hợp đối với liều dùng liên tục qua truyền tĩnh mạch qua thời gian khoảng 1-6 giờ.

Theo một vài phương án, các chế phẩm này có thể được sử dụng qua truyền tĩnh mạch cho người ở các liều khoảng 5 mg/m^2 đến khoảng 300 mg/m^2.

Theo một vài phương án, các chế phẩm này có thể được sử dụng qua truyền tĩnh mạch cho người ở các liều khoảng 5 mg/m^2 đến khoảng 200 mg/m^2.

Theo một vài phương án, các chế phẩm này có thể được sử dụng qua truyền tĩnh mạch cho người ở các liều khoảng 5 mg/m^2 đến khoảng 100 mg/m^2.

Theo một vài phương án, các chế phẩm này có thể được sử dụng qua truyền tĩnh mạch cho người ở các liều khoảng 10 mg/m^2 đến khoảng 50 mg/m^2.

Theo một vài phương án, các chế phẩm này có thể được sử dụng qua truyền tĩnh mạch cho người ở các liều khoảng 50 mg/m^2 đến khoảng 200 mg/m^2.

Theo một vài phương án, các chế phẩm này có thể được sử dụng qua truyền tĩnh mạch cho người ở các liều khoảng 75 mg/m^2 đến khoảng 175 mg/m^2.

Theo một vài phương án, các chế phẩm này có thể được sử dụng qua truyền tĩnh mạch cho người ở các liều khoảng 100 mg/m^2 đến khoảng 150 mg/m^2.

Được chú ý rằng các nồng độ và giá trị liều dùng có thể cũng thay đổi tuỳ thuộc vào hợp chất cụ thể và độ nghiêm trọng của tình trạng để được làm giảm nhẹ. Được hiểu thêm rằng đối với bệnh nhân cụ thể bất kỳ, chế độ liều dùng cụ thể nên được điều chỉnh qua thời gian theo nhu cầu cá nhân và ý kiến chuyên môn của người cung cấp hoặc giám sát sự cung cấp chế phẩm, và các ngưỡng nồng độ đưa ra ở đây chỉ mang tính tham khảo và không nhằm giới hạn phạm vi hoặc thực tế của chế phẩm được yêu cầu bảo hộ.

Theo một phương án, chế phẩm có thể được sử dụng qua đường hô hấp (bao gồm mũi và phổi) ví dụ, qua ống xịt, máy xông được đo liều, máy phun, máy tạo sương, son khí, máy hít bột khô, máy thổi, ống truyền chất lỏng hoặc kỹ thuật hoặc dụng cụ thích hợp khác.

Theo một vài phương án, son khí nhằm để phân phối vào màng nhày mũi được cung cấp cho việc hít qua mũi. Để phân phối tối ưu vào khoang mũi, kích cỡ hạt được hít khoảng 5 đến khoảng 100 micromet là hữu dụng, với kích cỡ hạt khoảng 10 đến khoảng 60 micromet là được ưu tiên. Để phân phối qua mũi, kích cỡ hạt được hít lớn hơn có thể được mong muốn để tối thiểu hoá sự va chạm mạnh trên màng nhày mũi và để tối thiểu hoá hoặc ngăn ngừa sự lắng ở phổi của dược phẩm công thức được cung cấp. Theo một vài phương án, son khí được nhằm để phân phối đến phổi được cung cấp cho việc hít qua mũi hoặc mồm. Để cung cấp đến phổi, kích cỡ hạt khí động lực được hít khoảng thấp hơn 10 μm là hữu dụng (ví dụ, khoảng 1 đến khoảng 10 micromet). Các hạt được hít có thể được xác định là các giọt nhỏ dạng lỏng chứa thuốc được hoà tan, các giọt nhỏ dạng lỏng chứa các hạt thuốc được tạo huyền phù (trong các trường hợp khi thuốc không hoà tan trong môi trường huyền phù), các hạt khô chất thuốc tinh khiết, chất thuốc kết hợp với tá dược, hạt mỡ, nhũ tương, hệ thống chất keo, giọt tụ, khối kết

tụ của các hạt thuốc nano, hoặc các hạt khô của chất pha loãng có chứa các hạt thuốc nano được gắn vào.

Theo một vài phương án, hợp chất có công thức (I) được bộc lộ ở đây nhằm để phân phối đến cơ quan hô hấp (hoặc hệ thống hoặc cục bộ) có thể được sử dụng là các dược phẩm công thức nước, là các dung dịch hoặc huyền phù không có nước, là huyền phù hoặc dung dịch trong các chất đẩy hydrocacbon được halogen hoá với hoặc không có cồn, là hệ thống chất keo, là nhũ tương, giọt tụ, hoặc là dạng bột khô. Các dược phẩm công thức nước có thể được son khí hoá bằng các ống xịt chất lỏng sử dụng hoặc sự phun thuỷ lực hoặc sóng siêu âm hoặc bằng hệ thống vi bơm được cải biến (như máy hít sương mềm, hệ thống Aerodose® hoặc AERx®). Hệ thống dựa trên chất đẩy có thể sử dụng máy xông được đo liều được tạo áp thích hợp (pressurized metered-dose inhaler - pMDI). Dạng bột khô có thể sử dụng dụng cụ hít bột khô (dry powder inhaler - DPI), có khả năng phát tán chất thuốc hiệu quả. Kích cỡ hạt và sự phân phối mong muốn có thể thu được bằng việc lựa chọn dụng cụ thích hợp.

Theo một vài phương án, chế phẩm có công thức (I) được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng cho tai bằng các phương pháp khác nhau. Ví dụ, ống thông cửa sổ tròn (ví dụ, paten Mỹ số 6,440,102 và 6,648,873) có thể được sử dụng.

Ngoài ra, dược phẩm công thức có thể được kết hợp bên trong bấc để sử dụng giữa tai ngoài và tai giữa (ví dụ, paten Mỹ số 6,120,484) hoặc được hấp thu vào bọt colagen hoặc vật hỗ trợ rắn khác (ví dụ, paten Mỹ số 4,164,559).

Nếu muốn, dược phẩm công thức được bộc lộ có thể được kết hợp bên trong dược phẩm công thức dạng gel (ví dụ, paten Mỹ số 4,474,752 và 6,911,211).

Theo một vài phương án, hợp chất có công thức (I) được bộc lộ ở đây nhằm để cung cấp đến tai có thể được sử dụng qua bơm được đưa vào và hệ thống phân phối qua kim trực tiếp vào trong tai giữa và tai trong (ốc tai) hoặc qua kênh điện cực kim thăm đưa vào ốc tai hoặc kênh phân phối thuốc được tạo ra xen kẽ như nhưng không giới hạn ở kim qua xương thái dương vào trong ốc tai.

Những sự lựa chọn khác bao gồm phân phối bằng bơm qua tấm phim mỏng được phủ bên trên điện cực đa kênh hoặc điện cực với kênh phân phối thuốc được nhúng riêng (các đường nhỏ) được khắc bên trong tấm phim mỏng cho mục đích này. Theo các khía

cạnh khác, hợp chất rắn axit hoặc bazơ có công thức (I) có thể được phân phối từ vật chứa của hệ thống được cấy bên trong hoặc bên ngoài.

Dược phẩm công thức được bộc lộ cũng có thể được sử dụng cho tai bằng tiêm trong tai giữa vào trong tai giữa, tai trong, hoặc ốc tai (ví dụ, paten Mỹ số 6,377,849 và số 11/337,815).

Tiêm trong tai giữa của tác nhân trị liệu là kỹ thuật tiêm tác nhân trị liệu sau màng tai giữa vào trong tai giữa và/hoặc tai trong. Theo một phương án, dược phẩm công thức được mô tả ở đây được cung cấp trực tiếp bên trên màng cửu sổ tròn bằng tiêm qua tai giữa. Theo phương án khác, kênh ion điều biến chất dược phẩm công thức được tai chấp nhận được mô tả ở đây được cung cấp bên trên màng cửa sổ tròn bằng phương pháp không qua tai giữa đến tai trong. Theo các khía cạnh bổ sung, dược phẩm công thức được mô tả ở đây được cung cấp bên trên màng cửa sổ tròn bằng phương pháp phẫu thuật màng cửa sổ tròn bao gồm sự cải biến của ốc tai cửa sổ mào.

Theo một vài phương án, hợp chất có công thức (I) được tạo công thức dạng chế phẩm cho trực tràng như thuốc thụt, gel trực tràng, bọt trực tràng, son khí trực tràng, thuốc đạn, thuốc đạn thạch, hoặc thuốc thụt duy trì, chứa nền thuốc đạn thông thường như bơ cacao hoặc các glyxerit khác, cũng như các polyme tổng hợp như polyvinylpyrolidon, PEG (như thuốc mỡ PEG), và tương tự.

Thuốc đạn để cung cấp cho trực tràng, thuốc (hoặc là dung dịch, chất keo, huyền phù hoặc phức chất) có thể được tạo ra bằng cách trộn hợp chất được đề xuất ở đây với tá dược không kích ứng thích hợp là rạng rắn ở nhiệt độ bình thường nhưng dạng lỏng ở nhiệt độ trong trực tràng và do đó sẽ tan hoặc ăn mòn/phân huỷ trong trực tràng và giải phóng hợp chất. Các nguyên liệu này bao gồm bơ cacao, gelatin được glyxerin hoá, dầu thực vật được hyđro hoá, các poloxamer, hỗn hợp polyetylen glycol có khối lượng phân tử thay đổi và ete axit béo của polyetylen glycol. Ở dạng thuốc đạn của chế phẩm, sáp tan chậm như, nhưng không giới hạn ở, hỗn hợp các glyxerit axit béo, điển hình là sự kết hợp với bơ cacao, được tan đầu tiên.

Chế phẩm rắn có thể được cung cấp theo nhiều kiểu khác nhau của các dạng liều dùng, phụ thuộc vào các tính chất lý hoá của hợp chất được đề xuất ở đây, tỉ lệ hoà tan mong muốn, sự cân nhắc giá thành, và các tiêu chí khác. Theo một trong những khía

cạnh, chế phẩm rắn là đơn vị đơn. Điều này kéo theo một liều đơn vị của hợp chất được bao gồm trong mục hoặc dạng rắn được tạo hình vật lý, đơn. Nói cách khác, chế phẩm rắn là khối liên kết, đối lập với dạng đa liều dùng đơn vị, trong đó các đơn vị không kết hợp.

Các ví dụ về các đơn vị đơn có thể được sử dụng là các dạng liều dùng đối với chế phẩm rắn bao gồm viên nén, như viên nén được nén, các đơn vị giống tấm phim, các đơn vị giống lá, các lát mỏng, các đơn vị chất nền được làm đông khô, và tương tự. Theo một phương án, chế phẩm rắn ở dạng được làm đông khô xốp cao. Các chất làm đông khô này, đôi khi còn được gọi là các lát mỏng hoặc viên nén được làm đông khô, cụ thể hữu dụng cho sự phân rã nhanh chóng chúng, cũng có thể hoà tan nhanh chóng hợp chất.

Mặt khác, đối với một số ứng dụng chế phẩm rắn có thể cúng được tạo thành là dạng đa liều dùng đơn vị như được mô tả ở trên. Các ví dụ về đa đơn vị là dạng bột, hạt nhỏ, vi hạt, viên tròn, viên nén mini, hạt bột, dạng bột được làm đông khô, và tương tự. Theo một phương án, chế phẩm rắn là bột đông khô. Hệ thống đông khô phân tán bao gồm vô số hạt bột, và do đó quá trình tạo đông khô được sử dụng trong dược phẩm công thức của bột, mỗi hạt có vi cấu trúc xốp, không đều qua đó bột có khả năng hút nước rất nhanh, dẫn đến hòa tan nhanh. Chế phẩm sủi bọt cũng được dự tính để hỗ trợ sự phân tán nhanh và hấp thu hợp chất.

Dạng khác của hệ thống đa hạt cũng có khả năng đạt được sự hòa tan thuốc nhanh là kiểu của dạng bột, dạng hạt nhỏ, hoặc viên từ tá dược hòa tan trong nước được phủ bằng hợp chất được đề xuất ở đây để hợp chất được đặt ở mặt ngoài của các hạt riêng rẽ. Trong loại hệ thống này, tá dược có khối lượng phân tử thấp hòa tan trong nước có thể hữu dụng để điều chế các lõi của các hạt được phủ này, mà có thể sau đó được phủ bằng chế phẩm phủ bao gồm hợp chất và, ví dụ, một hoặc nhiều tá dược bổ sung, như chất gắn, chất hình thành lỗ, saccarit, cồn đường, polyme hình thành phim, chất tạo dẻo, hoặc các tá dược khác được sử dụng trong chế phẩm phủ thuộc dược phẩm.

Cũng được đề xuất ở đây là các kit. Tiêu biểu là, kit bao gồm một hoặc nhiều hợp chất hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây. Trong một số phương án nhất định, kit có thể bao gồm một hoặc nhiều hệ thông phân phối, ví dụ, để phân phối hoặc cung cấp hợp

chất như được đề xuất ở đây, và các chỉ dẫn để sử dụng kit (ví dụ, sự hướng dẫn để điều trị bệnh nhân). Theo phương án khác, kit có thể bao gồm hợp chất hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây và nhãn chỉ dẫn hàm lượng để được cung cấp cho bệnh nhân bị ung thư. Theo phương án khác, kit có thể bao gồm hợp chất hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây và nhãn chỉ dẫn hàm lượng để được cung cấp cho bệnh nhân bị một hoặc nhiều bệnh u biểu mô tế bào gan, ung thư kết tràng, bệnh máu trắng, u limphô, sacôm, ung thư buồng trứng, bệnh võng mạc đái tháo đường, xơ hóa phổi, viêm đa khớp dạng thấp, nhiễm khuẩn, viêm đốt sống dạng thấp, vảy nến, cứng bì, lây nhiễm nấm và virut, bệnh xương và sụn, bệnh Alzheimer, bệnh phổi, gãy xương/loãng xương (cổ tay, cột sống, vai và hông), khuyết sụn khớp (sụn), bệnh thoái hóa đĩa đệm (hoặc đĩa đệm bị thoái hóa), bệnh polip coli, mật độ xương và các thiếu sót mạch trong mắt (Hội chứng loãng xương-u thần kinh đệm giả, OPPG), bệnh võng mạc xuất tiết có tính gia đình, tạo mạch võng mạc, bệnh mạch vành chớm phát, nhiễm sắc thể lặn, thoái hóa và gây nam hóa ống Müllerian, hội chứng SERKAL, bệnh đái tháo đường týp II, hội chứng Fuhrmann, hội chứng quái thai ngắn chi Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, bệnh loạn sản răng - móng - da, béo phì, dị dạng tách bàn tay/bàn chân, sao chép đuôi, thiếu răng, u Wilms, loạn sản bộ xương, bệnh giảm sản da tụ, tật thiếu móng thể lặn của nhiễm sắc thể thường, khuyết ống thần kinh, hội chứng thiếu máu Cooley dạng alpha, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng ICF, hội chứng Angelman, hội chứng Prader-Willi, hội chứng Beckwith-Wiedemann, bệnh Norrie, và hội chứng Rett.

Phương pháp điều trị

Hợp chất và chế phẩm được đề xuất ở đây có thể được sử dụng làm chất ức chế và/hoặc chất điều biến một hoặc nhiều thành phần của đường Wnt, có thể bao gồm một hoặc nhiều protein Wnt, và do đó có thể được sử dụng để điều trị nhiều rối loạn và bệnh trong đó tạo tín hiệu Wnt khác thường bị ẩn đi, như ung thư và các bệnh khác liên quan đến sự tạo mạch bất thường, tăng sinh tế bào, và chu kỳ tế bào. Do đó, hợp chất và chế phẩm được đề xuất ở đây có thể được sử dụng để điều trị ung thư, để làm giảm hoặc ức chế tạo mạch, để làm giảm hoặc ức chế tăng sinh tế bào, để sửa lại các rối loạn gen, và/hoặc để điều trị tình trạng/rối loạn/bệnh thần kinh do đột biến hoặc thiếu điều hòa của đường Wnt và/hoặc của một hoặc nhiều thành phần tạo tín hiệu Wnt. Các ví dụ không giới hạn về các bệnh mà có thể được điều trị bằng hợp chất và chế phẩm được đề

cập ở đây bao gồm một loạt các bệnh ung thư, bệnh võng mạc đái tháo đường, xơ hóa phổi, viêm đa khớp dạng thấp, cứng bì, lây nhiễm nấm và virut, bệnh xương và sụn, tình trạng/bệnh thần kinh như bệnh Alzheimer, xơ cứng teo cơ một bên (ALS), bệnh thần kinh vận động, bệnh xơ cứng rải rác hoặc tự kỷ, bệnh phổi, gãy xương/loãng xương (cổ tay, cột sống, vai và hông), bệnh polip coli, mật độ xương và thiếu sót mạch trong mắt (hội chứng loãng xương-u thần kinh đệm giả, OPPG), bệnh võng mạc xuất tiết có tính gia đình, tạo mạch võng mạc, bệnh mạch vành chớm phát, nhiễm sắc thể lặn, thoái hóa và gây nam hóa ống Müllerian, hội chứng SERKAL, bệnh đái tháo đường týp II, hội chứng Fuhrmann, hội chứng quái thai ngắn chi Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, bệnh loạn sản răng - móng - da, béo phì, dị dạng tách bàn tay/bàn chân, sao chép đuôi, thiếu răng, u Wilms, loạn sản bộ xương, bệnh giảm sản da tụ, tật thiếu móng thể lặn của nhiễm sắc thể thường, khuyết ống thần kinh, hội chứng thiếu máu Cooley dạng alpha, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng ICF, hội chứng Angelman, hội chứng Prader-Willi, hội chứng Beckwith-Wiedemann, bệnh Norrie và hội chứng Rett.

Với khía cạnh đối với ung thư, đường Wnt được biết là chủ yếu được kích hoạt trong một loạt các bệnh ung thư bao gồm, ví dụ, ung thư kết tràng, u biểu mô tế bào gan, phổi ung thư, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tụy và bệnh máu trắng như CML, CLL và T-ALL. Do đó, hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị các bệnh ung thư này trong đó đường Wnt chủ yếu được kích hoạt. Trong một số phương án nhất định, ung thư là được lựa chọn từ u biểu mô tế bào gan, ung thư kết tràng, bệnh máu trắng, u limphô, sacôm và ung thư buồng trứng.

Ung thư khác có thể cũng được điều trị bằng hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây.

Cụ thể hơn là, ung thư có thể được điều trị bằng hợp chất, chế phẩm và phương pháp được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sau đây:

1) Ung thư vú, bao gồm, ví dụ ung thư vú ER^+, ung thư vú ER^-, ung thư vú $her2^-$, ung thư vú $her2^+$, u mô đệm như u sợi tuyến vú, u diệp thể, và sacôm, và u biểu mô như u nhú ống lớn; ung thư biểu bì của vú bao gồm ung thư biểu bì (không xâm lấn) tại chỗ mà bao gồm ung thư biểu bì thể ống tại chỗ (bao gồm bệnh Paget) và ung thư biểu bì thùy con tại chỗ, và ung thư biểu bì xâm lấn (xâm nhập) bao gồm, nhưng không giới

hạn ở, ung thư biểu bì thể ống xâm lấn, ung thư biểu bì thùy con xâm lấn, ung thư biểu bì thể tủy, ung thư biểu bì thể keo (có tính chất nhầy), u biểu mô tuyến ống, và u biểu mô nhú xâm lấn; và ung thư ác tính hỗn tạp. Các ví dụ thêm về ung thư vú có thể bao gồm ung thư vú tế bào lòng ống A, tế bào lòng ống B, tế bào đáy A, tế bào đáy B, và ung thư vú âm tính thể ba, âm tính thụ thể estrogen (ER^-), âm tính thụ thể progesterone, và âm tính her2 ($her2^-$). Theo một vài phương án, ung thư vú có thể có kết quả Oncotype nguy cơ cao.

2) Ung thư tim, bao gồm, ví dụ sacôm, chẳng hạn, sacôm mạch máu, sacôm sợi cơ, sacôm cơ vân, và sacôm mỡ; u niêm; u cơ vân; u sợi; u mỡ và u quái.

3) Ung thư phổi, bao gồm, ví dụ, u biểu mô phát sinh từ phế quản, chẳng hạn, ung thư tế bào vảy, tế bào nhỏ không phân hóa, tế bào lớn không phân hóa, và ung thư tuyến; u biểu mô phế nang và tiểu phế quản; u tuyến phế quản; sacôm; u limphô; u mô thừa thuộc sụn; và u trung biểu mô.

4) Ung thư dạ dày - ruột non, bao gồm, ví dụ, ung thư thực quản, chẳng hạn, u biểu mô tế bào vảy, ung thư tuyến, sacôm cơ trơn, và u limphô; ung thư of the dạ dày, ví dụ, u biểu mô, u limphô, và sacôm cơ trơn; ung thư tuyến tụy, ví dụ, ung thư tuyến thể ống, u tinsulin, u glucagon, u gastrin, u thần kinh nội tiết, và vipoma; ung thư ruột non, ví dụ, ung thư tuyến, u limphô, u thần kinh nội tiết, sacôm Kaposi, u mềm cơ trơn, u mạch máu, u mỡ, u sợi thần kinh, và u sợi; ung thư ruột già, ví dụ, ung thư tuyến, u tuyến dạng ống, u tuyến nhánh (villous), u mô thừa, và u mềm cơ trơn.

5) Ung thư đường sinh dục tiết niệu, bao gồm, ví dụ, ung thư thận, ví dụ, ung thư tuyến, u Wilm (u nguyên bào thận), u limphô, và bệnh máu trắng; ung thư bàng quang và ống tiết niệu, ví dụ, u biểu mô tế bào vảy, u biểu mô tế bào chuyển tiếp, và ung thư tuyến; ung thư tuyến tiền liệt, ví dụ, ung thư tuyến, và sacôm; ung thư tinh hoàn, ví dụ, u tinh, u quái, u biểu mô phôi, u quái ác tính, u biểu mô rau, sacôm, u biểu mô tế bào kẽ, u sợi, u sợi tuyến, các u dạng u tuyến, và u mỡ.

6) Gan ung thư, bao gồm, ví dụ, u gan, ví dụ, u biểu mô tế bào gan; ung thư đường mật; u nguyên bào gan; sacôm mạch máu; u tuyến tế bào gan; và u mạch máu.

7) Ung thư xương, bao gồm, ví dụ, sacôm mô sinh xương (sacôm xương), sacôm sợi cơ, ung thư tế bào mô xơ ác tính, ung thư mô liên kết sụn, sacôm Ewing, u limphô

ác tính (sacôm tế bào lưới), đa u tủy xương, u tảo thừng tế bào khổng lồ ác tính, u xương sụn (các bướu xương sụn), bướu sụn lành tính, u nguyên bào sụn, u xơ niêm sụn, u xương tiền cốt và u tế bào khổng lồ.

8) Ung thư hệ thần kinh, bao gồm, ví dụ, ung thư sọ, ví dụ, u xương, u mạch máu, u hạt, u vàng, và bệnh viêm xương biến dạng; ung thư màng não, ví dụ, u màng não, sacôm màng não, và u thần kinh đệm; ung thư não, ví dụ, u bào hình sao, u nguyên bào tủy, u thần kinh đệm, u màng não thất, u tế bào mầm (u tuyến tùng), đa dạng u nguyên bào đệm, u thần kinh đệm ít nhánh, u thần kinh đệm ít nhánh và hình sao, u bao dây thần kinh, u nguyên bào võng mạc, và u bẩm sinh; và ung thư tủy sống, ví dụ, u sợi thần kinh, u màng não, u thần kinh đệm, và sacôm.

9) Ung thư cơ quan sinh dục nữ, bao gồm, ví dụ, ung thư tử cung, ví dụ, ung thư màng trong dạ con; ung thư cổ tử cung, ví dụ, u biểu mô cổ tử cung, và chứng loạn sản cổ tử cung tiền u; ung thư buồng trứng, ví dụ, u biểu mô buồng trứng, bao gồm u nang tuyến nghiêm trọng, u nang tuyến nhầy, u biểu mô chưa được phân loại, u tế bào vỏ nang trứng, u tế bào Sertoli Leydig, u nghịch mầm, và u quái ác tính; ung thư âm hộ, ví dụ, u biểu mô tế bào vảy, u biểu mô trong biểu mô, ung thư tuyến, sacôm sợi cơ, và u hắc tố; ung thư âm đạo, ví dụ, u biểu mô tế bào sáng, u biểu mô tế bào vảy, sacôm chùm, và sacôm cơ vân phôi; và ung thư ống dẫn trứng, ví dụ, u biểu mô.

10) Ung thư thuộc huyết, bao gồm, ví dụ, ung thư máu, ví dụ, bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh máu trắng tủy mạn tính, bệnh bạch cầu lymphô bào cấp tính, bạch cầu limphô bào mạn tính, các bệnh tăng sinh tủy, đa u tủy xương, và hội chứng rối loạn sinh tủy, u limphô Hodgkin, u limphô không phải Hodgkin (u limphô ác tính) và u globulin đại phân tử Waldenström.

11) Ung thư da và rối loạn da, bao gồm, ví dụ, u hắc tố ác tính và u hắc tố di căn, u biểu mô tế bào đáy, u biểu mô tế bào vảy, sacôm Kaposi, loạn sản các nốt ruồi, u mỡ, u mạch, u da lành tính, các sẹo đầy, và cứng bì.

12) Ung thư tuyến thượng thận, bao gồm, ví dụ, u nguyên bào thần kinh.

Cụ thể hơn là, u hệ thần kinh trung ương có thể được điều trị bằng hợp chất, chế phẩm và phương pháp được mô tả ở đây bao gồm:

1) U tế bào hình sao, ví dụ, u bào hình sao khuếch tán (hình sợi nhỏ, chất nguyên sinh, tế bào phồng, được hỗn), u bào hình sao chưa biệt hóa (ác tính), da dạng u nguyên bào đệm (u nguyên bào đệm tế bào khổng lồ và gliosacôm), u bào hình sao nang (u bào hình sao dạng nhầy), u bào hình sao đa hình thái màu xàng, u bào hình sao tế bào khổng lồ dưới màng não thất, và u thần kinh đệm não.

2) U bào thần kinh đệm ít nhánh, ví dụ, u thần kinh đệm ít nhánh và u thần kinh đệm ít nhánh chưa biệt hóa.

3) U bào hình sao ít nhánh, ví dụ, u bào hình sao ít nhánh và u bào hình sao ít nhánh chưa biệt hóa.

4) U màng não thất, ví dụ, u dưới màng não thất, u màng não thất nhầy nhú, u màng não thất, (tế bào, hình nhú, tế bào sáng, tế bào tiểu thần kinh đệm), và u màng não thất chưa biệt hóa (ác tính).

5) U đám rối màng mạch, ví dụ, u nhú đám rối màng mạch, u nhú đám rối màng mạch không điển hình, và u biểu mô đám rối màng mạch.

6) U thần kinh và u hỗn hợp thần kinh-thần kinh đệm, ví dụ, u tế bào hạch, u thần kinh đệm hạch, u mô thần kinh loạn sản phôi (DNET), u tế bào hạch tiểu não loạn sản (Lhermitte-Duclos), u bào hình sao/u thần kinh đệm hạch tạo xơ trẻ em, u tế bào thần kinh trung ương, u thần kinh đệm hạch chưa biệt hóa, u tế bào thần kinh ngoài não thất, u tế bào thần kinh mỡ tiểu não, u thần kinh - thần kinh đệm thể nhú, u thần kinh - thần kinh đệm tạo hình hoa thị của não thất thứ tư, và u thần kinh đệm cận hạch của dây tận cùng.

7) U tuyến tùng, ví dụ, u tế bào tuyến tùng, u nguyên bào tuyến tùng, u nhú của vùng tuyến tùng, và u mô tuyến tùng của sự dị biệt hóa trung gian.

8) U phôi, ví dụ, u nguyên bào tủy (u nguyên bào tủy với khả năng tạo hạch rộng, u nguyên bào tủy chưa biệt hóa, u tủy nguyên bào tủy dạng cơ, tạo xơ, tế bào lớn, hắc tố), u biểu mô tủy, u thần kinh bì nguyên thủy trên lều, và u thần kinh bì nguyên thủy (PNET) như u nguyên bào thần kinh, u nguyên bào thần kinh hạch thần kinh, u nguyên bào thần kinh màng tủy, và u quái/hình que điển hình.

9) U nguyên bào thần kinh, ví dụ, khứu giác (u nguyên bào thần kinh khứu giác), u biểu mô thần kinh khứu giác, và u nguyên bào thần kinh của tuyến thượng thận và hệ thần kinh giao cảm.

10) U thần kinh đệm, ví dụ, u nguyên bào đệm hình sao, u thần kinh đệm dây sống của não thất thứ ba, và u thần kinh đệm tâm mạch.

11) U của dây thần kinh sọ não và thần kinh ngoại biên, ví dụ, u bao dây thần kinh, u bao liên kết bó sợi thần kinh, và u vỏ thần kinh ngoại biên ác tính.

12) U của màng não như u tế bào màng não dạng thượng mô, ví dụ, u màng não (u màng não điển hình và u màng não chưa biệt hóa); u trung mô, ví dụ, u mỡ, u mỡ mạch, u mỡ nâu, sacôm mỡ, u sợi đơn thể, sacôm sợi cơ, ung thư tế bào mô xơ ác tính, u mềm cơ trơn, sacôm cơ trơn, u cơ vân, sacôm cơ vân, bướu sụn, ung thư mô liên kết sụn, u xương, sacôm xương, u xương-sụn, u mạch máu, u nội mô mạch máu dạng biểu mô, u tế bào quanh mạch máu, u tế bào quanh mạch máu chưa biệt hóa, sacôm mạch máu, Kaposi Sacôm, và Ewing Sacôm; các tổn thương hắc tố nguyên phát, ví dụ, rối loạn hắc tố khuếch tán, u tế bào hức tố, u hắc tố ác tính, u hắc tố màng não; và u nguyên bào mạch máu.

13) U hệ tạo huyết, ví dụ, u limphô ác tính, u tương bào, và sacôm bạch cầu hạt.

14) U tế bào mầm, ví dụ, u tế bào mầm, u biểu mô phôi, u túi noãn hoàn, u biểu mô rau, u quái, và u tế bào mầm hỗn hợp.

15) U của vùng yên ngựa, ví dụ, u sọ hầu, u tế bào hạt, u tuyến yên, và u bào hạt tuyến mang tai tế bào hình thoi của thùy trước tuyến yên.

Ung thư có thể là các khối u rắn có thể hoặc không thể di căn. Ung thư có thể cũng xảy ra, là ở bệnh máu trắng, là mô khuếch tán. Do đó, thuật ngữ "tế bào khối u," như được đề xuất ở đây, bao gồm tế bào bị làm đau bởi rối loạn bất kỳ trong số các rối loạn được xác định ở trên.

Phương pháp điều trị ung thư sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây có thể được kết hợp với các phương pháp đang tồn tại để điều trị ung thư, ví dụ bằng hoá trị, xạ trị, hoặc phẫu thuật (ví dụ, cắt bỏ buồng trứng). Theo một vài phương

án, hợp chất hoặc chế phẩm có thể được sử dụng trước, trong, hoặc sau tác nhân điều trị chống ung thư khác.

Hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng là tác nhân kháng sự tạo mạch và là tác nhân điều biến và/hoặc ức chế hoạt tính của protein kinaza, do đó cung cấp việc điều trị ung thư và các bệnh khác liên quan đến sự tăng sinh tế bào trung gian bởi protein kinaza. Ví dụ, hợp chất được mô tả ở đây có thể ức chế hoạt tính của một hoặc nhiều kinaza. Do đó, được đề xuất ở đây là phương pháp điều trị ung thư hoặc ngăn ngừa hoặc làm giảm sự tạo mạch thông qua sự ức chế kinaza.

Ngoài ra, và bao gồm việc điều trị ung thư, hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây có thể có chức năng là tác nhân kiểm soát chu kỳ tế bào để điều trị các rối loạn tăng sinh ở bệnh nhân. Các rối loạn liên quan đến sự tăng sinh quá mức bao gồm, ví dụ, ung thư, cứng bì, các rối loạn miễn dịch liên quan đến sự tăng sinh các tế bào bạch cầu không mong muốn, và tái phát hẹp van tim và các rối loạn cơ trơn khác. Hơn nữa, hợp chất này có thể được sử dụng để ngăn chặn sự khử tái biệt hóa của mô và/hoặc tế bào sau phân bào có tơ.

Bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự tăng sinh tế bào bất thường hoặc mất kiểm soát bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sau đây:

- một loạt các bệnh ung thư, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, u biểu mô, u tạo huyết của nòi giống lymphô, u tạo huyết của nòi giống mô dạng tủy, u nguồn gốc trung mô, u hệ thần kinh trung ương và ngoại biên và các u khác bao gồm u hắc tố, u tinh và sacôm Kaposi.

- tiến trình bệnh đặc trưng là sự tăng sinh tế bào bất thường, ví dụ, tăng sinh tuyến tiền liệt lành tính, đa polyp tuyến gia đình, u sợi thần kinh, xơ vữa động mạch, viêm khớp, viêm cuộn tiểu cầu thận, tái phát hẹp van tim sau phẫu thuật tạo hình mạch hoặc phẫu thuật mạch, bệnh viêm đường ruột, sự đào thải cấy ghép, sốc nội độc tố, và nhiễm nấm. Rối loạn xơ hóa như xơ hóa da; cứng bì; xơ hóa hệ thống tiến triển; xơ hóa phổi; xơ hóa cơ; xơ hóa thận; xơ cứng tiểu cầu thận; viêm cuộn tiểu cầu thận; sự hình thành sẹo phình to; xơ hóa tử cung; sự xơ hóa thận; xơ gan, xơ hóa gan; bệnh gan nhiễm mỡ (FLD); sự dính lại, như dính xảy ra trong bụng, khung chậu, cột sống hoặc gân; bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; xơ hóa sau nhồi máu cơ tim; xơ hóa phổi; xơ hóa và hình thành

sẹo liên quan đến bệnh phổi khuếch tán/kẽ hở; xơ hóa hệ thần kinh trung ương, như xơ hóa sau đột quỵ; xơ hóa liên quan đến rối loạn thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer hoặc bệnh xơ cứng rải rác; xơ hóa liên quan đến tăng sinh dịch kính võng mạc (PVR); tái phát hẹp van tim; lạc màng trong tử cung; bệnh thiếu máu cục bộ và sự xơ hóa chiếu xạ.

- các tình trạng liên quan đến chết theo chương trình bị khiếm khuyết, như ung thư (bao gồm nhưng không giới hạn ở các dạng được đề cập trong đây), sự lây nhiễm virut (bao gồm nhưng không giới hạn ở virut truyền bệnh mụn giột, virut gây bệnh giang mai, virut Epstein-Barr, virut Sindbis và adenovirut), ngăn chặn sự phát triển AIDS ở các cá nhân bị lây nhiễm HIV, bệnh tự miễn dịch (bao gồm nhưng không giới hạn ở luput ban đỏ hệ thống, viêm đa khớp dạng thấp, nhiễm khuẩn, viêm đốt sống dạng thấp, vảy nến, cứng bì, viêm cuộn tiểu cầu thận bị do tự miễn dịch, bệnh viêm đường ruột và bệnh đái tháo đường tự miễn dịch), rối loạn thoái hóa thần kinh (bao gồm nhưng không giới hạn ở bệnh Alzheimer, bệnh phổi, xơ cứng teo cơ một bên, viêm sắc tố võng mạc, bệnh Parkinson, sa sút trí tuệ liên quan đến AIDS, teo cơ tủy và thoái hóa tiểu não), rối loạn sinh tủy, suy tủy xương, thương tổn do thiếu máu cục bộ liên quan đến nhồi máu cơ tim, đột quỵ và tổn thương do thiếu máu, loạn nhịp, xơ vữa động mạch, bệnh gan liên quan đến rượu hoặc gây ra do độc tố, bệnh huyết học (bao gồm nhưng không giới hạn ở bệnh thiếu máu và suy tủy xương mạn tính), bệnh thoái hóa hệ cơ xương khớp (bao gồm nhưng không giới hạn ở loãng xương và viêm khớp), các tổn thương gân như viêm gân và thoái hóa gân, viêm mũi xoang nhạy cảm aspirin, xơ hóa nang, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh thận và đau do ung thư.

- các bệnh di truyền do đột biến trong các thành phần tạo tín hiệu Wnt, như bệnh polip coli, mật độ xương và thiếu sót mạch trong mắt (Hội chứng loãng xương-u thần kinh đệm giả, OPPG), bệnh võng mạc xuất tiết có tính gia đình, tạo mạch võng mạc, bệnh mạch vành chớm phát, nhiễm sắc thể lặn, thoái hóa và gây nam hóa ống Müllerian, hội chứng SERKAL, bệnh đái tháo đường týp II, hội chứng Fuhrmann, hội chứng quái thai ngắn chi Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, bệnh loạn sản răng - móng - da, béo phì, dị dạng tách bàn tay/bàn chân, sao chép đuôi, thiếu răng, u Wilms, loạn sản bộ xương, bệnh giảm sản da tụ, tật thiếu móng thể lặn của nhiễm sắc thể thường, khuyết ống thần kinh, hội chứng thiếu máu Cooley dạng alpha, hội chứng nhiễm sắc thể

X dễ gãy, hội chứng ICF, hội chứng Angelman, hội chứng Prader-Willi, hội chứng Beckwith-Wiedemann, bệnh Norrie và hội chứng Rett.

Hợp chất và chế phẩm được đề xuất ở đây có thể được tìm thấy có các hoạt tính điều hòa miễn dịch và được chấp nhận để kiểm soát hệ miễn dịch bẩm sinh và thích ứng (ví dụ đại thực bào, tiểu thần kinh đệm, tế bào đuôi gai, tế bào B và T) và ngăn chặn giải phóng xytokin gây viêm (ví dụ TNF, IL-6, IL-1, IFN□) mà được biết rõ có liên quan viêm mạn tính trong nhiều loại bệnh. Do đó hợp chất và chế phẩm được đề xuất ở đây có thể được điều trị viêm mạn tính liên quan đến các rối loạn và bệnh bao gồm nhưng không giới hạn ở rối loạn mắt, đau khớp, viêm khớp (dạng thấp khớp, xương, bệnh gout vảy nến), ung thư (kết tràng, vú, phổi, tuyến tụy, và các ung thư khác), rối loạn dạ dày-ruột non (viêm loét kết tràng và bệnh viêm ruột), rối loạn phổi (bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và hen), dị ứng, rối loạn da (viêm da dị ứng và vảy nến), bệnh đái tháo đường, viêm tụy, viêm gân, viêm gan, bệnh tim, viêm cơ tim, đột quỵ, luput, và rối loạn thần kinh như bệnh xơ cứng rải rác, Bệnh Parkinson và sa sút trí tuệ bao gồm bệnh Alzheimer.

Hợp chất và chế phẩm được đề xuất ở đây có thể được sử dụng làm chất ức chế và/hoặc chất điều biến enzym DYRK1A, và do đó có thể được sử dụng để điều trị một loạt các rối loạn và bệnh liên quan đến bệnh lý protein tau, dạng tinh bột, alpha-synuclein, TDP-43 hoặc FUS bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh Alzheimer, xơ cứng teo cơ một bên (ALS), hội chứng Down, sa sút trí tuệ trán - thái dương (FTD) bao gồm FTD với Parkinsonism-17 (FTDP-17), sa sút trí tuệ trán - thái dương thay đổi hành vi (bvFTD), FTD ở bệnh nhân bị bệnh thần kinh vận động (MND) (tiêu biểu là xơ cứng teo cơ một bên, còn được gọi là FTD-ALS), thoái hóa hạch nền - vỏ não (CBD) (còn được gọi là thoái hóa vỏ não hạch đáy), liệt trên nhân tiến triển, mất ngôn ngữ tiến triển nguyên phát (PPA), bệnh lý do protein tau thần kinh đệm hình cầu (GGT), loạn dưỡng trương lực cơ týp 1 (DM1) (còn được gọi là bệnh Steinert), loạn dưỡng trương lực cơ týp 2 (DM2) (còn được gọi là bệnh trương lực cơ gần đầu), phức hợp Guam, bệnh hạt nhuộm độc bạc, sa sút trí tuệ chấn thương não, hội chứng parkinson sau khi bị viêm não, sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh Parkinson, bệnh Pick, và bệnh bổ sung với thoái hóa thần kinh được thể hiện rõ ràng như tự kỷ, sa sút trí tuệ, động kinh, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng rải rác; các bệnh và rối loạn liên quan tới tổn thương não mắc phải như tổn thương não mạn tính, chấn thương sọ não, u, và đột quỵ.

Các ví dụ không giới hạn về rối loạn thần kinh (ví dụ, tình trạng thần kinh và bệnh thần kinh) mà có thể được điều trị bằng hợp chất và chế phẩm được đề cập ở đây bao gồm bệnh Alzheimer, bệnh mất ngôn ngữ, bệnh mất phối hợp động tác, viêm màng nhện, mất điều hòa mao mạch, rối loạn tăng động giảm chú ý, rối loạn xử lý thính giác, tự kỷ, nghiệm rượu, bệnh liệt Bell, rối loạn lưỡng cực, chấn thương thần kinh cánh tay, bệnh Canavan, hội chứng ống cổ tay, hỏa thống, hội chứng đau trung tâm, bệnh tan cầu não trung tâm, bệnh lý cơ nhân trung tâm, rối loạn đầu, phình động mạch não, xơ cứng động mạch não, teo não, bệnh khổng lồ não, bệnh liệt não, viêm mạch não, bệnh hẹp đốt xống cổ, bệnh Charcot-Marie-Tooth, dị dạng Chiari, hội chứng mệt mỏi mạn tính, bệnh đa dây thần kinh mất myelin viêm mạn tính (CIDP), đau mạn tính, hội chứng Coffin–Lowry, hội chứng đau vùng phức tạp, bệnh lý thần kinh ngoại biên do chèn ép, bệnh liệt hai bên mặt bẩm sinh, thoái hóa hạch nền - vỏ não, viêm động mạch sọ, dính liền sớm khớp sọ, bệnh Creutzfeldt-Jakob, rối loạn chấn thương tích lũy, hội chứng Cushing, bệnh thể vùi cự bào (CIBD), hội chứng Dandy-Walker, bệnh Dawson, hội chứng De Morsier, liệt Dejerine-Klumpke, bệnh Dejerine-Sottas, hội chứng pha ngủ bị trì hoãn, sa sút trí tuệ, viêm da cơ, rối loạn phát triển ngôn ngữ, thần kinh đái tháo đường, xơ cứng lan tỏa, hội chứng Dravet, rối loạn hệ thần kinh thực vật, khó học toán, khó viết, khó đọc, rối loạn trương lực, hội chứng hố yên rỗng, viêm não, thoát vị não, bệnh u mạch cuống não, encopresis, động kinh, liệt Erb, bệnh đỏ và đau đầu chi, bệnh run vô căn, bệnh Fabry, hội chứng Fahr, bệnh liệt cứng cơ gia đình, sốt động kinh, hội chứng Fisher, mất điều hòa Friedreich, đau cơ xơ hóa, hội chứng Foville, bệnh Gaucher, hội chứng Gerstmann, viêm động mạch tế bào khổng lồ, bệnh vùi tế bào khổng lồ, bệnh loạn dưỡng chất trắng tế bào dạng cầu, bệnh lạc chỗ chất xám, hội chứng Guillain-Barré, bệnh tủy sống liên quan đến HTLV-1, bệnh Hallervorden-Spatz, bệnh co thắt cơ nửa mặt, bệnh liệt cứng chi dưới do di truyền, viêm đa dây thần kinh mất điều hòa động tác di truyền, zona thần kinh tai, bệnh zona, hội chứng Hirayama, dị tật không phát triển phần trước của não, bệnh Huntington, bệnh đầu nước, não úng thủy, bệnh tăng cortisol, giảm oxy máu, bệnh viêm não tủy trung gian go miễn dịch, viêm cơ thể vùi, bệnh nhiễm sắc tố dầm dề, bệnh dự trữ axit phytanic ở trẻ em, bệnh Refsum trẻ em, bệnh co cứng ở trẻ em, bệnh lý cơ viêm, u mang trong sọ, tăng huyết áp trong sọ, hội chứng Joubert, hội chứng Karak, hội chứng Kearns-Sayre, bệnh Kennedy, hội chứng Kinsbourne, hội chứng

Klippel Feil, bệnh Krabbe, bệnh Kugelberg-Welander, bệnh run, bệnh Lafora, hội chứng nhược cơ Lambert-Eaton, hội chứng Landau-Kleffner, hội chứng tủy bên (Wallenberg), bệnh Leigh, hội chứng Lennox-Gastaut, hội chứng Lesch-Nyhan, loạn dưỡng não chất trắng, sa sút trí tuệ thể Lewy, não mịn, hội chứng khóa trong, bệnh Lou Gehrig, bệnh đĩa đệm thắt lưng, hẹp tủy sống thắt lưng, bệnh Lyme, bệnh Machado-Joseph (thoái hóa tiểu não týp 3), bệnh não lớn bất thường, bệnh đại thị, bệnh đầu to, hội chứng Melkersson-Rosenthal, bệnh Meniere, viêm màng não, bệnh Menkes, loạn dưỡng não chất trắng biến sắc, bệnh đầu nhỏ, bệnh tiểu thị, hội chứng Miller Fisher, chứng thù ghét âm thanh, bệnh lý cơ ty thể, hội chứng Mobius, teo cơ một chi, bệnh thần kinh vận động, rối loạn kỹ năng vận động, bệnh Moyamoya, rối loạn chuyển hóa mucopolysaccarit, sa sút trí tuệ vì bị nhồi máu nhiều lần, bệnh dây thần kinh vận động đa ổ, bệnh xơ cứng rải rác, teo đa hệ thống, loạn dưỡng cơ, bệnh viêm não đau cơ, chứng nhược cơ năng, bệnh xơ cứng khuếch tán phá hủy myelin, bệnh não rung giật cơ ở trẻ em, bệnh co giật cơ, bệnh lý cơ, bệnh lý phân tử cơ, loạn lực cơ bẩm sinh, bệnh ngủ rũ, u sợi thần kinh, hội chứng ác tính an thần, luput ban đỏ, bệnh tăng trương lực cơ thần kinh, bệnh lipofuscinosis dạng sáp của tế bào thần kinh, bệnh Niemann-Pick, hội chứng O'Sullivan-McLeod, bệnh đau dây thần kinh chẩm, trình tự dị tật bẩm sinh cột sống ẩn, hội chứng Ohtahara, bệnh teo các tính năng tiểu não, hội chứng co giật cơ mắt, viêm dây thần kinh mắt, bệnh hạ huyết áp tư thế đứng, dư ảnh thị giác, bệnh dị cảm, bệnh Parkinson, loạn trương lực cơ bẩm sinh, bệnh cận ung thư, các tấn công kịch phát, hội chứng Parry-Romberg, bệnh Pelizaeus-Merzbacher, bệnh liệt chu kỳ, bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh hắt hơi do ánh nắng, bệnh dự trữ axit phytanic, bệnh Pick, tăng bất thường các tiểu thùy vỏ não (PMG), viêm đa cơ, bệnh rỗ não, hội chứng sau viêm tủy xám, đau dây thần kinh sau zona (PHN), bệnh hạ huyết áp tư thế đứng, hội chứng Prader-Willi, xơ cứng cột bên nguyên phát, bệnh prion, bệnh lý teo nửa mặt tiến triển, bệnh lý chất trắng đa ổ tiến triển, liệt trên nhân tiến triển, u giả não bộ, hội chứng Ramsay Hunt týp I, hội chứng Ramsay Hunt týp II, hội chứng Ramsay Hunt týp III, viêm não Rasmussen, loạn dưỡng mạch thần kinh phản xạ, bệnh Refsum, hội chứng chân không yên, bệnh tủy sống liên quan đến retrovirut, hội chứng Rett, hội chứng Reye, hội chứng cử động theo nhịp, hội chứng Romberg, nhảy múa điên loạn (Saint Vitus), bệnh Sandhoff, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh Schilder, bệnh chẻ não, rối loạn điều hợp giác quan, loạn sản vách thị giác, hội

chứng Shy-Drager, hội chứng Sjögren, trào ngược dạ dày, hội chứng Sotos, tính co cứng, tật nứt đốt sống, u tủy sống, teo cơ tủy, thoái hóa tiểu não, hội chứng Steele-Richardson-Olszewski, hội chứng người cứng, đột quỵ, hội chứng Sturge-Weber, xơ viêm toàn bộ não bán cấp tính, bệnh não xơ cứng động mạch dưới vỏ, bệnh nhiễm sắt trên bề mặt, chứng múa giật Sydenham, ngất, cảm giác kèm, bệnh rỗng tủy sống, hội chứng đường hầm cổ chân, loạn động chậm, bệnh tâm thần chức năng chậm, nang Tarlov, bệnh Tay-Sachs, bệnh viêm động mạch thái dương, bệnh uốn ván, hội chứng tủy sống bám dưới, bệnh Thomsen, hội chứng lối thoát ngực, đau dây thần kinh tic, liệt Todd, hội chứng Tourette, bệnh lý độc não, tấn công thiếu máu cục bộ ngắn, bệnh rỗng não truyền được, viêm tủy ngang, bệnh run, đau dây thần kinh sinh ba, bệnh liệt cứng chi dưới nhiệt đới, bệnh ký sinh trùng, xơ cứng não củ, u bisiosis, bệnh Von Hippel-Lindau (VHL), bệnh viêm não tủy Viliuisk (VE), hội chứng Wallenberg, Werdnig, bệnh Hoffman, hội chứng west, hội chứng Williams, bệnh Wilson, và hội chứng Zellweger.

Hợp chất và chế phẩm có thể cũng hữu dụng trong ức chế sự phát triển của ung thư xâm lấn, u tạo mạch và u di căn.

Theo một vài phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến tăng sinh tế bào bất thường bằng việc cung cấp cho bệnh nhân cần điều trị lượng hiệu quả một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), kết hợp (đồng thời hoặc liên tục) với ít nhất một tác nhân khác.

Theo một vài phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc cải thiện ở bệnh nhân rối loạn hoặc bệnh được chọn từ nhóm bao gồm: ung thư, xơ hóa phổi, xơ hóa phổi tự phát (IPF), bệnh thoái hóa đĩa đệm, gãy xương/loãng xương, bệnh xương hoặc sụn, và viêm xương-khớp, phương pháp bao gồm việc sử dụng cho bệnh nhân lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một vài phương án, dược phẩm chứa lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược dược dụng của nó.

Theo một vài phương án, phương pháp điều trị rối loạn hoặc bệnh trong đó tạo tín hiệu Wnt khác thường bị ẩn ở bệnh nhân, phương pháp bao gồm việc sử dụng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là chứng đau và viêm kết hợp với ung thư.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là chứng đau và viêm kết hợp với khớp.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là chứng đau và viêm kết hợp với đầu gối.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là chứng đau và viêm kết hợp với hông.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là chứng đau và viêm kết hợp với vai.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là chứng đau và viêm kết hợp với viêm khớp.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là chứng đau và viêm kết hợp với rối loạn dạ dày-ruột non.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là chứng đau và viêm kết hợp với rối loạn phổi.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là chứng đau và viêm kết hợp với dị ứng.Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là chứng đau và viêm kết hợp với rối loạn da.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là chứng đau và viêm kết hợp với bệnh đái tháo đường.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là chứng đau và viêm kết hợp với viêm tụy.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là chứng đau và viêm kết hợp với viêm gân.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là chứng đau và viêm kết hợp với bệnh tim.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là chứng đau và viêm kết hợp với luput.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là chứng đau và viêm kết hợp với rối loạn thần kinh.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là chứng đau và viêm kết hợp với bệnh xơ cứng rải rác.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là chứng đau và viêm kết hợp với bệnh Parkinson.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là ung thư.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là viêm hệ thống.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là u hắc tố di căn.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là bệnh gan nhiễm mỡ.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là gan xơ hóa.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là sự tái sinh gân.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là bệnh đái tháo đường.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là bệnh thoái hóa đĩa đệm.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là viêm xương-khớp.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là bệnh võng mạc đái tháo đường.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là xơ hóa phổi.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là xơ hóa phổi tự phát (IPF).

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là bệnh thoái hóa đĩa đệm.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là viêm đa khớp dạng thấp.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là cứng bì.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là nhiễm nấm hoặc virut.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là bệnh xương hoặc sụn.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là rối loạn thần kinh.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là bệnh Alzheimer.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là viêm xương-khớp.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là bệnh phổi.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là bệnh di truyền cây ra bởi đột biến trong các thành phần tạo tín hiệu Wnt, trong đó bệnh di truyền được chọn từ: bệnh polip coli, hội chứng loãng xương-u thần kinh đệm giả, bệnh võng mạc xuất tiết có tính gia đình, tạo mạch võng mạc, bệnh mạch vành chớm phát, hội chứng thiếu chi, thoái hóa và gây nam hóa ống Müllerian, hội chứng SERKAL, đái tháo đường típ 2, hội chứng Fuhrmann, hội chứng quái thai ngắn chi Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, bệnh loạn sản răng - móng - da, béo phì, dị dạng tách bàn tay/bàn chân, hội chứng sao chép đuôi, thiếu răng, u Wilms, loạn sản bộ xương, bệnh giảm sản da tụ, tật thiếu móng thể lặn của nhiễm sắc thể thường, khuyết ống thần kinh, hội chứng thiếu máu Cooley dạng alpha, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng ICF, hội chứng Angelman, hội chứng Prader-Willi, hội chứng Beckwith-Wiedemann, bệnh Norrie và hội chứng Rett.

Theo một vài phương án, bệnh nhân là người.

Theo một vài phương án, ung thư được chọn từ: u biểu mô tế bào gan, ung thư kết tràng, ung thư vú, ung thư tụy, bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), bạch cầu mạn tính do tủy xương tạo ra, bạch cầu limphô bào mạn tính (CLL), bạch cầu tủy bào cấp tính, bạch cầu limphô bào cấp tính, u limphô Hodgkin, u limphô, sacôm và ung thư buồng trứng.

Theo một vài phương án, ung thư được chọn từ: ung thư phổi tế bào lớn, ung thư phổi tế bào nhỏ, đa u tủy xương, ung thư mũi-họng, u nguyên bào thần kinh, sacôm xương, ung thư dương vật, u tuyến yên, ung thư tuyến tiền liệt, u nguyên bào võng mạc, sacôm cơ vân, ung thư tuyến nước bọt, ung thư da - tế bào đáy và vảy, ung thư da – u hắc tố, ung thư ruột non, ung thư dạ dày, ung thư tinh hoàn, ung thư tuyến ức, ung thư tuyến giáp, sacôm tử cung, ung thư âm đạo, ung thư âm hộ, ung thư thanh quản hoặc vòm họng, ung thư thận, sacôm Kaposi, bệnh lý nguyên bào nuôi do thai nghén, u cơ chất dạ dày-ruột non, u thần kinh nội tiết dạ dày-ruột non, ung thư túi mật, ung thư mắt (u hắc tố và u limphô), u Ewing, ung thư thực quản, ung thư nội mạc tử cung, ung thư

kết trực tràng, ung thư cổ, u não hoặc tủy sống, di căn xương, ung thư xương, ung thư bàng quang, ung thư ống mật, ung thư hậu môn và ung thư vỏ thượng thận.

Theo một vài phương án, ung thư là u biểu mô tế bào gan.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư kết tràng.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư kết trực tràng.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư vú.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư tụy.

Theo một vài phương án, ung thư là bạch cầu tủy bào mạn tính (CML).

Theo một vài phương án, ung thư là bạch cầu mạn tính do tủy xương tạo ra.

Theo một vài phương án, ung thư là bạch cầu limphô bào mạn tính (CLL).

Theo một vài phương án, ung thư là bạch cầu tủy bào cấp tính.

Theo một vài phương án, ung thư là bạch cầu limphô bào cấp tính.

Theo một vài phương án, ung thư là u limphô Hodgkin.

Theo một vài phương án, ung thư là u limphô.

Theo một vài phương án, ung thư là sacôm.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư buồng trứng.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư phổi tế bào lớn.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư phổi tế bào nhỏ.

Theo một vài phương án, ung thư là đa u tủy xương.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư mũi-họng.

Theo một vài phương án, ung thư là u nguyên bào thần kinh.

Theo một vài phương án, ung thư là sacôm xương.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư dương vật.

Theo một vài phương án, ung thư là u tuyến yên.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư tuyến tiền liệt.

Theo một vài phương án, ung thư là u nguyên bào võng mạc.

Theo một vài phương án, ung thư là sacôm cơ vân.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư tuyến nước bọt.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư da - tế bào đáy và vảy.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư da – u hắc tố.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư ruột non.

Theo một vài phương án, ung thư là dạ dày ung thư.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư tinh hoàn.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư tuyến ức.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư tuyến giáp.

Theo một vài phương án, ung thư là sacôm tử cung.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư âm đạo.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư âm hộ.

Theo một vài phương án, ung thư là u Wilms.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư thanh quản hoặc vòm họng.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư thận.

Theo một vài phương án, ung thư là sacôm Kaposi.

Theo một vài phương án, ung thư là bệnh lý nguyên bào nuôi do thai nghén.

Theo một vài phương án, ung thư là u cơ chất dạ dày-ruột non.

Theo một vài phương án, ung thư là u thần kinh nội tiết dạ dày-ruột non.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư túi mật.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư mắt (u hắc tố và u limphô).

Theo một vài phương án, ung thư là u Ewing.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư thực quản.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư nội mạc tử cung.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư kết trực tràng.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư cổ.

Theo một vài phương án, ung thư là u não hoặc tủy sống.

Theo một vài phương án, ung thư là di căn xương.

Theo một vài phương án, ung thư là xương ung thư.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư bàng quang.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư ống mật.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư hậu môn.

Theo một vài phương án, ung thư là ung thư vỏ thượng thận.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là tình trạng, rối loạn hoặc bệnh thần kinh, trong đó tình trạng/rối loạn/bệnh thần kinh được chọn từ: bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ trán - thái dương, sa sút trí tuệ với thể Lewy, bệnh prion, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, liệt trên nhân tiến triển, thoái hóa hạch nền - vỏ não, teo đa hệ thống, xơ cứng teo cơ một bên (ALS), viêm cơ thể vùi, tự kỷ, bệnh lý cơ suy thoái, thần kinh đái tháo đường, bệnh lý thần kinh trao đổi chất khác, bệnh lý thần kinh nội tiết, bệnh giảm áp tư thế đứng, bệnh xơ cứng rải rác và bệnh Charcot-Marie-Tooth.

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh là rối loạn hoặc bệnh thần kinh liên quan đến protein tau, dạng tinh bột, bệnh lý alpha-synuclein, protein liên kết Tar ADN của 43KDa (TDP-43), Prion protein PrP hoặc được dung hợp trong sacôm (FUS).

Theo một vài phương án, rối loạn hoặc bệnh được chọn từ nhóm bao gồm: bệnh Alzheimer, xơ cứng teo cơ một bên, hội chứng Down, Sa sút trí tuệ trán-thái dương kèm hội hứng Parkinson-17 (FTDP-17), sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh Parkinson, bệnh Pick, và bệnh bổ sung với thoái hóa thần kinh được thể hiện rõ ràng như tự kỷ, sa sút trí tuệ, động kinh, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng rải rác; các bệnh và rối loạn liên quan tới tổn thương não mắc phải như tổn thương não mạn tính, chấn thương sọ não, u, và đột quỵ.

Theo một vài phương án, hợp chất có công thức (I) ức chế DYRK1A.

Theo một vài phương án, hợp chất có công thức (I) ức chế GSK3.

Theo một vài phương án, hợp chất có công thức (I) ức chế GSK3β.

Theo một vài phương án, hợp chất có công thức (I) ức chế DYRK1A và GSK3β.

Theo một vài phương án, hợp chất có công thức (I) ức chế một hoặc nhiều protein trong đường Wnt.

Theo một vài phương án, hợp chất có công thức (I) ức chế tạo tín hiệu được tạo ra bởi một hoặc nhiều protein Wnt.

Theo một vài phương án, protein Wnt được chọn từ: WNT1, WNT2, WNT2B, WNT3, WNT3A, WNT4, WNT5A, WNT5B, WNT6, WNT7A, WNT7B, WNT8A, WNT8B, WNT9A, WNT9B, WNT10A, WNT10B, WNT11, và WNT16.

Theo một vài phương án, hợp chất có công thức (I) ức chế hoạt tính kinaza.

Theo một vài phương án, phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn trung gian bởi đường Wnt ở bệnh nhân, phương pháp bao gồm việc sử dụng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị hợp chất (hoặc các hợp chất) có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một vài phương án, hợp chất có công thức (I) ức chế một hoặc nhiều protein Wnt.

Theo một vài phương án, phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn trung gian bởi hoạt tính kinaza ở bệnh nhân, phương pháp bao gồm việc sử dụng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất (hoặc các hợp chất) có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một vài phương án, bệnh hoặc rối loạn bao gồm sự phát triển u, sự tăng sinh tế bào, hoặc tạo mạch.

Theo một vài phương án, phương pháp ức chế hoạt tính của thụ thể protein kinaza, phương pháp bao gồm việc cho tiếp xúc thụ thể với lượng hữu hiệu hợp chất (hoặc các hợp chất) có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một vài phương án, phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến tăng sinh tế bào bất thường ở bệnh nhân; phương pháp bao gồm việc sử dụng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị hợp chất (hoặc các hợp chất) có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một vài phương án, phương pháp ngăn chặn hoặc làm giảm sự tạo mạch ở bệnh nhân; phương pháp bao gồm việc sử dụng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị hợp chất (hoặc các hợp chất) có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một vài phương án, phương pháp ngăn chặn hoặc làm giảm tăng sinh tế bào bất thường ở bệnh nhân; phương pháp bao gồm việc sử dụng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị hợp chất (hoặc các hợp chất) có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một vài phương án, phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến tăng sinh tế bào bất thường ở bệnh nhân, phương pháp bao gồm việc sử dụng cho đối tượng dược phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất theo điểm 1 kết hợp với chất mang dược dụng và một hoặc nhiều tác nhân khác.

Hơn nữa, hợp chất và chế phẩm, ví dụ, là chất ức chế của kinaza phụ thuộc xyclin (cyclin-dependent kinaza -CDK), có thể điều biến mức độ tổng hợp ADN và ARN tế bào và do đó được mong đợi là hữu dụng trong điều trị lây nhiễm virut như HIV, virut u nhú ở người, virut herpes, virut Epstein-Barr, adenovirut, virut Sindbis, virut gây bệnh giang mai và tương tự.

Hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây có thể ức chế hoạt tính kinaza của, ví dụ, phức hợp CDK/xyclin, là hoạt tính hoạt động ở giai đoạn G_0 hoặc G_1 của chu kỳ tế bào, ví dụ, phức hợp CDK2, CDK4, và/hoặc CDK6.

Đánh giá hoạt tính sinh học

Hoạt tính sinh học của hợp chất được mô tả ở đây có thể được kiểm tra sử dụng bất kỳ phương pháp phân tích thích hợp đã được biết bởi người có kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật, xem, ví dụ, WO 2001/053268 và WO 2005/009997. Ví dụ, hoạt tính của hợp chất có thể được kiểm tra sử dụng một hoặc nhiều phương pháp kiểm tra được mô tả bên dưới.

Theo một ví dụ, tế bào khối u có thể được sàng lọc sự phát triển không phụ thuộc Wnt. Trong phương pháp này, tế bào khối u quan tâm được cho tiếp xúc với hợp chất (tức là chất ức chế) quan tâm, và sự tăng sinh của tế bào, ví dụ qua kênh tymidin được triti hóa, được giám sát. Theo một vài phương án, tế bào khối u có thể được phân lập từ bệnh nhân ứng viên được sàng lọc sự có mặt của ung thư liên quan đến đột biến trong

đường tín Wnt. Ung thư ứng viên bao gồm, không bị giới hạn ở, ung thư được liệt kê ở trên.

Theo ví dụ khác, người có thể sử dụng phân tích *in vitro* đối với hoạt tính sinh học Wnt, ví dụ sự ổn định hóa của β-catenin và sự phát triển tăng tiến của tế bào gốc. Phân tích hoạt tính sinh học của Wnt bao gồm sự ổn định hóa của β-catenin, có thể được đo, ví dụ, bằng sự pha loãng hàng loạt chế phẩm chất ức chế ứng viên. Phân tích ví dụ đối với hoạt tính sinh học Wnt tiếp xúc chất ức chế ứng viên với tế bào chứa tạo tín hiệu Wnt/β-catenin hoạt động chủ yếu. Tế bào được nuôi cấy trong khoảng thời gian đủ để làm ổn định β-catenin, luôn là ít nhất 1 giờ, và được dung giải. Chất dung giải tế bào được giải quyết bằng SDS PAGE, sau đó được chuyển đến nitroxenluloza và được dò bằng kháng thể đặc hiệu cho β-catenin.

Trong ví dụ thêm, hoạt tính của hợp chất ứng viên có thể được đo trong thử nghiệm sinh học trục thứ cấp Xenopus (Leyns, L. *et al. Cell (*1997), *88(6),* 747-756).

Trong ví dụ khác, phân tích *in vitro* cho hoạt tính sinh học DYRK1A có thể được sử dụng, ví dụ sự điều chỉnh sự phosphoryl hóa protein tau liên quan đến vi cấu trúc hình ống (MAPT/Tau) trong dòng tế bào thần kinh như dòng tế bào u nguyên bào thần kinh SH-SY5Y của người. Phân tích mức độ được điều chỉnh bởi DYRK1A-của sự phosphoryl hóa có thể bao gồm mức độ giám sát pSer396 Tau đáy, có thể được đo, ví dụ, bằng sự pha loãng hàng loạt chế phẩm chất ức chế ứng viên sử dụng nồng độ cao nhất 10 micromol và được dò bằng ELISA hoặc Thẩm tách Westernting. Phân tích ví dụ đối với sự phosphoryl hóa được điều chỉnh bởi DYRK-1A sử dụng tế bào SH-SY5Y được nuôi cấy trong định dạng đĩa 96 giếng trong khoảng thời gian đủ để ổn định vi cấu trúc hình ống và sự phosphoryl hóa Tau, luôn là ít nhất 2 ngày, sau đó được xử lý bằng sự pha loãng hàng loạt 1/3 của hợp chất qua đêm và được dung giải. Chất dung giải tế bào được giải quyết bằng SDS PAGE, sau đó được chuyển đến nitroxenluloza và được dò bằng kháng thể đặc hiệu cho pSer396 Tau. Tín hiệu phát quang hóa học cho kháng thể liên kết HRP được sử dụng trong thẩm tách Westernting được dò sử dụng Carestream Image Station và máy đo mật độ đốm cho pSer396 và beta-actin được phân tích sử dụng ImageJ (NIH).

Trong ví dụ thêm, hoạt tính của hợp chất ứng viên có thể được đo bằng ELISA bằng cách bổ sung chất dung giải được đề cập ở trên lên trên toàn bộ các đĩa được phủ Tau và được dò bằng kháng thể pSer396 đặc hiệu. Phép dò đo màu của tín hiệu ELISA được tiến hành bằng máy đọc đĩa Cytation3 (Biotek).

Để minh hoạt thêm sự bộc lộ này, các ví dụ sau được bao gồm. Ví dụ dĩ nhiên không nên được phân tích là làm giới hạn cụ thể sự bộc lộ. Những thay đổi của các ví dụ bên trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ là nằm trong tầm hiểu biết của người có kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật và được xem xét nằm trong phạm vi của sự bộc lộ như được mô tả, và được bảo hộ trong đây. Người đọc sẽ nhận ra rằng người có hiểu biết trung bình, được trang bị bộc lộ này, và kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật có thể điều chế và sử dụng sự bộc lộ không có các ví dụ toàn diện.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Điều chế hợp chất

Nguyên liệu ban đầu sử dụng để điều chế hợp chất theo sáng chế được biết, tạo ra bằng các phương pháp đã biết, hoặc có sẵn trên thị trường. Nó được rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình rằng các phương pháp điều chế tiền chất và chức năng liên quan đến hợp chất được nêu ở đây thường được mô tả trong tài liệu kỹ thuật. Người có hiểu biết trung bình đưa ra tài liệu và sáng chế này được trang bị tốt để điều chế bất kỳ hợp chất nào.

Nó được công nhận rằng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa học hữu cơ có thể dễ dàng thực hiện các thao tác mà không cần hướng dẫn thêm, nghĩa là, nó thuộc phạm vi và sự thực hành của người có hiểu biết trung bình để thực hiện các thao tác này. Các phương pháp này bao gồm việc làm giảm hợp chất cacbonyl với rượu tương ứng, oxy hóa, axyl hóa, thế chất thơm, cả ưa điện tử và ái nhân, ete hóa, este hóa và xà phòng hóa và tương tự. Các thao tác này được đề cập trong các tài liệu chuẩn như *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, và Structure* 7th Ed., John Wiley & Sons (2013), Carey và Sundberg, *Advanced Organic Chemistry* 5th Ed., Springer (2007), *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Transformations*, 2nd Ed., John Wiley & Sons (1999) (được kết hợp ở đây bằng cách tham khảo toàn bộ chúng) và tài liệu tương tự.

Người có hiểu biết trung bình sẽ đánh giá một cách dễ ràng rằng các phản ứng nhất định được thực hiện tốt nhất khi chức năng khác được che chắn hoặc được bảo vệ trong phân tử, do đó tránh bất kỳ phản ứng phụ không mong muốn và/hoặc tăng hiệu suất của phản ứng. Người có hiểu biết trung bình thường sử dụng nhóm bảo vệ để thực hiện các hiệu suất tăng như vậy hoặc để tránh các phản ứng không mong muốn. Các phản ứng được tìm thấy trong tài liệu kỹ thuật và cũng biết rõ trong phạm vi của người có hiểu biết trung bình. Các ví dụ về các thao tác này có thể được tìm thấy ví dụ trong P. Wuts *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis,* 5th Ed., John Wiley & Sons (2014), được kết hợp ở đây bằng cách tham khảo toàn bộ chúng.

Nhãn hiệu được sử dụng ở đây là các ví dụ chỉ và phản ánh các tài liệu được sử dụng tại thời điểm bộc lộ. Người có hiểu biết trung bình sẽ công nhận rằng các biến thể trong lô, quy trình sản xuất, và tương tự, được mong đợi. Do đó, ví dụ, và các nhãn hiệu được sử dụng trong ví dụ là không hạn chế, và chúng không có ý định làm hạn chế, nhưng chỉ đơn thuần minh họa về cách mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể chọn để thực hiện một hoặc nhiều phương án của sáng chế.

(^{1}H) Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được đo trong dung môi đã chỉ ra trên phổ kế Bruker NMR (Avance TM DRX300, 300 MHz đối với ^{1}H hoặc Avance TM DRX500, 500 MHz đối với ^{1}H) hoặc phổ kế Varian NMR (Mercury 400BB, 400 MHz đối với ^{1}H). Vị trí cao nhất được thể hiện bằng phần triệu (ppm) trường xuống từ tetrametylsilan. Số lượng cực đại được biểu thị như sau, s, mức đơn; d, mức đôi; t, mức ba; q, mức bốn; ABq, mức bốn AB; quin, mức năm; sex, mức sáu; sep, mức bảy; non, mức chín; dd, mũi đôi của mũi đôi; ddd, mũi đôi của mũi đôi của mũi đôi; d/ABq, mũi đôi của mĩ bốn AB; dt, mũi đôi của mũi ba; td, mũi ba của mũi đôi; dq, mũi đôi của mũi bốn; m, mức bội.

Các từ viết tắt sau đây có ý nghĩa được chỉ:

nước muối = natri clorua chứa nước bão hòa

$CDCl_3$ = cloroform đã đoteri hóa

DCE = dicloetan

DCM = diclometan

DIPEA = N,N-diisopropyletylamin

DMAP = 4-dimetylaminopyridin

DMF = N,N-dimetylformamit

DMSO-d_6 = đã đơteri hóa dimetylsulfoxit

ESIMS = khối phổ tia điện

EtOAc = etyl axetat

HATU = 1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat

HCl = axit clohyđric

HOAc = axit axetic

ISCO = Teledyne ISCO, Inc brand CombiFlash® Rf 200

KOAc = kali axetat

LAH = Lithi nhôm hyđrua

LC/MS = Sắc ký lỏng–khối phổ

MeCN = axetonitril

MeOH = metanol

$MgSO_4$ = magie sulfat

MsCl = mesyl clorua hoặc metansulfonyl clorua

MTBE = metyl tert-butyl ete

MW = chiếu xạ bằng lò vi sóng

$NaBH_3CN$ = natri xyanobohyđrua

$NaHCO_3$ = natri bicacbonat

$Na(OAc)_3BH$ = Natri triaxetoxybohyđrua

NMR = cộng hưởng từ hạt nhân

ON = qua đêm

$Pd(dppf)Cl_2$ = 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua

$Pd(PPh_3)_4$ = tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)

r.t. = nhiệt độ phòng

SPhos Pd G3 = [(2-Di-xyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2′,4′,6′- triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′ -biphenyl)]paladi(II) metansulfonat metansulfonat

SPhos Pd G4 = Metansulfonato(2-dixyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)(2'-metylamino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II)

TBAF = Tetra-n-butylamoni florua,

TEA = trietylamin

TFA = axit trifloaxetic

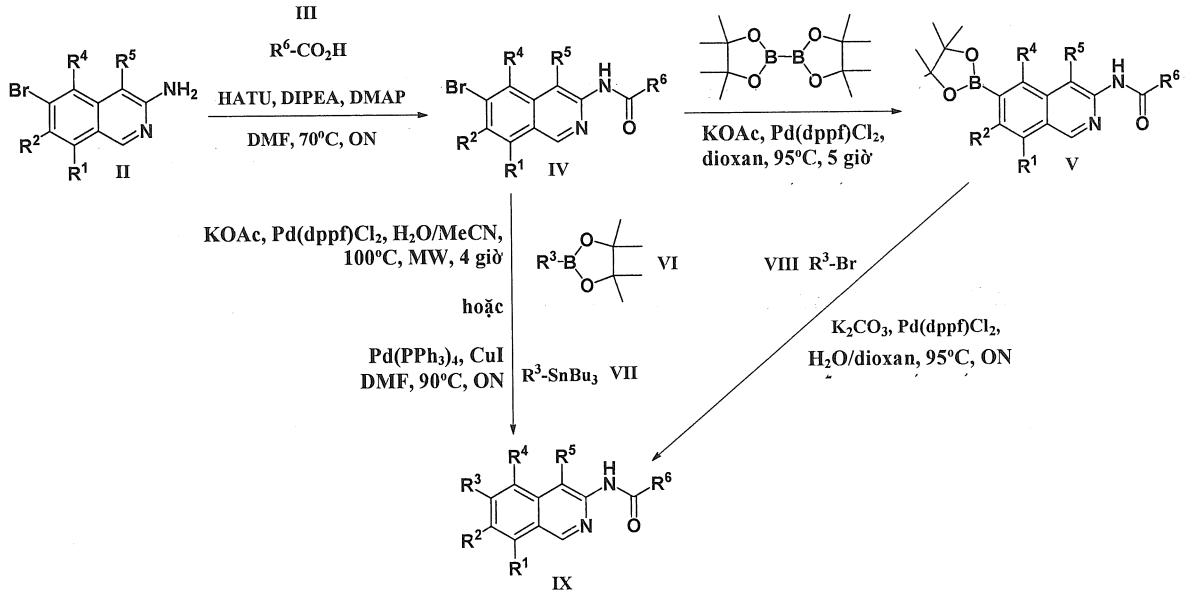
THF = tetrahydrofuran

TLC = kỹ thuật sắc ký lớp mỏng

Các sơ đồ ví dụ sau đây được cung cấp cho sự hướng dẫn của người đọc, và đại diện chung ví dụ phương pháp điều chế hợp chất được đề cập ở đây. Ngoài ra, các phương pháp khác để điều chế hợp chất của sáng chế sẽ được nhận ra một cách dễ dàng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bởi các sơ đồ phản ứng và ví dụ sau đây. Người có hiểu biết trung bình được trang bị kỹ lưỡng để điều chế các hợp chất này bằng các phương pháp đưa ra trong tài liệu và sáng chế này. Cách đánh số hợp chất đã sử dụng trong các sơ đồ tổng hợp được mô tả dưới đây chỉ đối với các sơ đồ cụ thể đó, và không nên được hiểu là hoặc nhầm lẫn với cánh đánh số tương tự trong các phần khác của sáng chế. Trừ khi được chỉ định khác, toàn bộ các biến số như được định nghĩa bên trên.

Quy trình chung

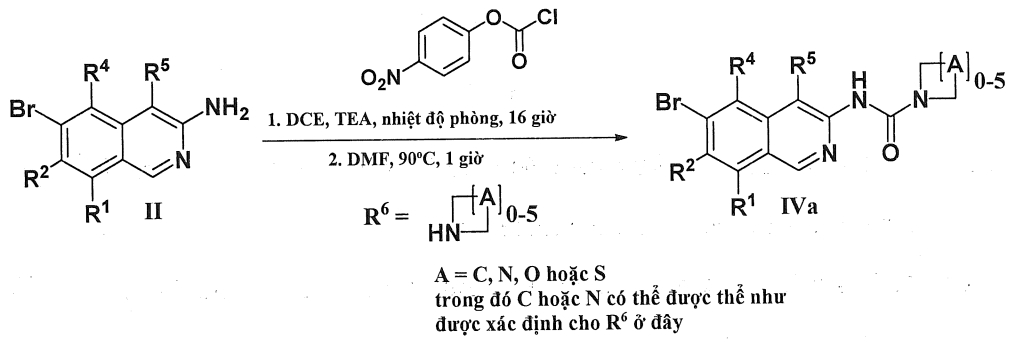
Hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể được điều chế như được mô tả trong sơ đồ 1.



Sơ đồ 1

Sơ đồ 1 mô tả phương pháp điều chế dẫn xuất isoquinolin-3-carboxamit (IX) bằng phản ứng tạo cặp thứ nhất amin với nhiều axit (III) để điều chế amit IV. Dẫn xuất bromo IV sau đó được phản ứng với bis(pinacolato)diboron để thu được pinacol este (V). Phản ứng tạo cặp Suzuki với nhiều heteroaryl bromua (VIII) có 5 cạnh thu được isoquinolin IX được thế R^3 mong muốn. Ngoài ra, dẫn xuất bromo IV được liên kết Suzuki với nhiều heteroaryl pinacol este (VI) có 5 cạnh hoặc liên kết với nhiều stanan heteroaryl có 5 cạnh (VII) để sản xuất isoquinolin IX được thế R^3 cuối cùng.

Theo một vài phương án, hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể được điều chế như được mô tả trong sơ đồ 2.

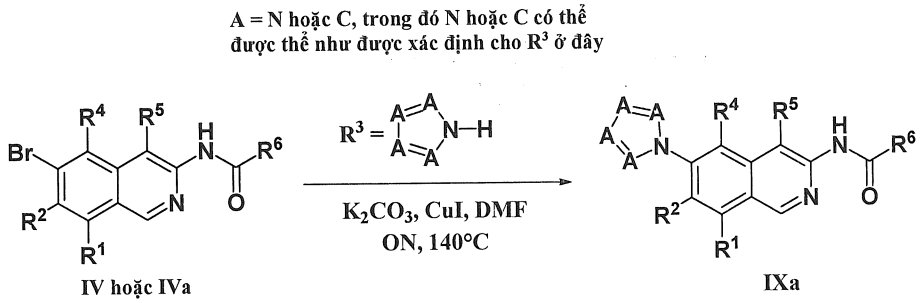


Sơ đồ 2

Sơ đồ 2 mô tả phương pháp điều chế hợp chất trung gian isoquinolin-3-carboxamit (IVa) bằng cách kết hợp đầu tiên amin 4-nitrophenyl carbonochloridat, sau

đó kết hợp với nhiều heteroxyclyl NH R^6. Hợp chất trung gian IVa sau đó có thể được sử dụng thay cho IV trong sơ đồ 1 hoặc 3.

Trong các phương án khác, hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể được điều chế như được mô tả trong sơ đồ 3.

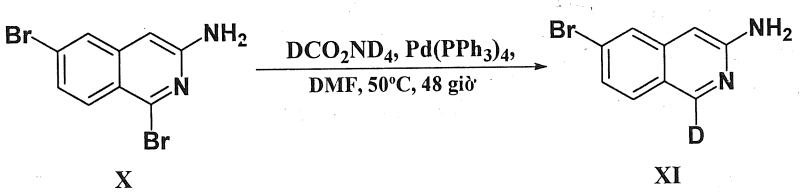


Sơ đồ 3

Sơ đồ 3 mô tả phương pháp điều chế isoquinolin-3-carboxamit dẫn xuất (IXa) bắt đầu với hợp chất trung gian IV hoặc IVa bromo và kết hợp với nitơ của nhiều heteroaryl NH R^3 để sản xuất isoquinolin Ixa được thế R^3 cuối cùng.

Các ví dụ hợp chất minh họa

Điều chế hợp chất trung gian 6-bromoisoquinolin-1-*d*-3-amin (XI) được mô tả bên dưới trong sơ đồ 4.



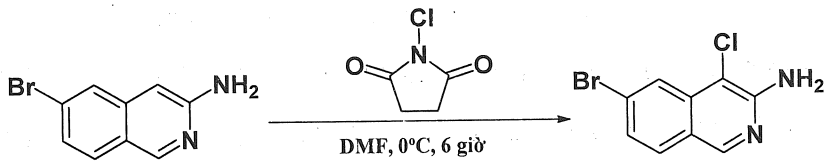
Sơ đồ 4

Bước 1

Hỗn hợp chứa 1,6-dibromoisoquinolin-3-amin (X) (0,5 g, 1,66 mmol), amoni format-d_5 (0,56 g, 8,28 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (191,3 mg, 0,170 mmol) trong DMF (5 mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C trong 48 giờ. Dung môi được cô và phần cặn được tạo huyền phù trong cloroform. Phần rắn được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng nước và EtOAc. Phần rắn được làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được 6-bromo-1-deuterio-isoquinolin-3-amin (XI) (115 mg,0,513 mmol, hiệu suất 31,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,11 (2 H, s), 6,55 (1 H,

s), 7,22 (1 H, dd, *J*=8,78, 1,92 Hz), 7,73 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 7,79 (1 H, d, *J*=1,92 Hz); ESIMS được phát hiện cho $C_9H_6DBrN_2$ *m/z* 224,0 (^{79}BrM+H).

Điều chế hợp chất trung gian 6-bromo-4-cloisoquinolin-3-amin (XIII) được mô tả bên dưới trong sơ đồ 5.



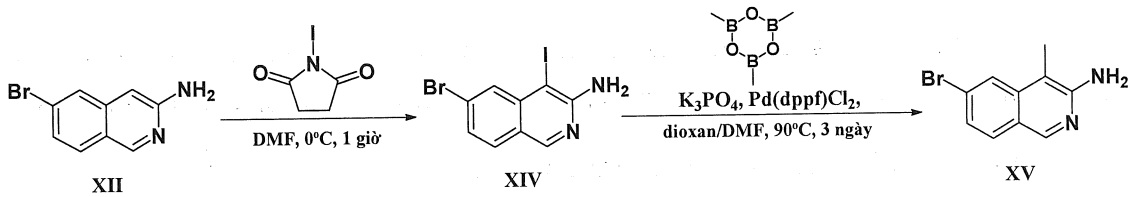
XII XIII

Sơ đồ 5

Bước 1

Bổ sung từng phần 1-clopyrolidin-2,5-dion (598,6 mg, 4,48 mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa 6-bromoisoquinolin-3-amin (XII) (1,0 g, 4,48 mmol) trong DMF (15 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào nước (150 mL), khuấy trong 1 giờ và phần rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và được hong khô qua đêm để thu được 6-bromo-4-clo-isoquinolin-3-amin (XIII) (922 mg, 3,58 mmol, hiệu suất 79,9%) dưới dạng chất rắn màu be được sử dụng cho bước tiếp theo không qua tinh chế. ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,55 (2 H, s), 7,40 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,78 Hz), 7,88 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 7,90 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 8,86 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_9H_6BrClN_2$ *m/z* 256,9 (^{79}BrM+H).

Điều chế hợp chất trung gian 6-bromo-4-metylisoquinolin-3-amin (XV) được mô tả bên dưới trong sơ đồ 6.



XII XIV XV

Sơ đồ 6

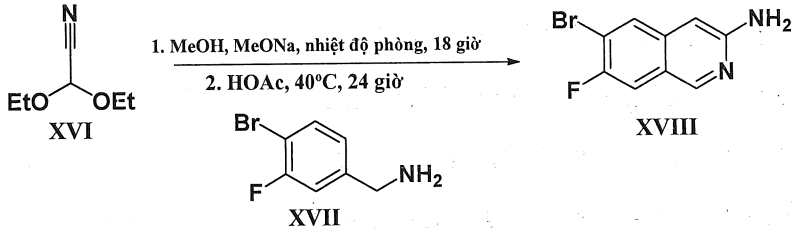
Bước 1

Bổ sung từng phần 1-iodopyrolidin-2,5-dion (2,02 g, 8,97 mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa 6-bromoisoquinolin-3-amin (XII) (2.g, 8,97mmol) trong DMF (25,1 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. LC-MS của hỗn hợp cho thấy phản ứng hoàn thành và sản phẩm mong muốn. Dung môi được loại bỏ trong chân không, phần cặn được tinh chế bằng silicagel C18 (240g) [0→100% H_2O/MeCN (0,1% axit formic)] để sản xuất 6-bromo-4-iodo-isoquinolin-3-amin (XIV) (1,95 g, 5,58 mmol, hiệu suất 62,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,41 (2 H, br s), 7,40 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,78 Hz), 7,76 - 7,81 (1 H, m), 7,82 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,81 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_9H_6BrIN_2$ *m/z* 348,9 (^{79}BrM+H).

Bước 2

Dung dịch đã khuấy chứa 6-bromo-4-iodo-isoquinolin-3-amin (XIV) (1,0 g, 2,87 mmol), 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (0,72 g, 2,87 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (0,23 g, 0,29 mmol), và K_3PO_4 (5,73 mL, 5,73 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C trong 3 ngày. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện chân không cao và phần cặn được tinh chế bằng silicagel C18 (240g) [0→20% H_2O/MeCN (0,1% axit formic)] để sản xuất 6-bromo-4-metyl-isoquinolin-3-amin (XV) (74 mg, 0,312 mmol, hiệu suất 10,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,23 (3 H, br s), 5,91 (2 H, br s), 7,27 (1 H, br d, *J*=2,20 Hz), 7,71 - 7,82 (1 H, m), 7,92 (1 H, br s), 8,72 (1 H, br s); ESIMS được phát hiện cho $C_{10}H_9BrN_2$ *m/z* 239,0 (^{81}BrM+H).

Điều chế hợp chất trung gian 6-bromo-7-floisoquinolin-3-amin (XVIII) được mô tả bên dưới trong sơ đồ 7.

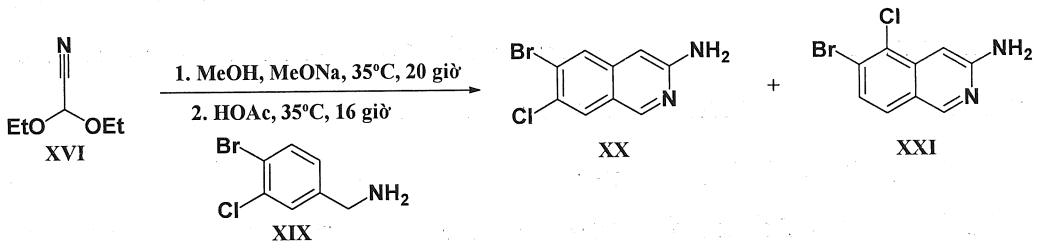


Sơ đồ 7

Bước 1

Bổ sung 2,2-dietoxyaxetonitril (XVI) (1,0 g, 7,74 mmol) MeOH bị hòa tan (7,74 mL) vào lọ thuốc, sau đó bổ sung nhỏ giọt MeONa/MeOH (0,18 mL, 0,77 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ. HOAc (44,3 µL, 0,77 mmol) được bổ sung cho đến khi độ pH=7-8 (bằng cách sử dụng dải pH). (4-Bromo-3-flo-phenyl)metanamin hydroclorua (XVII) (1,86 g, 7,74 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Axit sulfuric (12,6 mL, 232,3 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 16 giờ. NH_4OH (30,8 mL, 240,0 mmol) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng silicagel C18 (240g) [0→50% H_2O/MeCN (0,1% axit formic)] để sản xuất 6-bromo-7-flo-isoquinolin-3-amin (XVIII) (1,33 g, 5,50 mmol, hiệu suất 71,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,07 (2 H, s), 6,61 (1 H, s), 7,76 (1 H, d, J=9,33 Hz), 8,01 (1 H, d, J=6,86 Hz), 8,80 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_9H_6BrFN_2$ m/z 242,9 (^{81}BrM+H).

Điều chế hợp chất trung gian 6-bromo-7-cloisoquinolin-3-amin (XX) và 6-bromo-5-cloisoquinolin-3-amin (XXI) được mô tả bên dưới trong sơ đồ 8.



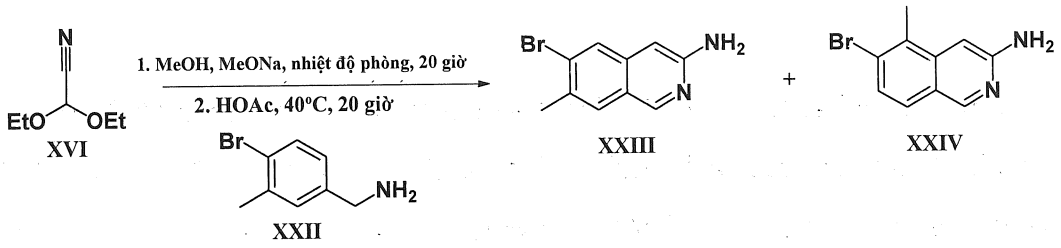
Sơ đồ 8

Bước 1

Bổ sung nhỏ giọt MeONa (0,1 mL, 0,46 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 2,2-dietoxyaxetonitril (XVI) (0,59 g, 4,57 mmol) trong lọ thuốc chứa MeOH (4,57 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 35°C trong 20 giờ. HOAc được bổ sung (26,1 µL, 0,46 mmol) (kiểm tra độ bằng 7-8 bằng cách sử dụng dải pH) sau đó bằng (4-bromo-3-clo-phenyl)metanamin (XIX) (1,01 g, 4,57 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 35°C trong 40 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Axit sulfuric (7,43 mL, 137,0

mmol) sau đó được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ 35°C trong 16 giờ. NH_4OH (60,6 mL, 141,6 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C. Phản ứng được lọc qua Celite và được tinh chế bằng silicagel C18 (240g) [0→30% H_2O/MeCN (0,1% axit formic)] để sản xuất 1:1 hỗn hợp (bằng nmr) chứa 6-bromo-7-clo-isoquinolin-3-amin (XX) và 6-bromo-5-cloisoquinolin-3-amin (XXI) (633,7 mg, 2,46 mmol, hiệu suất 53,9%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,23 (2 H, s), 6,46 (2 H, s), 6,57 (1 H, s), 6,83 (1 H, s), 7,40 (1 H, d, J=8,51 Hz), 7,74 (1 H, d, J=8,51 Hz), 8,05 (1 H, s), 8,09 (1 H, s), 8,81 (1 H, s), 8,88 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_9H_6BrClN_2$ m/z 256,9 (^{79}BrM+H).

Điều chế hợp chất trung gian 6-bromo-7-metylisoquinolin-3-amin (XXIII) và 6-bromo-5-metylisoquinolin-3-amin (XXIV) được mô tả bên dưới trong sơ đồ 9.



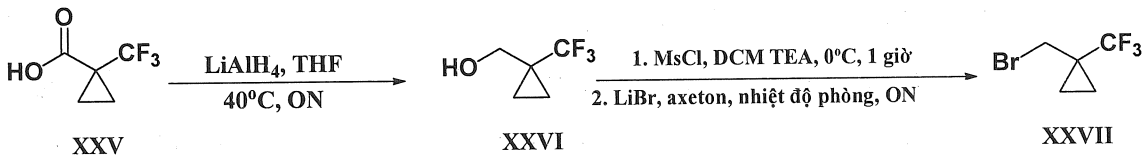
Sơ đồ 9

Bước 1

Bổ sung nhỏ giọt MeONa (0,23 mL, 0,25 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 2,2-dietoxyaxetonitril (XVI) (0,33 g, 2,52 mmol) trong lọ thuốc chứa MeOH (2,52 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 22°C trong 20 giờ. HOAc được bổ sung (14,4 µL, 0,25 mmol) (kiểm tra độ pH bằng 7-8 bằng cách sử dụng dải pH) sau đó bằng (4-bromo-3-metyl-phenyl)metanamin (XXII) (0,5 g, 2,52 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 40 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Axit sulfuric (4,09 mL, 75,49 mmol) sau đó được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 16 giờ. NH_4OH (33,4 mL, 78 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C. Phản ứng được lọc qua Celite và được tinh chế bằng silicagel C18 (240g) [0→30% H_2O/MeCN (0,1% axit formic)] để sản xuất 1:1 hỗn hợp (bằng nmr) chứa 6-bromo-7-metylisoquinolin-3-amin (XXIII) và 6-bromo-5-metylisoquinolin-3-amin (XXIV) (378 mg, 1,59 mmol, hiệu suất 63,4%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,40 (3 H, s), 2,52 (3 H, s), 5,96 (2 H, s), 6,12 (1 H, s), 6,54 (1 H, s), 6,71 (1 H, s), 7,27 (1 H, d, J=8,78 Hz), 7,58 (1 H, d, J=8,78 Hz), 7,73 (1

H, s), 7,86 (1 H, s), 8,74 (1 H, s), 8,79 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{10}H_9BrN_2$ *m/z* 237,0 (^{79}BrM+H).

Điều chế hợp chất trung gian 1-(bromometyl)-1-(triflometyl) xyclopropan (XXVII) được mô tả bên dưới trong sơ đồ 10.



XXV XXVI XXVII

Sơ đồ 10

Bước 1

Axit 1-(triflometyl)xyclopropan-1-carboxylic (XXV) (3,7334 g, 24,23 mmol) được hòa tan trong THF (162 mL) và được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. LAH (1,1614 g, 29,07 mmol) sau đó được bổ sung và phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 40°C qua đêm. Phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Nước (2 mL) được bổ sung để dừng phản ứng sau đó bằng NaOH 2 N (0,3 mL). Phản ứng được khuấy hình thành kết tủa mà được lọc ra và rửa bằng ete. Pha nước được loại bỏ và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô, và cô cẩn thận để thu được (1-(triflometyl)xyclopropyl)metanol (XXVI) (1,5376 g, 10,98 mmol, hiệu suất 45,3%) dưới dạng chất lỏng dễ bay hơi, trong suốt.

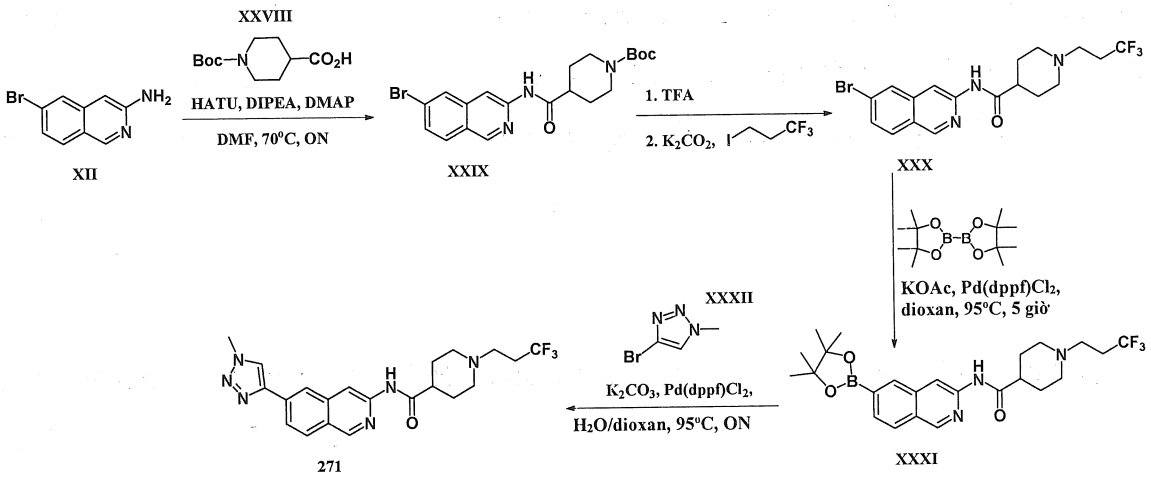
Bước 2

Bổ sung Et_3N (1,9 mL, 13,7 mmol) vào dung dịch chứa (1-(triflometyl)xyclopropyl)metanol (XXVI) (1,6 g, 11,42 mmol) trong DCM (23 mL). Phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và MsCl được bổ sung nhỏ giọt. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Phản ứng được rót vào nước, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được phân tách, rửa bằng nước muối, làm khô, và được cô. Mesylat thô sau đó được hòa tan trong axeton (22 mL). LiBr (4,96 g, 57,1 mmol) được bổ sung, và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Axeton được lấy ra cẩn thận, và phần cặn được phân chia giữa nước và ete. Pha nước được phân tách và được chiết lại bằng ete. Pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô, và cô cẩn thận để thu được 1-(bromometyl)-1-(triflometyl)xyclopropan (XXVII) (1,2867 g, 6,34 mmol, hiệu suất 55,5%) dưới dạng chất lỏng màu vàng với lượng còn lại của axeton. ^{1}H NMR (499

MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (2 H, tquin, J=5,17, 5,17, 1,74, 1,74, 1,74, 1,74 Hz), 1,23 - 1,27 (2 H, m), 3,77 (2 H, s).

Ví dụ 1

Điều chế N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit (271) được mô tả bên dưới trong sơ đồ 11.



Sơ đồ 11

Bước 1

Bổ sung DIPEA (2,349 mL, 13,45 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit 1-(*tert*-butoxycacbonyl)piperidin-4-carboxylic (XXVIII) (1,542 g, 6,72 mmol) và HATU (2,56 g, 6,72 mmol). Sau 10 phút, 6-bromoisoquinolin-3-amin (XII) (1 g, 4,48 mmol) được bổ sung, sau đó bổ sung DMAP (0,110 g, 0,897 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C qua đêm. LC/MS của hỗn hợp cho thấy sự chuyển đổi hoàn toàn amin vào sản phẩm. Dung môi được cô trong chân không, phần cặn được đưa vào EtOAc, rửa bằng nước, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 khan, dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được *tert*-butyl 4-((6-bromoisoquinolin-3-yl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat (XXIX) thô dưới dạng chất rắn dính màu nâu (2,29 g, 5,27 mmol, hiệu suất 11,8%). Được sử dụng cho bước tiếp theo không qua tinh chế.

Bước 2

Bổ sung TFA (4,0 mL, 51,9 mmol) nhỏ giọt vào dung dịch đã khuấy chứa *tert*-butyl 4-((6-bromoisoquinolin-3-yl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat (XXIX) (1,0 g,

2,302 mmol) trong DCM (4,0 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không, phần cặn được làm trung hòa bằng MeOH/NH_3 7N, được cô và làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được N-(6-bromoisoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit dưới dạng chất rắn màu nâu tối (0,769 g, 2,302 mmol, hiệu suất 100%). Được sử dụng cho bước tiếp theo không qua tinh chế. ESIMS được phát hiện cho $C_{15}H_{16}BrN_3O$ *m/z* 336,1 (^{81}BrM+H).

Bước 3

Bổ sung 1,1,1-triflo-3-iodopropan (0,270 mL, 2,300 mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa N-(6-bromoisoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit (0,769 g, 2,30 mmol) và kali cacbonat (1,271 g, 9,20 mmol) trong MeCN (10 ml). Hỗn hợp sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C qua đêm. Lượng tương đương khác của 1,1,1-triflo-3-iodopropan (0,270 mL, 2,300 mmol) được bổ sung và tiếp tục được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C qua đêm thứ hai. Hỗn hợp phản ứng được hấp thụ trên silica và được tinh chế bằng ISCO sử dụng EtOAc/hexan (0→100%) và sau đó bằng $CHCl_3$/MeOH (0→100% để khôi phục nguyên liệu ban đầu không phản ứng). Các phần tinh khiết được kết hợp, được cô, phần cặn được tạo huyền phù trong dietylete, được nghiền bằng sóng âm và phần rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được N-(6-bromoisoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit (XXX) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,31 g, 0,720 mmol, hiệu suất 31,3%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,57 - 1,71 (m, 2 H), 1,79 (br d, *J*=11,80 Hz, 2 H), 1,89 - 2,01 (m, 2 H), 2,41 - 2,60 (m, 5 H), 2,88 - 2,98 (m, 2 H), 7,63 (dd, *J*=8,78, 1,92 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H), 8,18 (d, *J*=1,37 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 10,61 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{18}H_{19}BrF_3N_3O$ *m/z* 432,3 (^{81}BrM+H).

Bước 4

Đưa dioxan (2,5 mL) vào dung dịch chứa N-(6-bromoisoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl) piperidin-4-carboxamit (XXX) (0,170 g, 0,395 mmol), bis(pinacolato)diboron (0,150 g, 0,593 mmol), kali axetat (0,116 g, 1,185 mmol) và sản phẩm cộng Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,032 g, 0,040 mmol). Khí N_2 được sục khí vào hỗn hợp trong 10 phút và sau đó hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 95°C trong 5 giờ để sản xuất N-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-

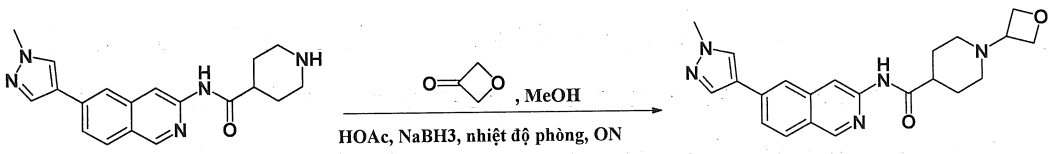
triflopropyl)piperidin-4-carboxamit (XXXI). ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{31}BF_3N_3O_3$ *m/z* 478,1 (M+1). Sử dụng cho bước tiếp theo không cần làm gì hoặc tinh chế thêm.

Bước 5

Bổ sung 4-bromo-1-metyl-1H-1,2,3-triazol (XXXII) (0,064 g, 0,395 mmol), sản phẩm cộng $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (0,032 g, 0,040 mmol) và dung dịch nước chứa kali cacbonat 2 M (0,395 mL, 0,790 mmol) vào dung dịch nêu trên. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Hỗn hợp phản ứng được hấp thụ trên silica và được tinh chế bằng ISCO sử dụng $CHCl_3$/7N NH_3 trong MeOH (0→5%) sau đó bằng TLC điều chế để thu được N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl) piperidin-4-carboxamit (271) dưới dạng chất rắn màu be (0,011 g, 0,025 mmol, hiệu suất 6,44%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,60 - 1,73 (m, 2 H), 1,76 - 1,84 (m, 2 H), 1,92 - 2,01 (m, 2 H), 2,41 - 2,60 (m, 5 H), 2,94 (br d, *J*=11,25 Hz, 2 H), 4,14 (s, 3 H), 8,01 (dd, *J*=8,51, 1,37 Hz, 1 H), 8,11 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 10,55 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{23}F_3N_6O$ *m/z* 433,2 (M+1).

Ví dụ 2

Điều chế N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxetan-3-yl) piperidin-4-carboxamit (86) được mô tả bên dưới trong sơ đồ 12.



72 86

Sơ đồ 12

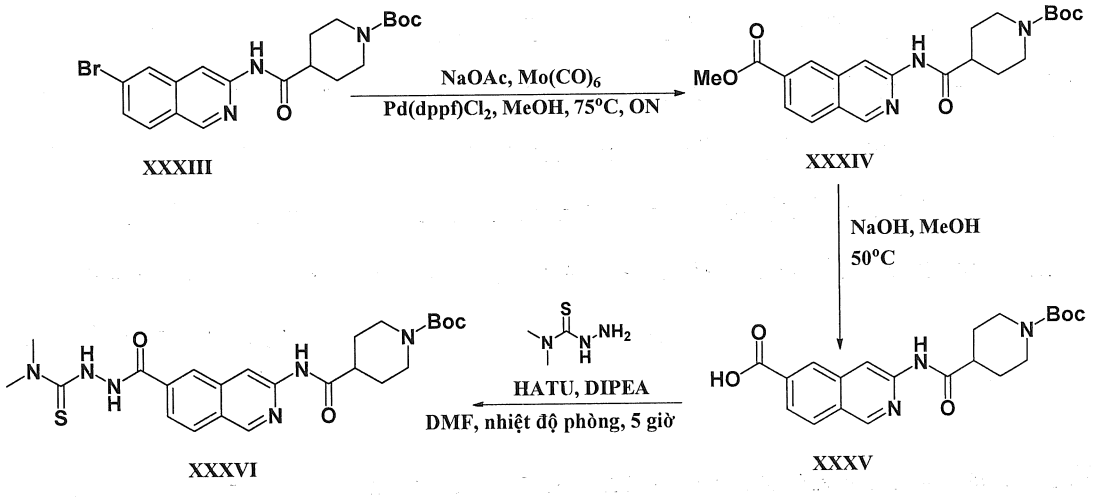
Bước 1

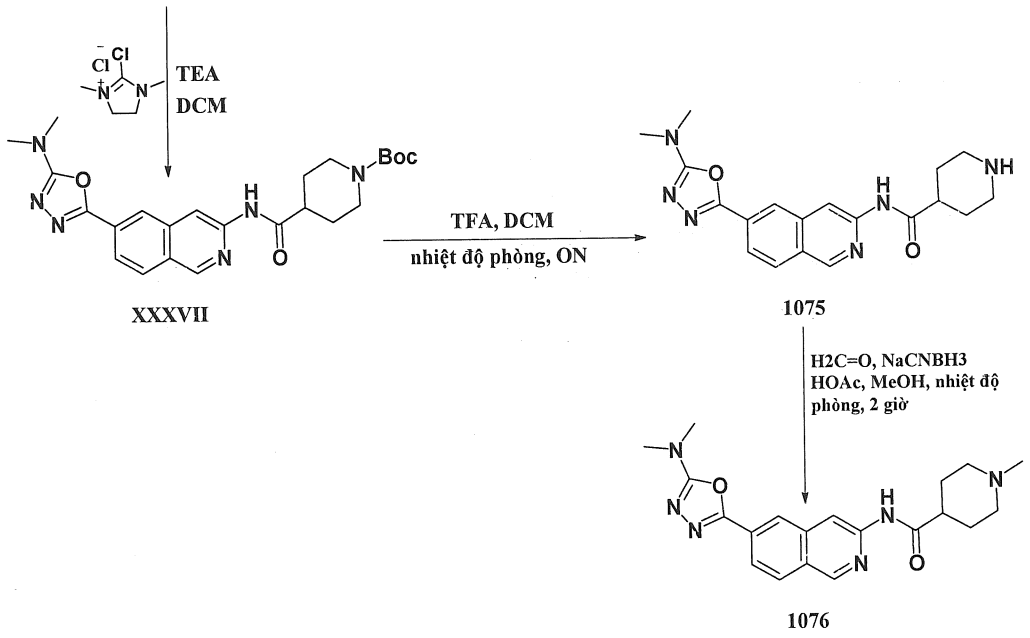
Bổ sung oxetan-3-on (0,027 mL, 0,425 mmol) vào dung dịch chứa N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit (72) (0,095 g, 0,283 mmol) trong MeOH (1,5 mL), sau đó bổ sung HOAc (0,081 mL, 1,416 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 20 phút, sau đó, natri xyanobohyđrua (0,027 g, 0,425 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại

bỏ trong chân không, phần cặn được phân chia giữa EtOAc/$NaHCO_3$ chứa nước bão hòa, lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng ISCO (0→5% $CHCl_3$/NH_3 7N trong MeOH). Các phần tinh khiết được kết hợp, được cô, phần cặn được tạo huyền phù trong DCM, được nghiền bằng sóng âm và phần rắn được thu gom bằng cách lọc để thu được N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-carboxamit (86) chất rắn trắng nhạt (62,0 mg, 0,158 mmol, hiệu suất 56,0%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,62 - 1,73 (m, 2 H), 1,74 - 1,86 (m, 4 H), 2,52 - 2,60 (m, 1 H), 2,71 - 2,80 (m, 2 H), 3,38 (quin, J=6,45 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 4,43 (t, J=6,17 Hz, 2 H), 4,53 (t, J=6,59 Hz, 2 H), 7,74 (dd, J=8,51, 1,37 Hz, 1 H), 8,00 (d, J=8,51 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 10,48 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{25}N_5O_2$ m/z 392,2 (M+1).

Ví dụ 3

Điều chế N-(6-(5-(dimetylamino)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit (1075) và N-(6-(5-(dimetylamino)-1,3,4-oxadiazol-2-yl) isoquinolin-3-yl)-1-metylpiperidin-4-carboxamit (1076) được mô tả bên dưới trong sơ đồ 13.





XXXVII

1075

1076

Sơ đồ 13

Bước 1

Hỗn hợp chứa *tert*-butyl 4-[(6-bromo-3-isoquinolyl)carbamoyl]piperidin-1-carboxylat (XXXIII) (1 g, 2,3 mmol), NaOAc (566,6 mg, 6,91 mmol), molybdenumhexacacbonyl (953 mg, 3,45 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (376 mg, 0,46 mmol) trong MeOH (20 mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 75°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được hấp thụ trên silicagel và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột sử dụng (25%→100% EtOAc/hexan) để thu được metyl 3-[(1-*tert*-butoxycacbonylpiperidin-4-cacbonyl)amino]isoquinolin-6-carboxylat (XXXIV) (950 mg, 2,30 mmol, hiệu suất 99,8%) dưới dạng chất rắn màu xám. ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{27}N_3O_5$ *m/z* 414,2 (M+1).

Bước 2

Bổ sung dung dịch nước chứa NaOH 2N (2,3 mL, 4,6 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa metyl 3-[(1-*tert*-butoxycacbonylpiperidin-4-cacbonyl)amino]isoquinolin-6-carboxylat (XXXIV) (950.mg, 2,3 mmol) trong MeOH (15 mL) và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C. Hỗn hợp phản ứng được cô, phần cặn được hấp thụ trong nước và được axit hóa bằng HCl 1N và phần rắn thu được được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được axit 3-[(1-*tert*-butoxycacbonylpiperidin-4-cacbonyl)amino]isoquinolin-6-carboxylic (XXXV) (900

mg, 2,25 mmol, hiệu suất 98,1%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{25}N_3O_5$ *m/z* 400,2 (M+1).

Bước 3

Hỗn hợp chứa axit 3-[(1-*tert*-butoxycacbonylpiperidin-4-cacbonyl)amino] isoquinolin-6-carboxylic (XXXV) (0,5 g, 1,26 mmol), HATU (0,48 g, 1,26 mmol) và N-etyl-N-isopropyl-propan-2-amin (0,66 mL, 3,77 mmol) trong DMF (10 mL) được khuấy trong 10 phút. Sau đó, 3-amino-1,1-dimetylthioure (0,18 g, 1,51 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, phần cặn được đưa vào $CHCl_3$, rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, H_2O và nước muối. Lớp hữu cơ được phân tách và làm khô ($MgSO_4$) trước khi cô đến khô để thu được *tert*-butyl 4-[[6-[(dimetylcarbamothioylamino)carbamoyl]-3-isoquinolyl]carbamoyl]piperidin-1-carboxylat (XXXVI) (600 mg, 1,20 mmol, hiệu suất 95,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu được sử dụng cho bước tiếp theo không qua tinh chế. ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{32}N_6O_4S$ *m/z* 501,2 (M+1).

Bước 4

Hỗn hợp chứa *tert*-butyl 4-[[6-[(dimetylcarbamothioylamino)carbamoyl]-3-isoquinolyl]carbamoyl]piperidin-1-carboxylat (XXXVI) (600 mg, 1,2 mmol), 2-clo-1,3-dimetyl-4,5-dihydroimidazol-1-ium clorua (405,2 mg, 2,4 mmol) và N,N-dietyletanamin (0,5 mL, 3,6 mmol) trong DCM (10 mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (0→10% 7N-NH_3-MeOH/$CHCl_3$) để thu được *tert*-butyl 4-[[6-[5-(dimetylamino)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-isoquinolyl] carbamoyl]piperidin-1-carboxylat (XXXVII) (60 mg, 0,129 mmol, hiệu suất 10,7%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{30}N_6O_4$ *m/z* 467,2 (M+1).

Bước 5

Bổ sung TFA (0,2 mL, 2,57 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa *tert*-butyl 4-[[6-[5-(dimetylamino)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-isoquinolyl]carbamoyl]piperidin-1-carboxylat (XXXVII) (60 mg, 0,130 mmol) trong DCM (2 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được hấp thụ trên silicagel, được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột nhanh (0-10% 7N-NH_3-MeOH/$CHCl_3$)

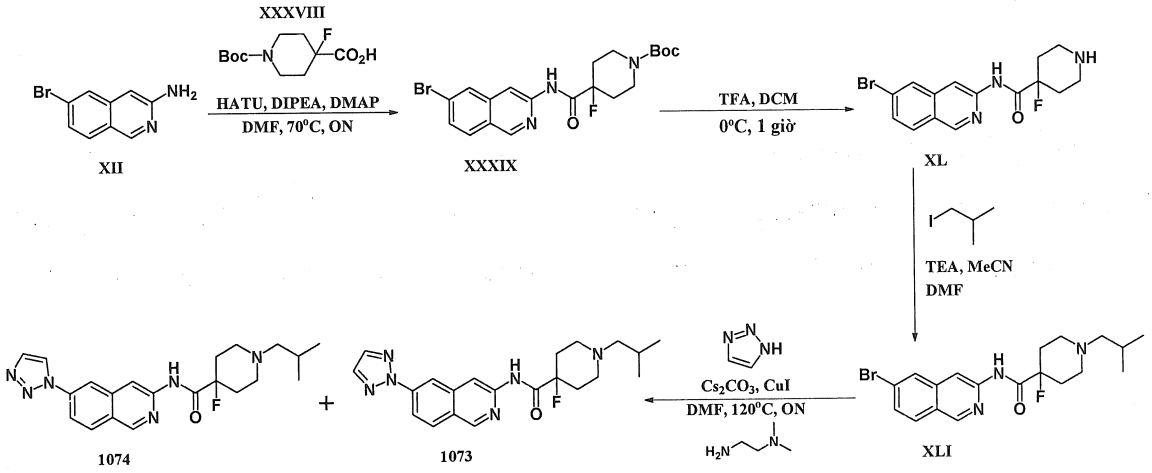
để thu được N-[6-[5-(dimetylamino)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-isoquinolyl]piperidin-4-carboxamit (1075) (32 mg, 0,087 mmol, hiệu suất 67,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,54 (2 H, qd, J=12,17, 4,12 Hz), 1,71 (2 H, br d, J=10,43 Hz), 2,44 - 2,49 (2 H, m), 2,65 (1 H, tt, J=11,49, 3,60 Hz), 2,98 (2 H, br d, J=12,08 Hz), 3,13 (6 H, s), 7,96 (1 H, dd, J=8,51, 1,65 Hz), 8,15 (1 H, d, J=8,51 Hz), 8,35 (1 H, s), 8,59 (1 H, s), 9,17 (1 H, s), 10,55 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{22}N_6O_2$ m/z 367,2 (M+1).

Bước 6

Formaldehyt (2,21 mg, 0,070 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa N-[6-[5-(dimetylamino)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-isoquinolyl]piperidin-4-carboxamit (1075) (27 mg, 0,070 mmol), $NaBH_3CN$ (14,03 mg, 0,070 mmol) và HOAc xúc tác trong MeOH (2 mL) được khuấy trong 30 phút, và tiếp tục khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng lượng tối thiểu của NH_4Cl chứa nước bão hòa, được cô trong điều kiện chân không và phần cặn được hấp thụ trên silicagel, được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký (0→20% 7N.NH_3-MeOH/$CHCl_3$) để thu được N-[6-[5-(dimetylamino)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-isoquinolyl]-1-metyl-piperidin-4-carboxamit (1076) (25 mg, 0,066 mmol, hiệu suất 89,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,62 - 1,74 (2 H, m), 1,74 - 1,81 (2 H, m), 1,87 (2 H, td, J=11,66, 2,20 Hz), 2,16 (3 H, s), 2,51 - 2,56 (1 H, m), 2,77 - 2,85 (2 H, m), 3,13 (6 H, s), 7,96 (1 H, dd, J=8,51, 1,65 Hz), 8,15 (1 H, d, J=8,51 Hz), 8,35 (1 H, s), 8,59 (1 H, s), 9,18 (1 H, s), 10,61 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{24}N_6O_2$ m/z 381,2 (M+1).

Ví dụ 4

Điều chế N-(6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flo-1-isobutylpiperidin-4-carboxamit (1074) và N-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flo-1-isobutylpiperidin-4-carboxamit (1075) được mô tả bên dưới trong sơ đồ 14.



Sơ đồ 14

Bước 1

Hỗn hợp chứa axit 1-*tert*-butoxycacbonyl-4-flo-piperidin-4-carboxylic (XXXVIII) (1,07 mL, 13,99 mmol), HATU (7,09 g, 18,65 mmol) và DIPEA (4,87 mL, 27,97 mmol) trong DMF (40 mL) được khuấy trong 10 phút. Sau đó, 6-bromoisoquinolin-3-amin (XII) (2,08 g, 9,32 mmol) và DMAP (0,23 g, 1,86 mmol) được bổ sung, sau đó hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô, phần cặn được phân chia giữa EtOAc/$NaHCO_3$ bão hòa, lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước và nước muối. Các lớp hữu cơ này sau đó được tách và làm khô ($MgSO_4$) trước khi cô đến khô. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột nhanh (0→40% EtOAc/hexan). Các phần mong muốn được cô đến khi khô trong chân không và tái kết tinh bằng hexan để thu được *tert*-butyl 4-[(6-bromo-3-isoquinolyl)carbamoyl]-4-flo-piperidin-1-carboxylat (XXXIX) (2,94 g, 6,50 mmol, hiệu suất 69,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}BrFN_3O_3$ *m/z* 452,1 (^{79}BrM+1).

Bước 2

Bổ sung TFA (8 mL, 103,84 mmol) vào huyền phù chứa *tert*-butyl 4-[(6-bromo-3-isoquinolyl)carbamoyl]-4-flo-piperidin-1-carboxylat (XXXIX) (1,92 g, 4,24 mmol) trong DCM (8 mL) được ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Dung môi được cô, được nghiền thành bột bằng $CHCl_3$ (3X) và phần rắn thu được được làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được N-(6-bromo-3-isoquinolyl)-4-flo-piperidin-4-carboxamit (XL) (1,979 g, 4,24 mmol, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng

nhạt được sử dụng trong bước tiếp theo không qua tinh chế thêm. ESIMS được phát hiện cho $C_{15}H_{15}BrFN_3O$ *m/z* 352,0 (^{79}BrM+1).

Bước 3

Bổ sung 1-iodo-2-metyl-propan (0,98 mL, 8,48 mmol) vào huyền phù chứa N-(6-bromo-3-isoquinolyl)-4-flo-piperidin-4-carboxamit (XL) (1,98 g, 4,24 mmol) trong MeCN (20 mL) và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Dung môi được cô, được xử lý bằng NH_3/MeOH 7N, được hấp thụ trên silicagel và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (0→30% $CHCl_3$/10% NH_3 MeOH 7N) để thu được N-(6-bromo-3-isoquinolyl)-4-flo-1-isobutyl-piperidin-4-carboxamit (XLI) (1,4 g, 3,43 mmol, hiệu suất 80,9%) dưới dạng chất rắn màu be. ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{23}BrFN_3O$ *m/z* 408,1 (^{79}BrM+1).

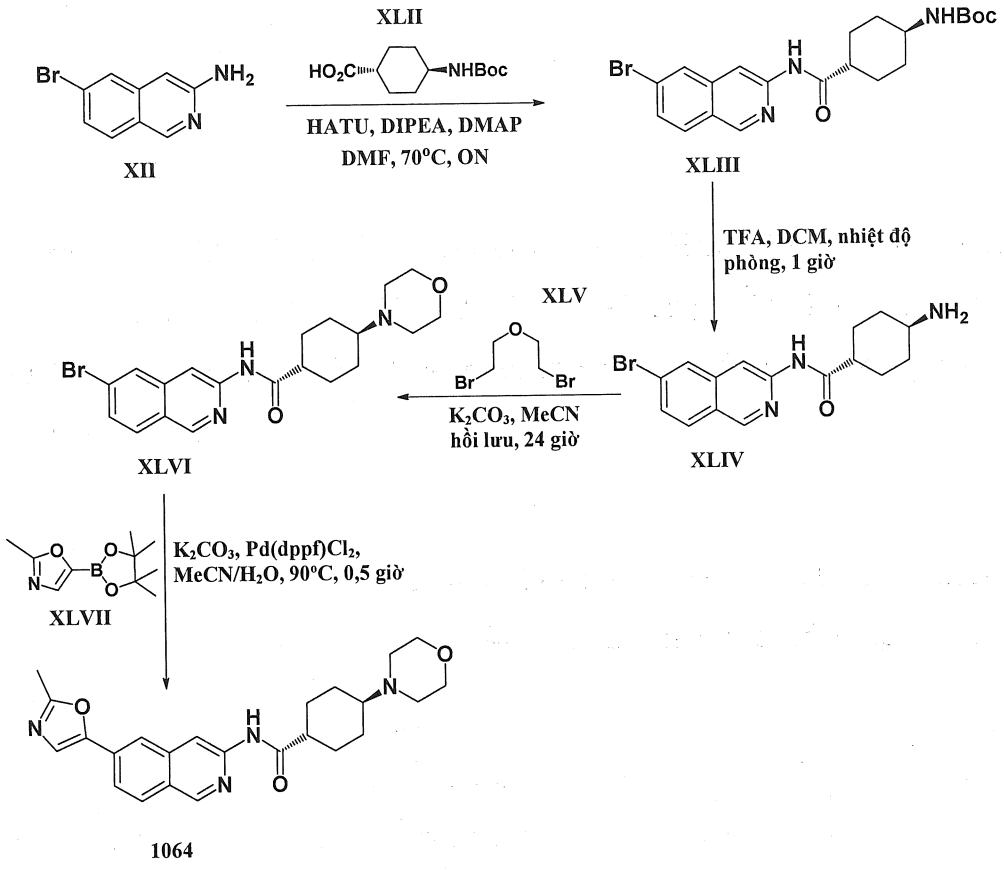
Bước 4

Hỗn hợp chứa N-(6-bromo-3-isoquinolyl)-4-flo-1-isobutyl-piperidin-4-carboxamit (XLI) (150 mg, 0,370 mmol), 1H-triazol (0,04 mL, 0,730 mmol), Cs_2CO_3 (239 mg, 0,730 mmol), N,N-dimetyletylendiamin (6,48 mg, 0,070 mmol) và CuI (0.mL, 0,040 mmol) trong DMF (2 mL) được thổi bằng khí N_2 trong 10 phút. Hỗn hợp sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và nước được bổ sung vào phần lọc và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và được làm bay hơi trong điều kiện chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng RP-HPLC. Các phần tinh khiết được kết hợp và làm khô trong điều kiện chân không để thu được N-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flo-1-isobutylpiperidin-4-carboxamit (1073) (3,5 mg, 0,008 mmol, hiệu suất 2,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt; ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (6 H, d, *J*=6,59 Hz), 1,79 (1 H, dquin, *J*=13,55, 6,84, 6,84, 6,84, 6,84 Hz), 1,92 - 2,02 (2 H, m), 2,05 - 2,21 (6 H, m), 2,75 - 2,82 (2 H, m), 8,25 (2 H, s), 8,26 - 8,29 (1 H, m), 8,29 - 8,33 (1 H, m), 8,52 (1 H, d, *J*=1,37 Hz), 8,56 (1 H, s), 9,25 (1 H, s), 10,02 (1 H, br d, *J*=3,29 Hz); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{25}FN_6O$ *m/z* 397,0 (M+1) và N-(6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flo-1-isobutylpiperidin-4-carboxamit (1074) (2 mg, 0,005 mmol, hiệu suất 1,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (6 H, d, *J*=6,59 Hz), 1,79 (1 H, dquin, *J*=13,46, 6,79, 6,79, 6,79, 6,79 Hz), 1,92 - 2,02 (2 H, m), 2,06 - 2,12 (2 H, m), 2,12 -

2,21 (4 H, m), 2,73 - 2,83 (2 H, m), 8,06 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 8,19 (1 H, dd, *J*=8,92, 2,06 Hz), 8,34 (1 H, d, *J*=9,06 Hz), 8,53 (1 H, d, *J*=1,92 Hz), 8,58 (1 H, s), 9,03 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 9,28 (1 H, s), 10,07 (1 H, br d, *J*=3,84 Hz); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{25}FN_6O$ *m/z* 397,0 (M+1).

Ví dụ 5

Điều chế *trans*-N-(6-(2-metyloxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-morpholinoxyclohexan-1-carboxamit (1064) được mô tả bên dưới trong sơ đồ 15.



Sơ đồ 15

Bước 1

Bổ sung DIPEA (23,4 mL, 134,49 mmol) vào hỗn hợp chứa axit *trans*-4-(*tert*-butoxycacbonylamino)xyclohexancarboxylic (XLII) (1,15 mL, 56,04 mmol), HATU (21,31 g, 56,04 mmol), 6-bromoisoquinolin-3-amin (XII) (10.g, 44,83 mmol), và DMAP (1,1 g, 8,97 mmol) trong DMF (100 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát trước khi nước (800 mL) được bổ sung và khuấy trong khoảng 2 giờ. Phần rắn được thu gom bằng cách lọc và rửa liên tục bằng NH_4Cl

chứa nước bão hòa, nước và $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Phần rắn được làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được *tert*-butyl *trans*-N-[4-[(6-bromo-3-isoquinolyl)carbamoyl]xyclohexyl] carbamat (XLIII) (17,87 g, 39,86 mmol, hiệu suất 88,9%) dưới dạng chất rắn màu xám được sử dụng trong bước tiếp theo không qua tinh chế thêm. ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{26}BrN_3O_3$ *m/z* 448,1 (^{79}BrM+1).

Bước 2

Bổ sung TFA (10 mL, 129,8 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa *tert*-butyl *trans*-N-[4-[(6-bromo-3-isoquinolyl) carbamoyl]xyclohexyl]carbamat (XLIII) (5.g, 11,15 mmol) trong DCM (20 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 25°C. Dung môi được cô và phần cặn được xử lý bằng NH_3/MeOH 7N. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (25→100% $CHCl_3$/10% NH_3 MeOH 7N trong $CHCl_3$). Các phần tinh khiết được kết hợp, được cô, phần cặn được tạo huyền phù trong EtOAc, được nghiền bằng sóng âm và phần rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng dietyl ete và làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được *trans*-4-amino-N-(6-bromo-3-isoquinolyl)xyclohexancarboxamit (XLIV) (3 g, 8,61 mmol, hiệu suất 77,2%) dưới dạng chất rắn màu be. ESIMS được phát hiện cho $C_{16}H_{18}BrN_3O$ *m/z* 348,1 (^{79}BrM+1).

Bước 3

Hỗn hợp chứa *trans*-4-amino-N-(6-bromo-3-isoquinolyl) xyclohexancarboxamit (XLIV) (550 mg, 1,58 mmol), 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan (XLV) (439,53 mg, 1,9 mmol) và K_2CO_3 (654,8 mg, 4,74 mmol) trong MeCN (8 mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được đưa vào DCM, rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ sau đó được tách và làm khô ($MgSO_4$) trước khi cô đến khô. Sản phẩm thô được hòa tan trong EtOAc, được nghiền bằng sóng âm và phần rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được sản phẩm mong muốn *trans*-N-(6-bromo-3-isoquinolyl)-4-morpholino-xyclohexancarboxamit (XLVI) (320 mg, 0,765 mmol, hiệu suất 48,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{24}BrN_3O_2$ *m/z* 418,1 (^{79}BrM+1).

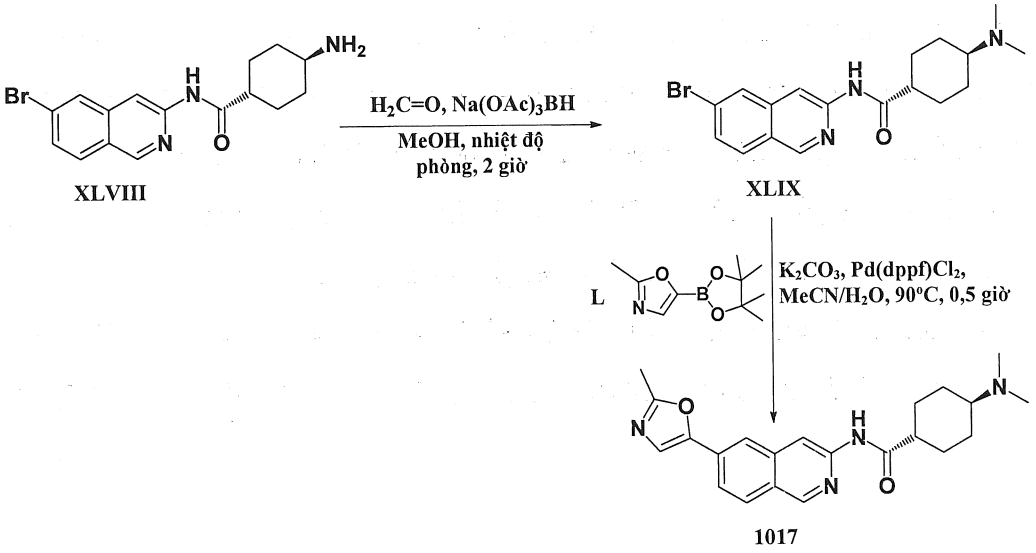
Bước 4

Bổ sung dung dịch nước chứa K_2CO_3 2 M (0,3 mL, 0,600 mmol) vào hỗn hợp chứa 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) oxazol (XLVII) (62,5 mg,

0,300 mmol), sản phẩm cộng Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (9,76 mg, 0,010 mmol) và *trans*-N-(6-bromo-3-isoquinolyl)-4-morpholino-xyclohexancarboxamit (XLVI) (100 mg, 0,240 mmol) trong MeCN (1 mL). Khí N_2 được sục khí vào hỗn hợp trong 10 phút và sau đó dung dịch được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C trong 0,5 giờ. Lớp hữu cơ được tách cẩn thận, được hấp thụ trên silicagel và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột nhanh (0→40% $CHCl_3$/10% NH_3 7N trong MeOH) sau đó bằng TLC điều chế. Sản phẩm được tinh chế được tạo huyền phù trong EtOAc, được nghiền bằng sóng âm và phần rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được *trans*-N-[6-(2-metyloxazol-5-yl)-3-isoquinolyl]-4-morpholino-xyclohexancarboxamit (1064) (18 mg, 0,043 mmol, hiệu suất 17,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,16 - 1,27 (2 H, m), 1,42 - 1,56 (2 H, m), 1,91 (4 H, br t, *J*=11,80 Hz), 2,17 - 2,27 (1 H, m), 2,44 - 2,49 (4 H, m), 2,53 (3 H, s), 3,26 - 3,30 (1 H, m), 3,54 - 3,58 (4 H, m), 7,78 (1 H, s), 7,79 - 7,83 (1 H, m), 8,09 (2 H, dd, *J*=4,80, 3,98 Hz), 8,50 (1 H, s), 9,10 (1 H, s), 10,51 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{28}N_4O_3$ *m/z* 421,2 (M+1).

Ví dụ 6

Điều chế *trans*-4-(dimetylamino)-N-(6-(2-metyloxazol-5-yl) isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit (1017) được mô tả bên dưới trong sơ đồ 16.



Sơ đồ 16

Bước 1

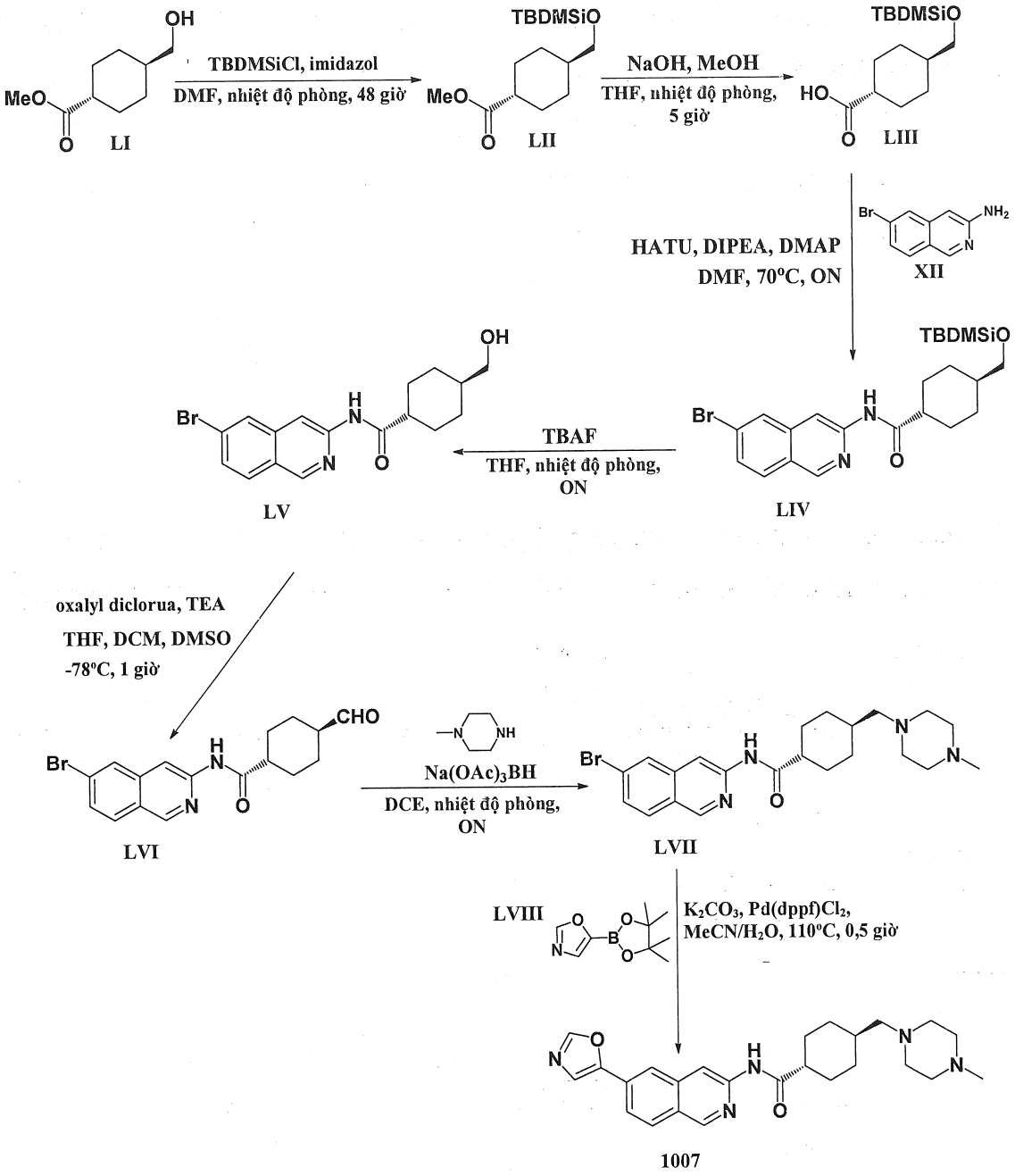
Bổ sung formaldehyt (8,64 mL, 42,93 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa *trans*-4-amino-N-(6-bromo-3-isoquinolyl) xyclohexancarboxamit (XLVIII) (3 g, 8,61 mmol) trong MeOH (50 mL). Sau 15 phút, $Na(OAc)_3BH$ (9,1 g, 42,93 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không, phần cặn được đưa vào nước, được bazơ hóa bằng dung dịch NaOH 1N và được chiết bằng $CHCl_3$. Lớp hữu cơ được phân tách, rửa bằng nước và nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4 khan. Dung môi được cô và sản phẩm thô được tạo huyền phù trong dietyl ete, được nghiền bằng sóng âm và phần rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được sản phẩm mong muốn *trans*-N-(6-bromo-3-isoquinolyl)-4-(dimetylamino)xyclohexancarboxamit (XLIX) (2,28 g, 6,06 mmol, hiệu suất 70,3%) dưới dạng chất rắn màu be. ESIMS được phát hiện cho $C_{18}H_{22}BrN_3O$ *m/z* 376,1 (^{79}BrM+1).

Bước 2

Bổ sung dung dịch nước chứa K_2CO_3 2 M (0,66 mL, 1,33 mmol) và *trans*-N-(6-bromo-3-isoquinolyl)-4-(dimetylamino)xyclohexancarboxamit (XLIX) (200 mg, 0,530 mmol) trong MeCN (2,5 mL) vào hỗn hợp chứa 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) oxazol (L) (138,9 mg, 0,660 mmol), sản phẩm cộng $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (43,4 mg, 0,050 mmol). Khí N_2 được sục khí vào hỗn hợp trong 10 phút và sau đó dung dịch được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C trong 30 phút trong lò vi sóng. Lớp hữu cơ được tách cẩn thận, được hấp thụ trên silicagel và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (0→50% $CHCl_3$/10% NH_3 MeOH 7N trong $CHCl_3$). Các phần tinh khiết được kết hợp, được cô và sản phẩm được tạo huyền phù trong EtOAc, được nghiền bằng sóng âm và phần rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng dietyl ete và làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được *trans*-4-(dimetylamino)-N-[6-(2-metyloxazol-5-yl)-3-isoquinolyl]xyclohexancarboxamit (1017) (92 mg, 0,243 mmol, hiệu suất 45,7%) dưới dạng chất rắn màu be. ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 - 1,23 (2 H, m), 1,43 - 1,54 (2 H, m), 1,83 - 1,95 (4 H, m), 2,10 - 2,16 (1 H, m), 2,18 (6 H, s), 2,44 - 2,49 (1 H, m), 2,53 (3 H, s), 7,78 (1 H, s), 7,79 - 7,84 (1 H, m), 8,06 - 8,13 (2 H, m), 8,50 (1 H, s), 9,10 (1 H, s), 10,49 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{26}N_4O_2$ *m/z* 379,2 (M+1).

Ví dụ 7

Điều chế *trans*-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-N-(6-(oxazol-5-yl) isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit (1007) được mô tả bên dưới trong sơ đồ 17.



Sơ đồ 17

Bước 1

Hỗn hợp chứa metyl *trans*-4-(hydroxymetyl)xyclohexancarboxylat (LI) (5,0 g, 29,03 mmol) imidazol (3,95 g, 58,07 mmol) và *tert*-butyl-clo-dimetyl-silan (4,81 g, 31,94 mmol) trong DMF (50 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ. Dung môi

được cô đến 1/2 thể tích, nước (200 mL) được bổ sung và được chiết bằng MTBE. Lớp hữu cơ được phân tách và rửa bằng HCl 1 N, H_2O và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên khan Na_2SO_4 và dung môi được cô đến khô để thu được metyl *trans*-4-[[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]xyclohexancarboxylat (LII) (8,09 g,28,24 mmol, hiệu suất 97,3%) dưới dạng dầu không màu. ESIMS được phát hiện cho $C_{15}H_{30}O_3Si$ *m/z* 287,1 (M+1).

Bước 2

Bổ sung dung dịch chứa NaOH 2 M (28,1 mL, 56,2 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa metyl *trans*-4-[[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl] xyclohexancarboxylat (LII) (8,05 g, 28,1 mmol) trong hỗn hợp chứa THF (20mL) và MeOH (20mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Dung môi được làm giảm xuống 1/3 thể tích, được axit hóa bằng HCl 1 N và phần rắn thu được được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được 5 gam sản phẩm mong muốn. Phần lọc được chiết bằng EtOAc (2x), rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, được cô, và làm khô trong chân không để thu được 1,1 g axit *trans*-4-[[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]xyclohexancarboxylic (LIII) khác (tổng số 6,1 g, 22,39 mmol, hiệu suất 79,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,01 (6 H, s), 0,83 - 0,87 (8 H, m), 0,88 - 0,96 (2 H, m), 1,19 - 1,32 (2 H, m), 1,32 - 1,43 (1 H, m), 1,74 (2 H, br dd, *J*=13,31, 3,16 Hz), 1,84 - 1,94 (2 H, m), 2,09 (1 H, tt, *J*=12,18, 3,46 Hz), 3,38 (2 H, d, *J*=6,31 Hz), 11,98 (1 H, br s); ESIMS được phát hiện cho $C_{14}H_{28}O_3Si$ *m/z* 273,1 (M+1).

Bước 3

Hỗn hợp chứa DIPEA (5,86 mL, 33,62 mmol), DMAP (0,27 g, 2,24 mmol) và HATU (5,11 g, 13,45 mmol) trong DMF (30mL) được khuấy trong 10 phút. 6-bromoisoquinolin-3-amin (XII) (2,5 g, 11,21 mmol) sau đó được bổ sung, sau đó bổ sung thêm axit *trans*-4-[[*tert*-butyl (dimetyl)silyl]oxymetyl]xyclohexancarboxylic (LIII) (3,66 g, 13,45 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C qua đêm. 0,5 đương lượng HATU được bổ sung và hỗn hợp được tiếp tục trong thêm 6 giờ nữa. Dung môi được cô, phần cặn được hấp thụ trong EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ sau đó được cô và sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký

cột (0→30% EtOAc/hexan). Các phần tinh khiết được kết hợp và được cô để thu được *trans*-N-(6-bromo-3-isoquinolyl)-4-[[*tert*-butyl(dimetyl)silyl] oxymetyl]xyclohexancarboxamit (LIV) (2,25 g, 4,71 mmol, hiệu suất 42,0%) dưới dạng chất rắn trắng nhạt kết tinh. ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,03 (6 H, s), 0,87 (9 H, s), 0,98 (2 H, qd, *J*=12,72, 3,29 Hz), 1,38 - 1,51 (3 H, m), 1,73 - 1,82 (2 H, m), 1,85 - 1,92 (2 H, m), 2,46 - 2,55 (1 H, m), 3,41 (2 H, d, *J*=6,04 Hz), 7,62 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,78 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,16 (1 H, d, *J*=1,65 Hz), 8,44 (1 H, s), 9,13 (1 H, s), 10,53 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{23}H_{33}BrN_2O_2Si$ *m/z* 477,2 (^{79}BrM+1).

Bước 4

Bổ sung dung dịch chứa TBAF 1 M (7,04 mL, 7,04 mmol) trong THF vào dung dịch đã khuấy chứa *trans*-N-(6-bromo-3-isoquinolyl)-4-[[*tert*-butyl (dimetyl)silyl]oxymetyl]xyclohexancarboxamit (LIV) (2,24 g, 4,69 mmol) trong THF (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm (được theo dõi bằng LCMS). Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được chiết bằng EtOAc (2x). Lớp hữu cơ được phân tách, rửa bằng nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4 khan. Dung môi được cô và sản phẩm thô được tạo huyền phù trong EtOAc, được nghiền bằng sóng âm và phần rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được *trans*-N-(6-bromo-3-isoquinolyl)-4-(hydroxymetyl)xyclohexancarboxamit (LV) (1,437 g, 3,96 mmol, hiệu suất 84,3%) dưới dạng chất rắn màu be nhạt. ESIMS được phát hiện cho $C_{17}H_{19}BrN_2O_2$ *m/z* 363,1 (^{79}BrM+1).

Bước 5

Bổ sung nhỏ giọt trong Ar, oxalyl diclorua (0,36 mL, 4,13 mmol) trong DCM (1 mL) vào dung dịch đã khuấy chứa DMSO (0,59 mL, 8,26 mmol) trong DCM (3 mL) ở nhiệt độ -78°C. Sau 15 phút, *trans*-N-(6-bromo-3-isoquinolyl)-4-(hydroxymetyl)xyclohexancarboxamit (LV) (1,0 g, 2,75 mmol) trong hỗn hợp chứa THF (12 mL) và DMSO (0,5 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. Sau đó, TEA (1,15 mL, 8,26 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được tiếp tục khuấy trong 1 giờ và được làm ấm đến nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H_2O và DCM và lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước

muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô trong chân không để thu được *trans*-4-formyl-N-[6-(1-metylpyrazol-4-yl)-3-isoquinolyl] xyclohexancarboxamit (LVI) (215 mg, 0,593 mmol, hiệu suất 108,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng được sử dụng trong bước tiếp theo không qua tinh chế thêm. ESIMS được phát hiện cho $C_{17}H_{17}BrN_2O_2$ *m/z* 361,05 (^{79}BrM+1).

Bước 6

Hỗn hợp chứa 1-metylpiperazin (0,23 mL, 2,03 mmol), *trans*-N-(6-bromo-3-isoquinolyl)-4-formyl-xyclohexancarboxamit (LVI) (490 mg, 1,36 mmol) và trong DCE (6 mL) được khuấy trong 20 phút. Sau đó, $Na(OAc)_3BH$ (431,2 mg, 2,03 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, H_2O và nước muối. Lớp hữu cơ sau đó được tách và làm khô ($MgSO_4$) trước khi cô đến khô để thu được *trans*-N-(6-bromo-3-isoquinolyl)-4-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]xyclohexancarboxamit (LVII) (610 mg, 1,37 mmol, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu be. ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{29}BrN_4O$ *m/z* 445,1 (^{79}BrM+1).

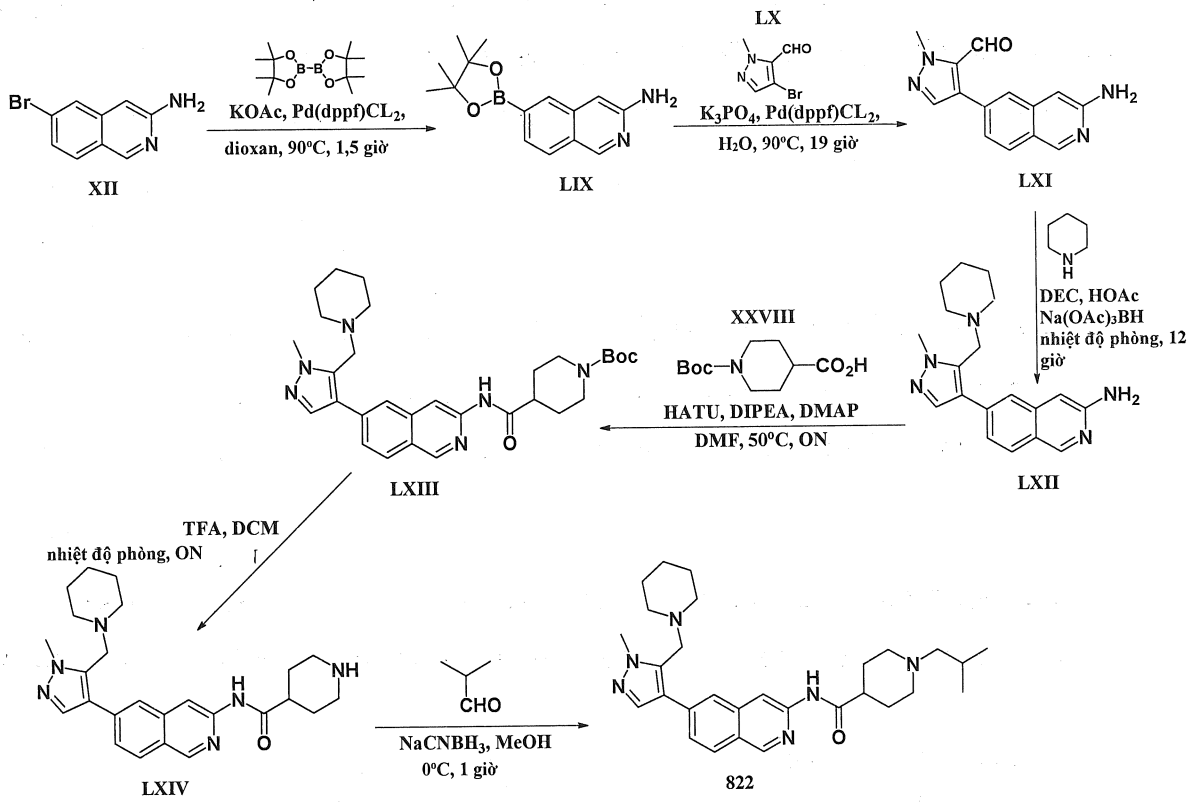
Bước 7

Bổ sung dung dịch nước chứa K_2CO_3 2 M (0,28 mL, 0,560 mmol) vào hỗn hợp chứa 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oxazol (LVIII) (54,7 mg, 0,280 mmol), sản phẩm cộng $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (18,3 mg, 0,020 mmol), và *trans*-N-(6-bromo-3-isoquinolyl)-4-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]xyclohexancarboxamit (LVII) (100 mg, 0,220 mmol) được đưa vào trong MeCN (1 mL). Khí N_2 được sục khí vào hỗn hợp trong 10 phút và sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C trong 0,5 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được hấp thụ trên silicagel và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (10→80% $CHCL_3$/10% NH_3 MeOH 7N trong $CHCl_3$). Các phần tinh khiết được kết hợp, được cô, phần cặn được tạo huyền phù trong hỗn hợp EtOAc/dietyl ete, được nghiền bằng sóng âm và phần rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong điều kiện chân không để thu được *trans*-4-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-N-(6-oxazol-5-yl-3-isoquinolyl)xyclohexancarboxamit (1007) (25 mg, 0,058 mmol, hiệu suất 25,7%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,83 - 0,96 (2 H, m), 1,41 - 1,54 (3 H, m), 1,79 - 1,92 (4 H, m), 2,08 (2 H, d, *J*=7,41 Hz), 2,14

(3 H, s), 2,31 (8 H, br s), 2,52 - 2,56 (1 H, m), 7,86 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,94 (1 H, s), 8,12 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,18 (1 H, s), 8,53 (1 H, s), 8,57 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 10,50 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{25}H_{31}N_5O_2$ *m/z* 434,2 (M+1).

Ví dụ 8

Điều chế 1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit (822) được mô tả bên dưới trong sơ đồ 18.



Sơ đồ 18

Bước 1-2

Hỗn hợp chứa 6-bromoisoquinolin-3-amin (XII) (4,0 g, 17,93 mmol), sản phẩm cộng Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (1,03 g, 1,26 mmol), KOAc (4,39 g, 44,83 mmol) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (5,01 g, 19,72 mmol) trong 1,4-dioxan (50 mL) được sục khí bằng N_2 trong 2 phút. Hỗn hợp phản ứng được bịt kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 1,5 giờ. Phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được lọc và rửa bằng EtOAc. Phần lọc được cô và phần cặn được đưa vào dioxan (50 mL). Bổ sung 4-bromo-2-metyl-pyrazol-3-carbaldehyt (LX) (3,39 g, 17,93 mmol) vào huyền phù, sau đó là K_3PO_4 (9,52 g, 44,83 mmol), sản

phẩm cộng $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (1,03 g, 1,26 mmol) và nước (15 mL). Hỗn hợp được thổi bằng N_2 trong 1 phút, được bịt kín và được gia nhiệt lại ở nhiệt độ 90°C trong 19 giờ. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ phòng và được cô đến khoảng 20 mL. Phần cô được pha loãng bằng EtOAc và được lọc được lọc qua miếng Celite. Phần lọc được pha loãng bằng nước và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối; làm khô, được lọc và được cô. Phần cặn được nghiền thành bột trong ete và phần rắn thu được được lọc để tạo ra 4-(3-amino-6-isoquinolyl)-2-metyl-pyrazol-3-carbaldehyt (LXI) (4,1 g, 16,2 mmol, hiệu suất 90,6%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,01 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 0,88 - 1,00 (2 H, m), 1,23 - 1,35 (2 H, m), 1,35 - 1,46 (1 H, m), 1,69 - 1,79 (2 H, m), 1,85 - 1,95 (2 H, m), 2,21 (1 H, tt, *J*=12,21, 3,57 Hz), 3,38 (2 H, d, *J*=6,31 Hz), 3,57 (3 H, s)ESIMS được phát hiện cho $C_{14}H_{12}N_4O$ *m/z* 252,95 (M+1).

Bước 3

Hỗn hợp chứa 4-(3-amino-6-isoquinolyl)-2-metyl-pyrazol-3-carbaldehyt (LXI) (1,07 g, 4,25 mmol), piperidin (0,84 mL, 8,51 mmol) và HOAc xúc tác trong DCE (10 mL) được khuấy trong 30 phút. $Na(OAc)_3BH$ (1,8 g, 8,51 mmol) được bổ sung và tiếp tục khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng lượng tối thiểu của dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và được cô trong điều kiện chân không. Phần cặn được hấp thụ trên silicagel và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký (0→20% NH_3-MeOH/$CHCl_3$ 7N) để thu được 6-[1-metyl-5-(1-piperidylmetyl)pyrazol-4-yl]isoquinolin-3-amin (LXII) (800 mg, 2,49 mmol, hiệu suất 58,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{23}N_5$ *m/z* 322,2 (M+1).

Bước 4

Hỗn hợp chứa axit 1-*tert*-butoxycacbonylpiperidin-4-carboxylic (XXVIII) (1,15mL, 1,63mmol), HATU (703,87 mg, 1,85 mmol) và DIPEA (0,57 mL, 3,27 mmol) trong DMF (5mL) được khuấy trong 10 phút. Bổ sung 6-[1-metyl-5-(1-piperidylmetyl) pyrazol-4-yl]isoquinolin-3-amin (LXII) (350 mg, 1,09 mmol) và DMAP (26,61 mg, 0,220 mmol) vào hỗn hợp này và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Dung môi được cô và phần cặn được hấp thụ trong EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ sau đó được tách và làm khô ($MgSO_4$) trước khi cô đến khô.

Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (25%→100% EtOAc/hexan). Các phần tinh khiết được kết hợp, được cô, phần cặn được nghiền thành bột bằng dietyl ete, được nghiền bằng sóng âm và phần rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được *tert*-butyl 4-[[6-[1-metyl-5-(1-piperidylmetyl) pyrazol-4-yl]-3-isoquinolyl]carbamoyl]piperidin-1-carboxylat (LXIII) (550 mg, 1,03 mmol, hiệu suất 94,8%) dưới dạng chất rắn màu be sẫm màu. ESIMS được phát hiện cho $C_{30}H_{40}N_6O_3$ *m/z* 533,3 (M+1).

Bước 5

Bổ sung TFA (1,23 mL, 15,91 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa *tert*-butyl 4-[[6-[1-metyl-5-(1-piperidylmetyl) pyrazol-4-yl]-3-isoquinolyl]carbamoyl]piperidin-1-carboxylat (LXIII) (300 mg, 0,560 mmol) trong DCM (5 mL). Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn được hấp thụ trên silicagel, được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (0-10% NH_4 7N -MeOH/$CHCl_3$), phần tinh khiết được cô và phần rắn được nghiền thành bột bằng MeOH, được lọc và làm khô để thu được N-[6-[1-metyl-5-(1-piperidylmetyl) pyrazol-4-yl]-3-isoquinolyl]piperidin-4-carboxamit (LXIV) (191 mg, 0,441 mmol, hiệu suất 78,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESIMS được phát hiện cho $C_{25}H_{32}N_6O$ *m/z* 433,3 (M+1).

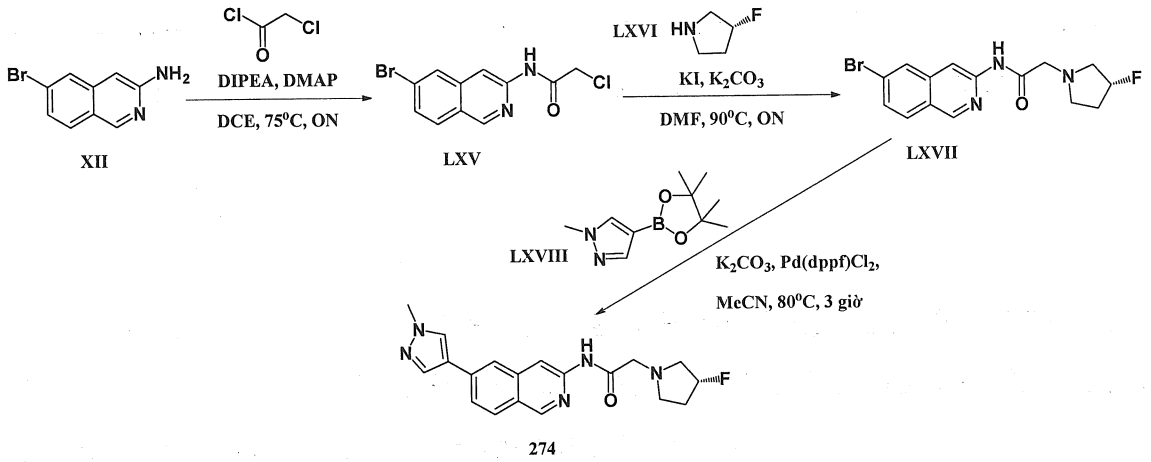
Bước 6

Bổ sung $NaCNBH_3$ (27,6 mg, 0,440 mmol) vào hỗn hợp đã khuấy chứa N-[6-[1-metyl-5-(1-piperidylmetyl)pyrazol-4-yl]-3-isoquinolyl]piperidin-4-carboxamit (LXIV) (95 mg, 0,220 mmol) và 2-metylpropanal (0,06 mL, 0,660 mmol) trong MeOH (2 mL) được ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút đến 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng lượng tối thiểu của dung dịch nước amoni clorua bão hòa, được cô trong điều kiện chân không và phần cặn được hấp thụ trên silicagel, được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký (0→10% NH3 7N -MeOH/$CHCl_3$) để thu được 1-isobutyl-N-[6-[1-metyl-5-(1-piperidylmetyl)pyrazol-4-yl]-3-isoquinolyl]piperidin-4-carboxamit (822) (30 mg, 0,061 mmol, hiệu suất 28,0%) dưới dạng chất rắn màu be. ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,86 (6 H, d, *J*=6,59 Hz), 1,33 - 1,42 (2 H, m), 1,45 - 1,53 (4 H, m), 1,61 - 1,72 (2 H, m), 1,72 - 1,81 (3 H, m), 1,86 (2 H, td, *J*=11,60, 1,78 Hz), 2,02 (2 H, d, *J*=7,41 Hz), 2,36 (4 H, br s), 2,52 - 2,59 (1 H, m), 2,86 (2 H, br d,

J=11,53 Hz), 3,65 (2 H, s), 3,91 (3 H, s), 7,68 (1 H, dd, *J*=8,37, 1,51 Hz), 7,79 (1 H, s), 8,02 (1 H, d, *J*=9,33 Hz), 8,03 (1 H, s), 8,46 (1 H, s), 9,07 (1 H, s), 10,46 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{29}H_{40}N_6O$ *m/z* 489,3 (M+1).

Ví dụ 9

Điều chế 2-[(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]-N-[6-(1-metylpyrazol-4-yl)-3-isoquinolyl]axetamit (274) được mô tả bên dưới trong sơ đồ 19.



Sơ đồ 19

Bước 1

Bổ sung DIPEA (3,12 mL, 17,93 mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa 6-bromoisoquinolin-3-amin (XII) (1,0 g, 4,48 mmol) và DMAP (109,5 mg, 0,90 mmol) trong DCE (35 mL), sau đó bổ sung 2-cloaxetyl clorua (1,07 mL, 13,45 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 75°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng DCM, rửa bằng H_2O và nước muối, lớp hữu cơ sau đó được tách và làm khô trên $MgSO_4$ trước khi cô đến khô. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc/hexan (0→100%) để thu được N-(6-bromo-3-isoquinolyl)-2-clo-axetamit (LXV) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (350 mg, 1,16 mmol, hiệu suất 26,1%). ESIMS được phát hiện cho $C_{11}H_8BrClN_2O$ *m/z* 298,9 (^{79}BrM+H).

Bước 2

Dung dịch chứa N-(6-bromo-3-isoquinolyl)-2-clo-axetamit (LXV) (100 mg, 0,33 mmol), (3*R*)-3-flopyrolidin hydroclorua (LXVI) (209,6 mg, 1,67 mmol), KI (0,02 mL,

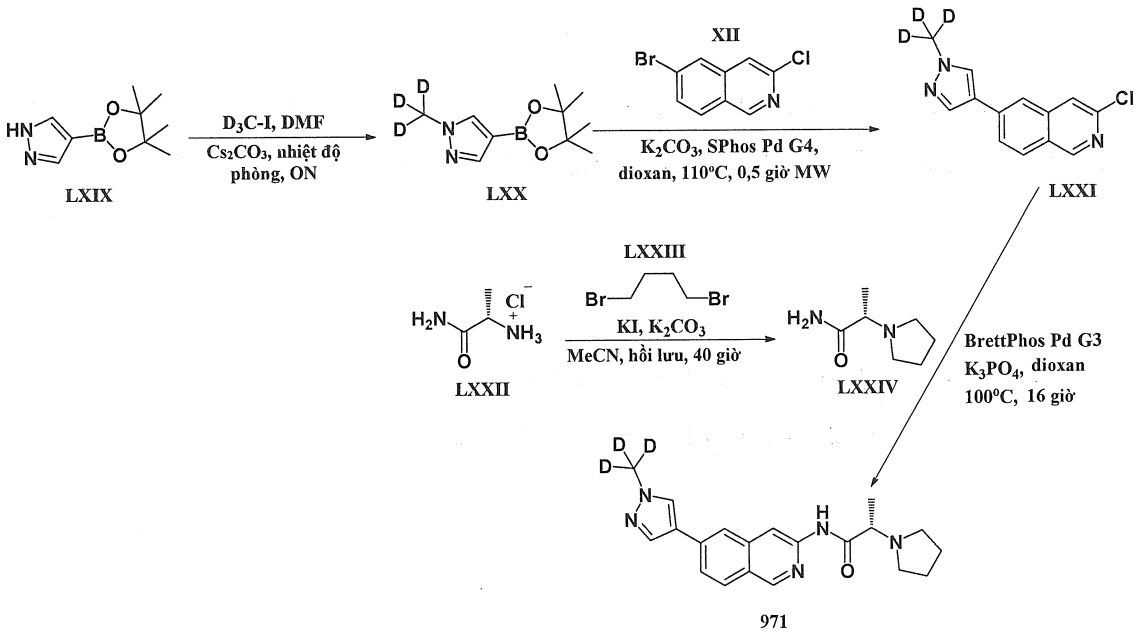
0,33 mmol) và K_2CO_3 (461,4 mg, 3,34 mmol) trong DMF (2 mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C qua đêm. Phản ứng sau đó được cô đến khô và phần cặn được hấp thụ trong EtOAc và lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó là nước muối. Lớp hữu cơ sau đó được tách và làm khô trên $MgSO_4$ trước khi cô đến khô để thu được N-(6-bromo-3-isoquinolyl)-2-[(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]axetamit (LXVII) dưới dạng gôm cứng màu nâu đậm (110 mg, 0,312 mmol, hiệu suất 94,6%). Được sử dụng cho bước tiếp theo không qua tinh chế. ESIMS được phát hiện cho $C_{15}H_{15}BrFN_3O$ *m/z* 352,2 (^{79}BrM+H).

Bước 3

Bổ sung dung dịch nước chứa K_2CO_3 2 M (0,5 mL, 0,99 mmol) vào dung dịch chứa N-(6-bromo-3-isoquinolyl)-2-[(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]axetamit (LXVII) (116,2 mg, 0,33 mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo (LXVIII) (103 mg, 0,50 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (27 mg, 0,03 mmol) trong MeCN (1,5 mL). Khí N_2 được sục khí vào hỗn hợp trong 10 phút và sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Lớp hữu cơ được tách cẩn thận, được hấp thụ trên silicagel và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột nhanh (0→30% $CHCl_3$/10% NH_3 7N trong MeOH). Các phần tinh khiết được cô, phần cặn được tạo huyền phù trong EtOAc nhỏ, được nghiền bằng sóng âm và phần rắn thu được được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng dietyl ete và làm khô để thu được 2-[(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]-N-[6-(1-metylpyrazol-4-yl)-3-isoquinolyl]axetamit (274) dưới dạng chất rắn màu trắng (58,0 mg, 0,164 mmol, hiệu suất 49,7%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,88 - 2,03 (m, 1 H), 2,12 - 2,28 (m, 1 H), 2,53 - 2,61 (m, 1 H), 2,86 (ddd, *J*=32,40, 11,80, 4,95 Hz, 1 H), 2,95 - 3,04 (m, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 5,26 (ddd, *J*=55,80, 6,05, 4,95 Hz, 1 H), 7,77 (dd, *J*=8,51, 1,37 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H), 8,10 (s, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 10,02 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{20}FN_5O$ *m/z* 354,1 (M+1).

Ví dụ 10

Điều chế (S)-N-(6-(1-(metyl-d_3)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)propanamit (971) được mô tả bên dưới trong sơ đồ 20.



Sơ đồ 20

Bước 1

Bổ sung trideuterio(iodo)metan (0,51 mL, 8,13 mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (LXIX) (1,435 g, 7,4 mmol) và Cs_2CO_3 (2,89 g, 8,87 mmol) trong DMF (15 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được cô và làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-(trideuteriometyl)pyrazol (LXX) (3,9 g,18,48 mmol, hiệu suất 249,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng được sử dụng cho bước tiếp theo không qua tinh chế. ESIMS được phát hiện cho $C_{10}H_{14}[^2H_3]BN_2O_2$ *m/z* 212. (M+1).

Bước 2

Bổ sung dung dịch nước chứa K_2CO_3 2 M (3,88 mL, 7,77 mmol) vào hỗn hợp chứa 6-bromo-3-clo-isoquinolin (XII) (0,5g, 2,06mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-(trideuteriometyl)pyrazol (LXX) (1,305 g, 6,19 mmol) và SPhos Pd G4 (81,9 mg, 0,100 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL). Khí N_2 được sục khí vào hỗn hợp trong 10 phút và sau đó hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C trong 0,5 giờ trong lò vi sóng. Lớp hữu cơ được tách cẩn thận, được hấp thụ trên silicagel và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (0→100% hexan/EtOAc) để thu được 3-clo-6-[1-(trideuteriometyl)pyrazol-4-yl]isoquinolin (LXXI) (400 mg, 1,62 mmol, hiệu suất

78,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ESIMS được phát hiện cho $C_{13}H_7[^2H_3]ClN_3$ *m/z* 246,9 (M+1).

Bước 3

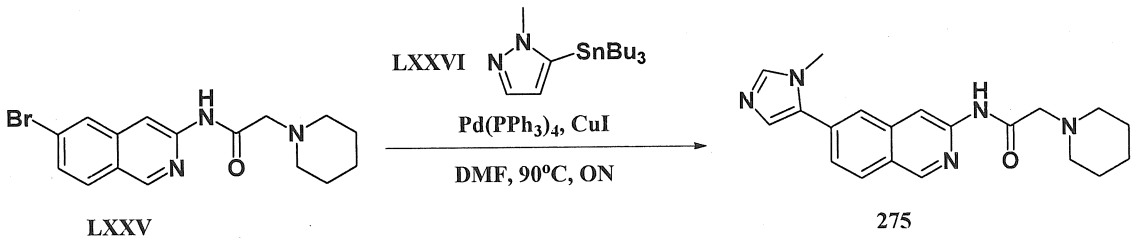
Hỗn hợp chứa (S)-2-aminopropanamit HCl (LXXII) (100 mg, 0,330 mmol), 1,4-dibromobutan (LXXIII) (1,9 mL, 16,06 mmol), K_2CO_3 (4,437 g, 32,11 mmol) và KI (266,5 mg, 1,61 mmol) trong MeCN (80 mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 40 giờ. Axit clohyđric 1 N (100 mL) và DCM (100 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Pha hữu cơ được tách ra và được loại bỏ. Pha nước được tạo bazơ bằng dung dịch NaOH và được chiết bằng $CHCl_3$ (3x80 ml). Lớp hữu cơ được kết hợp và làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được (2S)-2-pyrolidin-1-ylpropanamit (LXXIV) (1,10 g, 7,45 mmol, hiệu suất 46,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng được sử dụng cho bước tiếp theo không qua tinh chế. ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (3 H, d, *J*=6,86 Hz), 1,63 - 1,72 (4 H, m), 2,44 - 2,49 (4 H, m), 2,72 (1 H, q, *J*=6,68 Hz), 6,88 (1 H, br s), 7,07 (1 H, br s)ESIMS được phát hiện cho $C_7H_{14}N_2O$ *m/z* 143,1 (M+1).

Bước 4

Hỗn hợp chứa (2S)-2-pyrolidin-1-ylpropanamit (LXXIV) (420,1 mg, 2,95 mmol) BrettPhos Pd G3 (223,2 mg, 0,250 mmol), 3-clo-6-[1-(trideuteriometyl)pyrazol-4-yl]isoquinolin (LXXI) (200 mg, 0,810 mmol) và K_3PO_4 (1,045 g, 4,92 mmol) được đưa vào 1,4-dioxan (5 mL). Khí N_2 được sục khí vào hỗn hợp trong 10 phút và sau đó hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, rửa bằng EtOAc, phần lọc được cô và sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh, sau đó bằng TLC điều chế (50% $CHCl_3$/10% NH_3 7N trong MeOH) để thu được (2S)-2-pyrolidin-1-yl-N-[6-[1-(trideuteriometyl)pyrazol-4-yl]-3-isoquinolyl]propanamit (971) (150,0 mg, 0,426 mmol, hiệu suất 50,6%) dưới dạng chất rắn màu be. ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,30 (3 H, d, *J*=6,86 Hz), 1,75 (4 H, br s), 2,59 - 2,69 (4 H, m), 3,29 - 3,32 (1 H, m), 7,76 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,02 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,08 (2 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,03 (1 H, s), 9,91 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{20}[^2H_3]N_5O$ *m/z* 353,0 (M+1).

Ví dụ 11

Điều chế N-[6-(3-metylimidazol-4-yl)-3-isoquinolyl]-2-(1-piperidyl) axetamit (275) được mô tả bên dưới trong sơ đồ 21.



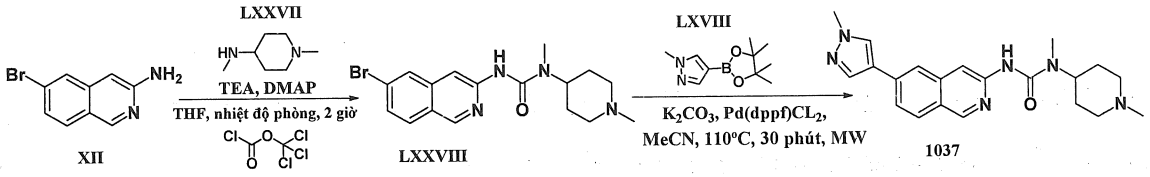
Sơ đồ 21

Bước 1

Hỗn hợp đã khuấy chứa N-(6-bromo-3-isoquinolyl)-2-(1-piperidyl)axetamit (LXXV) (100 mg, 0,29 mmol) tributyl-(3-metylimidazol-4-yl)stanan (LXXVI) (117,24 mg, 0,32 mmol) $Pd(PPh_3)_4$ (33,2 mg, 0,03 mmol) và đồng (I) iođua (5,47 mg, 0,03 mmol) trong DMF (2 mL) được sục khí N_2 trong 10 phút và sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô, được hấp thụ trên silicagel và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột nhanh sử dụng $CHCl_3$/10% NH_3 7N trong MeOH (0→40%). Các phần tinh khiết được cô, phần cặn được tạo huyền phù trong dietyl ete, được nghiền bằng sóng âm và phần rắn thu được được thu gom bằng cách lọc, và làm khô để thu được N-[6-(3-metylimidazol-4-yl)-3-isoquinolyl]-2-(1-piperidyl)axetamit (275) dưới dạng chất rắn màu trắng (53,0 mg, 0,152 mmol, hiệu suất 52,3%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,43 (br d, J=4,94 Hz, 2 H), 1,59 (quin, J=5,63 Hz, 4 H), 2,52 (br d, J=5,21 Hz, 4 H), 3,18 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 7,33 (br s, 1 H), 7,70 (dd, J=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 7,81 (br s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,11 (d, J=8,51 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 9,98 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5O$ m/z 350,2 (M+1).

Ví dụ 12

Điều chế 1-metyl-3-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)ure (1037) được mô tả bên dưới trong sơ đồ 22.



Sơ đồ 22

Bước 1

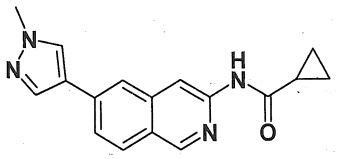
Bổ sung triclometyl carbonochloridat (0,11 mL, 0,900 mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa 6-bromoisoquinolin-3-amin (XII) (200 mg, 0,900 mmol), DMAP (11 mg, 0,090 mmol) và TEA (0,5 mL, 3,59 mmol) trong THF (40 ml) được và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. N,1-dimetylpiperidin-4-amin (LXXVII) (115 mg, 0,900 mmol) sau đó được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được cô và phần cặn được lấy vào DCM, rửa bằng nước, $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên khan Na_2SO_4, dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (0→10% $CHCl_3$/NH_3 7N trong MeOH) để thu được 3-(6-bromo-3-isoquinolyl)-1-metyl-1-(1-metyl-4-piperidyl)ure (LXXVIII) (98 mg, 0,260 mmol, hiệu suất 29,0%) dưới dạng chất rắn màu be. ESIMS được phát hiện cho $C_{17}H_{21}BrN_4O$ *m/z* 377,1 (^{79}BrM+H).

Bước 2

Bổ sung dung dịch nước chứa K_2CO_3 2 M (0,24 mL, 0,480 mmol) vào hỗn hợp chứa sản phẩm cộng Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (19,6 mg, 0,020 mmol), 1-(6-bromo-3-isoquinolyl)-3-(1-metyl-4-piperidyl)ure (LXXVIII) (87 mg, 0,240 mmol), và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol (LXVIII) (59,8 mg, 0,290 mmol) trong MeCN (5 mL). Khí N_2 được sục khí vào hỗn hợp trong 10 phút và sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 30 phút trong lò vi sóng. Lớp hữu cơ được tách cẩn thận, được hấp thụ trên silicagel và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột nhanh (0→10% NH_3 7N trong MeOH/$CHCl_3$). Các phần tinh khiết được kết hợp, được cô và phần cặn được nghiền thành bột từ DCM/hexan. Phần rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được 1-(1-metyl-4-piperidyl)-3-[6-(1-metylpyrazol-4-yl)-3-isoquinolyl]ure (1037) (35 mg, 0,096 mmol, hiệu suất 40,1%) dưới dạng chất rắn màu be. ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,52 (2 H, br d, *J*=10,15 Hz), 1,74 (2 H, qd, *J*=12,12, 3,70 Hz), 1,93 - 2,02 (2 H, m), 2,17 (3 H, s), 2,82

(2 H, br d, *J*=11,25 Hz), 2,88 (3 H, s), 3,90 (3 H, s), 4,09 (1 H, tt, *J*=12,01, 3,91 Hz), 7,65 - 7,72 (1 H, m), 7,93 - 7,99 (2 H, m), 8,06 (1 H, s), 8,15 (1 H, s), 8,33 (1 H, s), 8,76 (1 H, s), 8,97 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{26}N_6O$ *m/z* 379,2 (M+1).

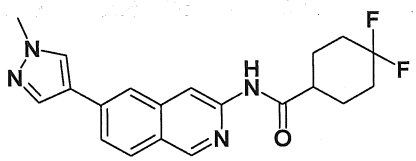
Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình được mô tả trong các ví dụ 1 đến 12 nêu trên.



1

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclopropancarboxamit 1.

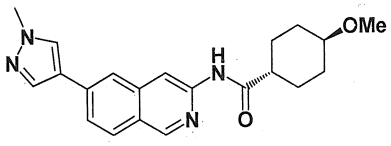
Chất rắn màu be (32,0 mg, 0,109 mmol, hiệu suất 31,9%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 0,77 - 0,90 (m, 4 H), 2,03 - 2,12 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 7,74 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 7,96 – 8,03 (m, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 10,83 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{17}H_{16}N_4O$ *m/z* 293,1 (M+1).



3

4,4-diflo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) xyclohexancarboxamit 3.

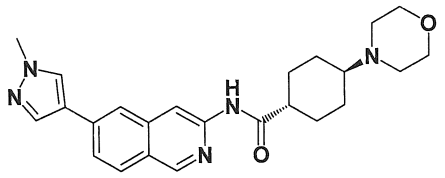
Chất rắn màu be (41,6 mg, 0,112 mmol, hiệu suất 56,2%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,66 - 1,90 (m, 4 H), 1,91 - 2,00 (m, 2 H), 2,06 - 2,18 (m, 2 H), 2,66 - 2,76 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 7,75 (dd, *J*=8,64, 1,51 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 10,57 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{20}F_2N_4O$ *m/z* 371,2 (M+1).



4

trans-4-metoxy-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) xyclohexan-1-carboxamit 4.

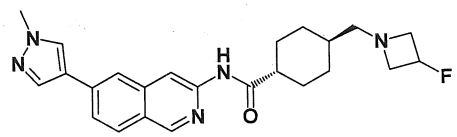
Chất rắn màu trắng (101 mg, 0,277 mmol, hiệu suất 62,2%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 - 1,17 (2 H, m), 1,43 - 1,56 (2 H, m), 1,84 - 1,95 (2 H, m), 2,03 - 2,11 (2 H, m), 2,51 - 2,57 (1 H, m), 3,12 (1 H, tt, *J*=10,67, 4,15 Hz), 3,25 (3 H, s), 3,90 (3 H, s), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,02 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 8,42 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 10,42 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{24}N_4O_2$ *m/z* 365,2 (M+1).



6

trans-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-morpholinoxyclohexan-1-carboxamit 6.

Chất rắn màu trắng (36 mg, 0,086 mmol, hiệu suất 30,0%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 - 1,30 (2 H, m), 1,41 - 1,56 (2 H, m), 1,91 (4 H, br t, *J*=11,11 Hz), 2,17 - 2,28 (1 H, m), 3,28 (4 H, br s), 3,50 - 3,60 (4 H, m), 3,90 (3 H, s), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,02 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,42 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 10,41 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{29}N_5O_2$ *m/z* 420,2 (M+1).

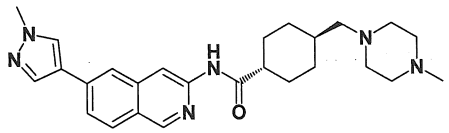


10

trans-4-((3-floazetidin-1-yl)metyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl) isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit 10.

Chất rắn màu trắng (42,0 mg, 0,100 mmol, hiệu suất 36,1%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (2 H, qd, *J*=12,67, 3,16 Hz), 1,20 - 1,33 (1 H, m), 1,37 - 1,51 (2 H, m), 1,51 - 1,61 (1 H, m), 1,75 - 1,90 (4 H, m), 2,29 (2 H, d, *J*=6,86 Hz), 2,96 - 3,08

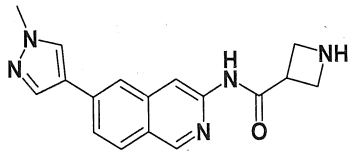
(2 H, m), 3,48 - 3,60 (2 H, m), 3,90 (3 H, s), 5,02 - 5,22 (1 H, m), 7,73 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,02 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 8,42 (1 H, s), 9,01 (1 H, s), 10,38 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{28}FN_5O$ *m/z* 422,0 (M+1).



14

trans-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)xyclohexan-1-carboxamit 14.

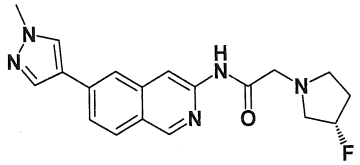
Chất rắn màu trắng (35,0 mg, 0,078 mmol, hiệu suất 28,4%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,82 - 0,95 (2 H, m), 1,40 - 1,54 (4 H, m), 1,79 - 1,91 (4 H, m), 2,08 (2 H, d, *J*=7,14 Hz), 2,14 (3 H, s), 2,23 - 2,41 (8 H, m), 3,90 (3 H, s), 7,73 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,02 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,01 (1 H, s), 10,37 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{26}H_{34}N_6O$ *m/z* 447,0 (M+1).



16

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit 16.

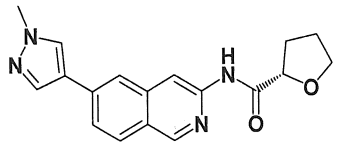
Chất rắn màu vàng (10,8 mg, 0,035 mmol, hiệu suất 62,4%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 3,50 (br s, 2 H), 3,76 (br s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 7,75 (dd, *J*=8,51, 1,37 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 10,45 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{17}H_{17}N_5O$ *m/z* 308,1 (M+1).



69

(S)-2-(3-Flopyrolidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl) isoquinolin-3-yl)axetamit 69.

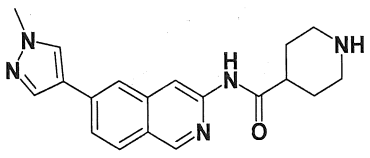
Chất rắn trắng nhạt (70,0 mg, 0,198 mmol, hiệu suất 41,0%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,87 - 2,04 (m, 1 H), 2,12 - 2,29 (m, 1 H), 2,55 - 2,62 (m, 1 H), 2,81 - 2,94 (m, 1 H), 2,96 - 3,06 (m, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 5,17 - 5,35 (m, 1 H), 7,77 (dd, *J*=8,64, 1,51 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H), 8,10 (d, *J*=0,82 Hz, 2 H), 8,36 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 10,02 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{20}FN_5O$ *m/z* 354,2 (M+1).



71

(S)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)tetrahydrofuran-2-carboxamit 71.

Chất rắn trắng nhạt (30,0 mg, 0,093 mmol, hiệu suất 59,8%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,83 - 1,96 (m, 2 H), 1,97 - 2,07 (m, 1 H), 2,19 - 2,30 (m, 1 H), 3,83 - 3,88 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,99 - 4,07 (m, 1 H), 4,53 (dd, *J*=8,23, 5,76 Hz, 1 H), 7,78 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,03 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,10 (s, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{18}H_{18}N_4O_2$ *m/z* 323,2 (M+1).

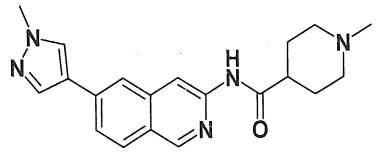


72

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 72.

Chất rắn màu trắng (75,0 mg, 0,224 mmol, hiệu suất 92,2%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,65 (qd, *J*=12,30, 3,70 Hz, 2 H), 1,81 (br d, *J*=10,70 Hz, 2 H), 2,64 (td, *J*=12,28, 2,33 Hz, 2 H), 2,71 (ddt, *J*=11,32, 7,62, 3,84, 3,84 Hz, 1 H), 3,12 (br

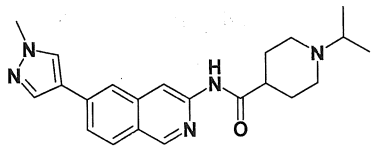
d, *J*=12,35 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,75 (dd, *J*=8,51, 1,37 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{21}N_5O$ *m/z* 336,1 (M+1).



73

1-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 73.

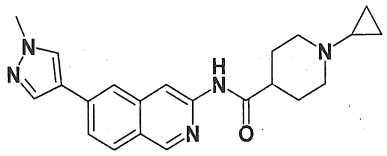
Chất rắn màu trắng (114,0 mg, 0,326 mmol, hiệu suất 42,1%). ^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 500 MHz) δ ppm 1,60 - 1,73 (m, 2 H), 1,73 - 1,80 (m, 2 H), 1,86 (td, *J*=11,66, 2,20 Hz, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,45 - 2,55 (m, 1 H), 2,81 (br d, *J*=11,53 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,74 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 10,46 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5O$ *m/z* 350,2 (M+1).



75

1-Isopropyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 75.

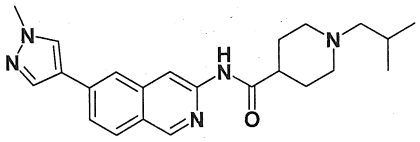
Chất rắn màu trắng nhạt (43,0 mg, 0,114 mmol, hiệu suất 40,22%). ^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 500 MHz) δ ppm 0,97 (d, *J*=6,31 Hz, 6 H), 1,63 (qd, *J*=11,98, 3,57 Hz, 2 H), 1,78 (br d, *J*=10,15 Hz, 2 H), 2,11 (br t, *J*=11,11 Hz, 2 H), 2,45 - 2,55 (m, 1 H), 2,62 - 2,73 (m, 1 H), 2,83 (br d, *J*=10,98 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,74 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,08 (d, *J*=0,82 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 10,44 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{27}N_5O$ *m/z* 378,3 (M+1).



76

1-xyclopropyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 76.

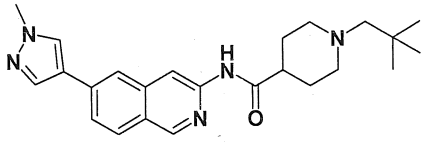
Chất rắn màu trắng (42,0 mg, 0,112 mmol, hiệu suất 24,6%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 0,25 - 0,33 (m, 2 H), 0,38 - 0,46 (m, 2 H), 1,53 - 1,65 (m, 3 H), 1,76 (br d, *J*=10,98 Hz, 2 H), 2,11 - 2,22 (m, 2 H), 2,51 - 2,60 (m, 1 H), 2,98 (br d, *J*=11,25 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,74 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 10,47 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{25}N_5O$ *m/z* 376,2 (M+1).



77

1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 77.

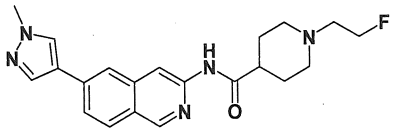
Chất rắn màu trắng (128,0 mg, 0,327 mmol, hiệu suất 60,3%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 0,85 (d, *J*=6,59 Hz, 6 H), 1,60 - 1,73 (m, 2 H), 1,73 - 1,80 (m, 3 H), 1,82 - 1,90 (m, 2 H), 2,01 (d, *J*=7,41 Hz, 2 H), 2,51 - 2,57 (m, 1 H), 2,86 (br d, *J*=11,53 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,74 (dd, *J*=8,51, 1,37 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 10,46 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{23}H_{29}N_5O$ *m/z* 392,2 (M+1).



78

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-neopentylpiperidin-4-carboxamit 78.

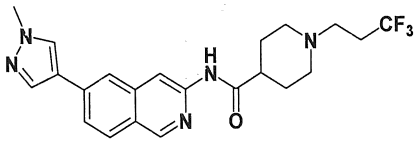
Chất rắn màu trắng (16,5 mg, 0,041 mmol, hiệu suất 13,7%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 0,85 (s, 9 H), 1,67 - 1,76 (m, 4 H), 2,04 (s, 2 H), 2,16 - 2,26 (m, 2 H), 2,81 (br d, *J*=11,25 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,74 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 10,45 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{31}N_5O$ *m/z* 406,3 (M+1).



81

1-(2-floetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit 81.

Chất rắn màu trắng (257,0 mg, 0,674 mmol, hiệu suất 62,1%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,68 (qd, *J*=12,12, 3,70 Hz, 2 H), 1,75 - 1,83 (m, 2 H), 2,03 (td, *J*=11,66, 2,20 Hz, 2 H), 2,51 - 2,56 (m, 1 H), 2,61 (dt, *J*=28,30, 4,90 Hz, 2 H), 2,91 - 2,99 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,53 (dt, *J*=47,75, 4,95 Hz, 2 H), 7,74 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 10,46 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{24}FN_5O$ *m/z* 382,2 (M+1).

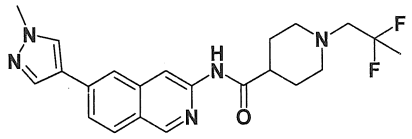


82

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl) piperidin-4-carboxamit 82.

Chất rắn màu trắng (137,0 mg, 0,318 mmol, hiệu suất 54,9%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,58 - 1,74 (m, 2 H), 1,79 (br d, *J*=10,70 Hz, 2 H), 1,92 - 2,02 (m, 2 H), 2,40 - 2,60 (m, 5 H), 2,93 (br d, *J*=11,25 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,74 (dd, *J*=8,51, 1,37 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,44

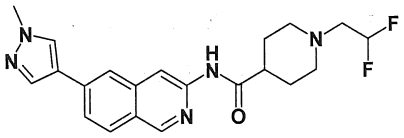
(s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 10,48 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{24}F_3N_5O$ *m/z* 432,2 (M+1).



83

1-(2,2-diflopropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit 83.

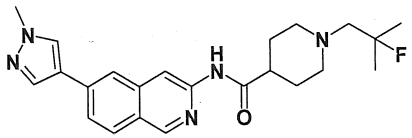
Chất rắn trắng nhạt (29,0 mg, 0,070 mmol, hiệu suất 23,5%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,62 (t, *J*=19,21 Hz, 3 H), 1,66 - 1,73 (m, 2 H), 1,73 - 1,81 (m, 2 H), 2,21 (td, *J*=11,66, 2,47 Hz, 2 H), 2,50 - 2,57 (m, 1 H), 2,70 (t, *J*=14,00 Hz, 2 H), 2,94 (br d, *J*=11,53 Hz, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 7,74 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,07 (d, *J*=0,82 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 10,48 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{25}F_2N_5O$ *m/z* 414,2 (M+1).



84

1-(2,2-Difloetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit 84.

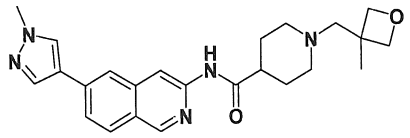
Chất rắn màu trắng (147,0 mg, 0,368 mmol, hiệu suất 7,71%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,68 (qd, *J*=12,12, 3,70 Hz, 2 H), 1,74 - 1,83 (m, 2 H), 2,14 - 2,23 (m, 2 H), 2,52 - 2,59 (m, 1 H), 2,72 (td, *J*=15,57, 4,25 Hz, 2 H), 2,96 (br d, *J*=11,53 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 6,13 (tt, *J*=55,75, 4,15 Hz, 1 H), 7,74 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 10,47 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{23}F_2N_5O$ *m/z* 400,2 (M+1).



85

1-(2-flo-2-metylpropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 85.

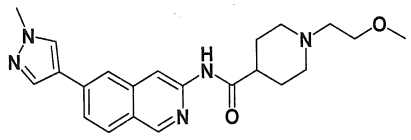
Chất rắn trắng nhạt (110,0 mg, 0,269 mmol, hiệu suất 47,4%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,31 (d, *J*=21,45 Hz, 6 H), 1,64 - 1,81 (m, 4 H), 2,10 (td, *J*=11,53, 2,74 Hz, 2 H), 2,45 (t, *J*=22,85 Hz, 2 H), 2,51 - 2,57 (m, 1 H), 2,95 (br d, *J*=11,53 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,74 (dd, *J*=8,51, 1,37 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 10,46 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{23}H_{28}FN_5O$ *m/z* 410,2 (M+1).



87

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((3-metyloxetan-3-yl) metyl)piperidin-4-carboxamit 87.

Chất rắn màu trắng (58,0 mg, 0,138 mmol, hiệu suất 57,8%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,31 (s, 3 H), 1,59 - 1,70 (m, 2 H), 1,71 - 1,79 (m, 2 H), 1,97 (td, *J*=11,53, 2,47 Hz, 2 H), 2,48 (s, 2 H), 2,51 - 2,57 (m, 1 H), 2,62 (br d, *J*=11,25 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,19 (d, *J*=5,49 Hz, 2 H), 4,36 (d, *J*=5,76 Hz, 2 H), 7,74 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 10,47 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{29}N_5O_2$ *m/z* 420,3 (M+1).

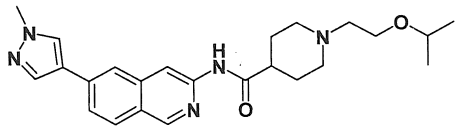


89

1-(2-metoxyetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit 89.

Chất rắn màu trắng (32,0 mg, 0,081 mmol, hiệu suất 28,7%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,59 - 1,71 (m, 2 H), 1,73 - 1,81 (m, 2 H), 1,92 - 2,04 (m, 2 H), 2,46 (t, *J*=5,90 Hz, 2 H), 2,51 - 2,58 (m, 1 H), 2,92 (br d, *J*=11,25 Hz, 2 H), 3,24 (s, 3

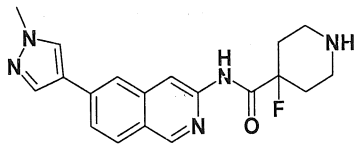
H), 3,43 (t, *J*=6,04 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,74 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,08 (d, *J*=0,82 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 10,46 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{27}N_5O_2$ *m/z* 394,2 (M+1).



90

1-(2-isopropoxyetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit 90.

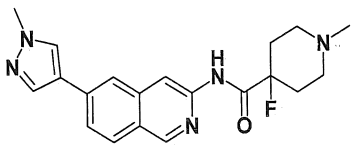
Chất rắn trắng nhạt (71,0 mg, 0,168 mmol, hiệu suất 56,5%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,08 (d, *J*=6,04 Hz, 7 H), 1,59 - 1,71 (m, 2 H), 1,73 - 1,82 (m, 2 H), 1,98 (td, *J*=11,60, 2,06 Hz, 2 H), 2,44 (t, *J*=6,17 Hz, 2 H), 2,51 - 2,58 (m, 1 H), 2,92 (br d, *J*=11,53 Hz, 2 H), 3,46 (t, *J*=6,31 Hz, 2 H), 3,53 (dt, *J*=12,14, 6,14 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 7,74 (dd, *J*=8,64, 1,51 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 10,45 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{31}N_5O_2$ *m/z* 422,2 (M+1).



91

4-flo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 91.

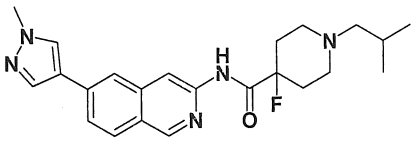
Chất rắn màu trắng (54,0 mg, 0,153 mmol). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,79 - 1,90 (m, 2 H), 1,93 - 2,12 (m, 2 H), 2,74 (td, *J*=12,28, 2,33 Hz, 2 H), 2,86 - 2,94 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,81 (dd, *J*=8,64, 1,51 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 9,78 (d, *J*=4,39 Hz, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{20}FN_5O$ *m/z* 354,2 (M+1).



92

4-flo-1-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit 92.

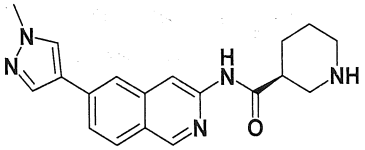
Chất rắn màu trắng (57,0 mg, 0,155 mmol, hiệu suất 68,5%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,89 - 2,01 (m, 2 H), 2,05 - 2,20 (m, 4 H), 2,22 (s, 3 H), 2,69 - 2,77 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 7,81 (dd, *J*=8,51, 1,37 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 9,87 (d, *J*=4,12 Hz, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{22}FN_5O$ *m/z* 368,2 (M+1).



96

4-flo-1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit 96.

Chất rắn màu trắng (37,0 mg, 0,090 mmol, hiệu suất 39,9%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,59 Hz, 6 H), 1,74 - 1,85 (m, 1 H), 1,91 - 2,01 (m, 2 H), 2,09 (d, *J*=7,41 Hz, 2 H), 2,11 - 2,21 (m, 4 H), 2,78 (br d, *J*=8,23 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,81 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 9,86 (d, *J*=4,39 Hz, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{23}H_{28}FN_5O$ *m/z* 410,2 (M+1).

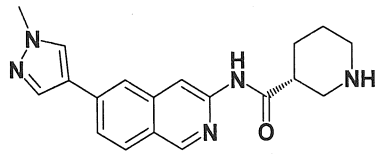


110

(S)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit 110.

Chất rắn màu trắng (37,7 mg, 0,112 mmol, hiệu suất 47,0%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,34 - 1,48 (m, 1 H), 1,55 - 1,64 (m, 1 H), 1,64 - 1,73 (m, 1 H), 1,81 - 1,92 (m, 1 H), 2,52 - 2,67 (m, 2 H), 2,71 - 2,85 (m, 2 H), 2,98 (dd, *J*=11,94, 3,16

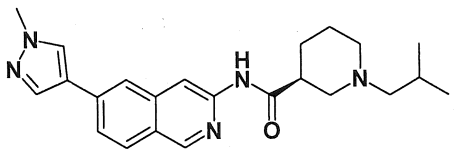
Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 7,74 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 10,75 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{21}N_5O$ *m/z* 336,1 (M+1).



111

(R)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit 111.

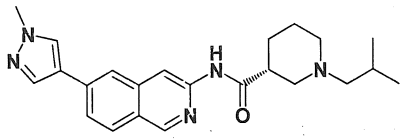
Chất rắn màu trắng (6,5 mg, 0,019 mmol, hiệu suất 44,8%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,33 - 1,49 (m, 1 H), 1,55 - 1,64 (m, 1 H), 1,64 - 1,74 (m, 1 H), 1,81 - 1,93 (m, 1 H), 2,52 - 2,66 (m, 2 H), 2,71 - 2,86 (m, 2 H), 2,98 (dd, *J*=11,80, 2,74 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 7,74 (dd, *J*=8,64, 1,51 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 10,75 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{21}N_5O$ *m/z* 336,2 (M+1).



112

(S)-1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit 112.

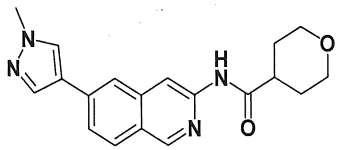
Chất rắn màu be (17,8 mg, 0,045 mmol, hiệu suất 4,7%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,59 Hz, 3 H), 0,90 (d, *J*=6,59 Hz, 3 H), 1,48 - 1,60 (m, 2 H), 1,64 - 1,73 (m, 1 H), 1,77 - 1,86 (m, 2 H), 2,07 (d, *J*=7,41 Hz, 2 H), 2,10 (br dd, *J*=4,25, 3,16 Hz, 1 H), 2,30 (br d, *J*=7,14 Hz, 1 H), 2,55 - 2,63 (m, 1 H), 2,76 (br d, *J*=7,68 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,74 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 10,68 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{23}H_{29}N_5O$ *m/z* 392,2 (M+1).



113

(R)-1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit 113.

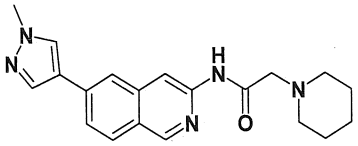
Chất rắn màu be (110 mg, 0,281 mmol, hiệu suất 26,8%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 0,88 (3 H, d, *J*=6,59 Hz), 0,90 (3 H, d, *J*=6,59 Hz), 1,49 - 1,59 (2 H, m), 1,68 (1 H, br dd, *J*=8,23, 3,29 Hz), 1,76 - 1,88 (2 H, m), 2,07 (2 H, d, *J*=7,41 Hz), 2,10 (1 H, br s), 2,30 (1 H, br d, *J*=6,59 Hz), 2,55 - 2,62 (1 H, m), 2,76 (2 H, br d, *J*=7,68 Hz), 3,90 (3 H, s), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 8,00 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,04 (1 H, s), 8,08 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,42 (1 H, s), 9,01 (1 H, s), 10,68 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{23}H_{29}N_5O$ *m/z* 392,2 (M+1).



114

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamit 114.

Chất rắn màu trắng (95,0 mg, 0,282 mmol, hiệu suất 63,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,62 - 1,80 (m, 4 H), 2,76 - 2,87 (m, 1 H), 3,32 - 3,38 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,91 - 3,95 (m, 2 H), 7,74 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 10,49 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{20}N_4O_2$ *m/z* 337,15 (M+1).

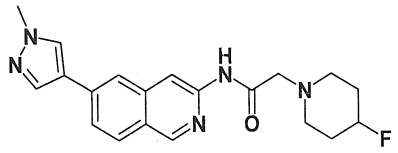


115

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl) axetamit

115.

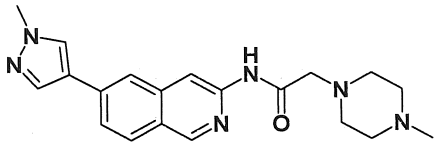
Chất rắn trắng nhạt (23,0 mg, 0,066 mmol, hiệu suất 16,5%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,43 (2 H, br d, J=4,39 Hz), 1,59 (4 H, quin, J=5,56 Hz), 2,52 (4 H, br s), 3,17 (2 H, s), 3,90 (3 H, s), 7,77 (1 H, dd, J=8,51, 1,37 Hz), 8,02 (1 H, d, J=8,51 Hz), 8,10 (2 H, s), 8,37 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 9,91 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5O$ m/z 350,2 (M+1).



116

2-(4-flopiperidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit 116.

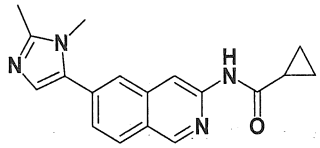
Chất rắn trắng nhạt (80,0 mg, 0,218 mmol, hiệu suất 44,3%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,73 - 1,86 (2 H, m), 1,87 - 2,01 (2 H, m), 2,54 (2 H, ddd, J=11,39, 7,41, 3,70 Hz), 2,67 - 2,76 (2 H, m), 3,24 (2 H, s), 4,66 - 4,83 (1 H, m), 7,77 (1 H, dd, J=8,51, 1,65 Hz), 8,02 (1 H, d, J=8,51 Hz), 8,10 (2 H, s), 8,36 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 9,98 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{22}FN_5O$ m/z 368,2 (M+1).



118

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)axetamit 118.

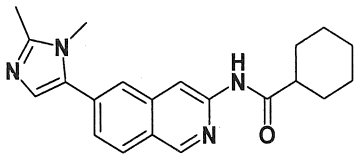
Chất rắn màu be (18,0 mg, 0,049 mmol, hiệu suất 59,8%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 2,19 (3 H, s), 2,33 - 2,46 (4 H, m), 2,58 (4 H, br s), 3,22 (2 H, s), 3,90 (3 H, s), 7,77 (1 H, dd, J=8,51, 1,65 Hz), 8,02 (1 H, d, J=8,51 Hz), 8,10 (2 H, s), 8,37 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 9,93 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{24}N_6O$ m/z 365,2 (M+1).



119

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl) xyclopropancarboxamit 119.

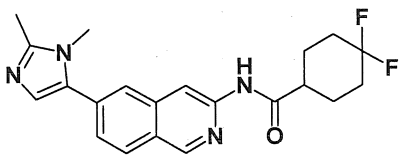
Chất rắn màu be (70,0 mg, 0,228 mmol, hiệu suất 28,9%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 0,78 - 0,91 (4 H, m), 2,02 - 2,13 (1 H, m), 2,39 (3 H, s), 3,65 (3 H, s), 7,11 (1 H, s), 7,59 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 7,88 (1 H, s), 8,07 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,49 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 10,89 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{18}H_{18}N_4O$ *m/z* 307,1 (M+1).



120

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl) xyclohexancarboxamit 120.

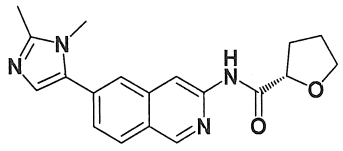
Chất rắn màu be (20,0 mg, 0,056 mmol, hiệu suất 18,7%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 - 1,34 (3 H, m), 1,44 (2 H, qd, *J*=12,21, 2,61 Hz), 1,66 (1 H, br d, *J*=11,53 Hz), 1,71 - 1,79 (2 H, m), 1,83 (2 H, br d, *J*=13,17 Hz), 2,39 (3 H, br s), 2,52 - 2,62 (1 H, m), 3,66 (3 H, s), 7,13 (1 H, br s), 7,58 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 7,89 (1 H, s), 8,07 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,51 (1 H, s), 9,11 (1 H, s), 10,43 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{24}N_4O$ *m/z* 349,0 (M+1).



121

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4,4-difloxyclohexancarboxamit 121.

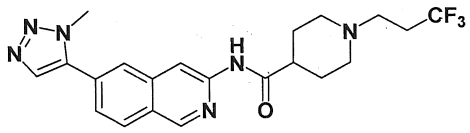
Chất rắn trắng nhạt (40,0 mg, 0,104 mmol, hiệu suất 38,4%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,66 - 1,76 (2 H, m), 1,77 - 1,91 (2 H, m), 1,92 - 2,01 (2 H, m), 2,08 - 2,21 (2 H, m), 2,39 (3 H, s), 2,71 (1 H, br t, *J*=10,43 Hz), 3,66 (3 H, s), 7,12 (1 H, br s), 7,61 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 7,91 (1 H, s), 8,08 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,51 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 10,63 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{22}F_2N_4O$ *m/z* 385,2 (M+1).



188

(S)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)tetrahydrofuran-2-carboxamit 188.

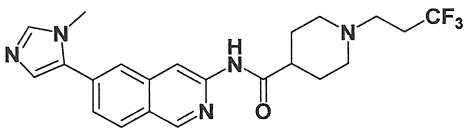
Chất rắn màu vàng nhạt (60,0 mg, 0,178 mmol, hiệu suất 57,3%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,83 - 1,95 (2 H, m), 1,97 - 2,07 (1 H, m), 2,19 - 2,30 (1 H, m), 2,39 (3 H, s), 3,67 (3 H, s), 3,82 - 3,91 (1 H, m), 3,98 - 4,07 (1 H, m), 4,54 (1 H, dd, *J*=8,23, 5,49 Hz), 7,13 (1 H, s), 7,64 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,96 (1 H, s), 8,11 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,50 (1 H, s), 9,14 (1 H, s), 9,85 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{20}N_4O_2$ *m/z* 337,1 (M+1).



248

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit 248.

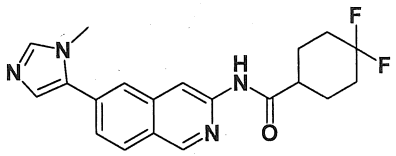
Chất rắn trắng nhạt (99,0 mg, 0,229 mmol, 50,3% hiệu suất). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,61 - 1,74 (m, 2 H), 1,80 (br d, *J*=10,70 Hz, 2 H), 1,97 (br t, *J*=11,11 Hz, 2 H), 2,40 - 2,61 (m, 5 H), 2,89 - 3,00 (m, 2 H), 4,20 (s, 3 H), 7,68 - 7,77 (m, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,17 - 8,21 (m, 2 H), 8,60 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 10,62 (br s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{23}F_3N_6O$ *m/z* 433,2 (M+1).



262

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl) piperidin-4-carboxamit 262.

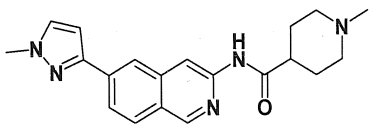
Chất rắn màu trắng (82,5 mg, 0,191 mmol, hiệu suất 82,4%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,68 (qd, *J*=12,17, 3,57 Hz, 2 H), 1,81 (br d, *J*=11,25 Hz, 2 H), 1,97 - 2,11 (m, 2 H), 2,50 (dt, *J*=3,64, 1,89 Hz, 2 H), 2,52 - 2,62 (m, 3 H), 2,97 (br d, *J*=10,43 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 7,30 (d, *J*=0,82 Hz, 1 H), 7,67 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,08 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 10,55 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{24}F_3N_5O$ *m/z* 432,2 (M+1).



263

4,4-diflo-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl) xyclohexancarboxamit 263.

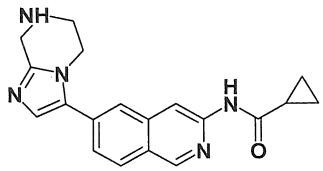
Chất rắn màu trắng (60,0 mg, 0,162 mmol, hiệu suất 46,0%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,63 - 1,76 (m, 2 H), 1,76 - 1,91 (m, 2 H), 1,95 (br d, *J*=12,90 Hz, 2 H), 2,06 - 2,20 (m, 2 H), 2,71 (br t, *J*=10,84 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 7,30 (d, *J*=0,82 Hz, 1 H), 7,67 (dd, *J*=8,37, 1,78 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,01 (d, *J*=0,82 Hz, 1 H), 8,09 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 10,64 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{20}F_2N_4O$ *m/z* 371,2 (M+1).



264

1-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 264.

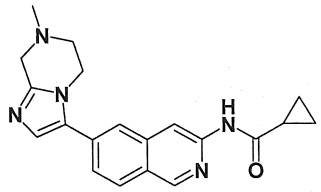
Chất rắn màu trắng (36,5 mg, 0,104 mmol, hiệu suất 48,5%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,60 - 1,72 (m, 2 H), 1,74 - 1,80 (m, 2 H), 1,86 (td, *J*=11,60, 2,06 Hz, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,45 - 2,56 (m, 1 H), 2,81 (br d, *J*=11,25 Hz, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 6,93 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H), 7,95 - 8,01 (m, 1 H), 8,01 - 8,08 (m, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 10,49 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5O$ *m/z* 350,2 (M+1).



265

N-(6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl) xyclopropancarboxamit 265.

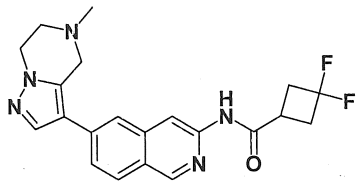
Chất rắn trắng nhạt (168,0 mg, 0,504 mmol, hiệu suất 87,3%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 0,78 - 0,90 (m, 4 H), 2,03 - 2,13 (m, 1 H), 2,77 (br s, 1 H), 3,07 (t, *J*=5,35 Hz, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 4,10 (t, *J*=5,35 Hz, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 7,65 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,06 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{19}N_5O$ *m/z* 334,1 (M+1).



266

N-(6-(7-metyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)xyclopropancarboxamit 266.

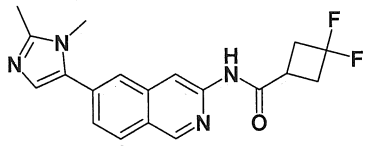
Chất rắn màu trắng (75,0 mg, 0,216 mmol, hiệu suất 69,9%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 0,77 - 0,90 (m, 4 H), 2,01 - 2,13 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 2,80 (t, *J*=5,35 Hz, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 4,21 (t, *J*=5,35 Hz, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,66 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,06 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{21}N_5O$ *m/z* 348,2 (M+1).



267

3,3-diflo-N-(6-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl) isoquinolin-3-yl)xyclobutancarboxamit 267.

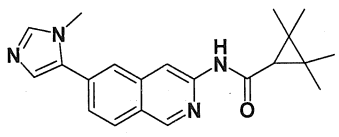
Chất rắn màu be (65,0 mg, 0,164 mmol, hiệu suất 28,5%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 2,55 (br s, 2 H), 2,75 - 2,88 (m, 4 H), 2,93 - 3,10 (m, 1 H), 3,94 - 4,10 (m, 1 H), 4,21 (br s, 2 H), 7,66 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,05 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 10,76 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{21}F_2N_5O$ *m/z* 398,2 (M+1).



268

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3,3-difloxyclobutancarboxamit 268.

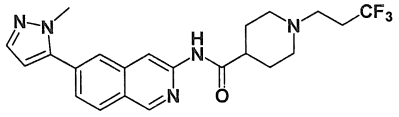
Chất rắn màu trắng (67,0 mg, 0,188 mmol, hiệu suất 49,3%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 2,39 (s, 3 H), 2,76 - 2,92 (m, 4 H), 3,27 - 3,36 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 7,12 (s, 1 H), 7,62 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,09 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 10,80 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{18}F_2N_4O$ *m/z* 357,1 (M+1).



269

2,2,3,3-tetrametyl-N-[6-(3-metylimidazol-4-yl)-3-isoquinolyl] xyclopropancarboxamit 269.

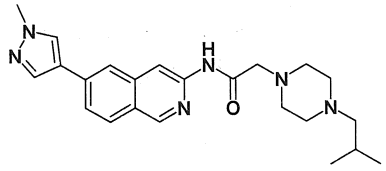
Chất rắn màu vàng nhạt (132,0 mg, 0,379 mmol, hiệu suất 65,3%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,19 (s, 6 H), 1,28 (s, 6 H), 1,63 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 7,26 - 7,40 (m, 1 H), 7,64 (dd, *J*=8,51, 1,37 Hz, 1 H), 7,75 - 7,87 (m, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,06 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 10,51 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{24}N_4O$ *m/z* 349,2 (M+1).



270

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl) piperidin-4-carboxamit 270.

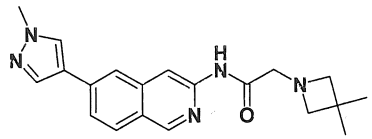
Chất rắn trắng nhạt (45,0 mg, 0,104 mmol, hiệu suất 44,9%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,61 - 1,75 (m, 2 H), 1,75 - 1,86 (m, 2 H), 1,98 (br d, *J*=1,92 Hz, 2 H), 2,42 - 2,63 (m, 5 H), 2,95 (br d, *J*=1,10 Hz, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 6,60 (d, *J*=1,92 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=1,92 Hz, 1 H), 7,66 (dd, *J*=8,37, 1,51 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,14 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 10,60 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{24}F_3N_5O$ *m/z* 432,2 (M+1).



272

2-(4-isobutylpiperazin-1-yl)-N-[6-(1-metylpyrazol-4-yl)-3-isoquinolyl] axetamit 272.

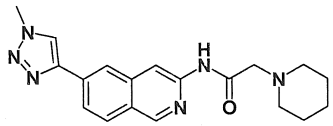
Chất rắn trắng nhạt (39,0 mg, 0,096 mmol, hiệu suất 29,1%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 0,85 (d, *J*=6,59 Hz, 6 H), 1,76 (dquin, *J*=13,64, 6,81, 6,81, 6,81, 6,81 Hz, 1 H), 2,06 (d, *J*=7,41 Hz, 2 H), 2,41 (br s, 4 H), 2,58 (br s, 4 H), 3,22 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,77 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,10 (s, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 9,92 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{23}H_{30}N_6O$ *m/z* 407,2 (M+1).



273

2-(3,3-dimetylazetidin-1-yl)-N-[6-(1-metylpyrazol-4-yl)-3-isoquinolyl] axetamit 273.

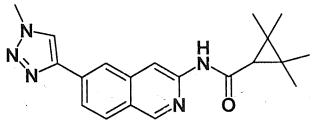
Chất rắn trắng nhạt (51,0 mg, 0,146 mmol, hiệu suất 44,2%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 1,23 (s, 6 H), 3,10 (s, 4 H), 3,31 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,77 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,10 (s, 2 H), 8,36 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 9,88 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5O$ *m/z* 350,2 (M+1).



276

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl) axetamit 276.

Chất rắn màu trắng (61,0 mg, 0,174 mmol, hiệu suất 51,2%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,44 (br d, *J*=5,21 Hz, 2 H), 1,59 (quin, *J*=5,56 Hz, 4 H), 2,53 (br s, 4 H), 3,18 (s, 2 H), 4,14 (s, 3 H), 8,04 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,13 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 9,97 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{22}N_6O$ *m/z* 351,2 (M+1).

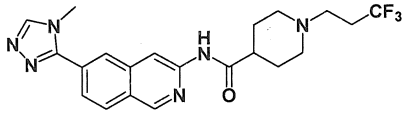


277

2,2,3,3-tetrametyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) xyclopropan-1-carboxamit 277.

Chất rắn màu trắng (6,0 mg, 0,017 mmol, hiệu suất 6,0%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (s, 6 H), 1,29 (s, 6 H), 1,63 (s, 1 H), 4,14 (s, 3 H), 7,99 (dd, *J*=8,51, 1,37 Hz, 1 H), 8,09 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,69 (s, 1

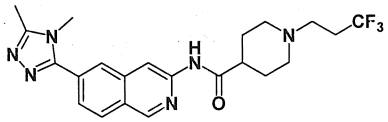
H), 9,09 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5O$ *m/z* 350,2 (M+1).



278

N-(6-(4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit 278.

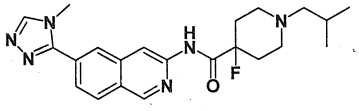
Chất rắn trắng nhạt (30,0 mg, 0,069 mmol, hiệu suất 30,2%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,60 - 1,74 (m, 2 H), 1,80 (br d, *J*=10,70 Hz, 2 H), 1,92 - 2,03 (m, 2 H), 2,40 - 2,49 (m, 2 H), 2,51 - 2,62 (m, 3 H), 2,94 (br d, *J*=11,25 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 7,90 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,19 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 10,63 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{23}F_3N_6O$ *m/z* 433,2 (M+1).



279

N-(6-(4,5-dimetyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit 279.

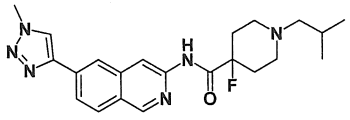
Chất rắn màu hồng nhạt (53,0 mg, 0,119 mmol, hiệu suất 51,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,62 - 1,73 (m, 2 H), 1,80 (br d, *J*=11,53 Hz, 2 H), 1,92 - 2,04 (m, 2 H), 2,40 - 2,49 (m, 5 H), 2,51 - 2,61 (m, 3 H), 2,94 (br d, *J*=10,98 Hz, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 7,82 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,14 - 8,22 (m, 2 H), 8,62 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 10,63 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{25}F_3N_6O$ *m/z* 447,2 (M+1).



280

4-flo-1-isobutyl-N-(6-(4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit 280.

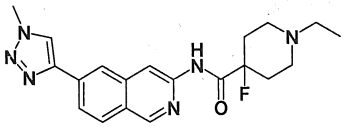
Chất rắn màu trắng (38,0 mg, 0,093 mmol, hiệu suất 25,2%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, J=6,59 Hz, 6 H), 1,79 (dquin, J=13,46, 6,79, 6,79, 6,79, 6,79 Hz, 1 H), 1,92 - 2,02 (m, 2 H), 2,09 (d, J=7,41 Hz, 3 H), 2,12 - 2,21 (m, 3 H), 2,74 - 2,83 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 7,97 (dd, J=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,24 (d, J=8,51 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 10,06 (d, J=3,84 Hz, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{27}FN_6O$ m/z 411,2 (M+1).



281

4-flo-1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit 281.

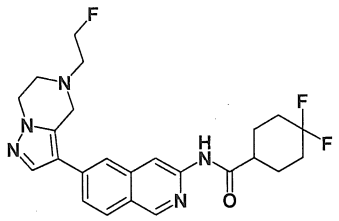
Chất rắn trắng nhạt (31,0 mg, 0,076 mmol, hiệu suất 20,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, J=6,59 Hz, 6 H), 1,79 (dquin, J=13,52, 6,71, 6,71, 6,71, 6,71 Hz, 1 H), 1,91 - 2,01 (m, 2 H), 2,06 - 2,22 (m, 6 H), 2,78 (br d, J=7,96 Hz, 2 H), 4,15 (s, 3 H), 8,07 (dd, J=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,16 (d, J=8,78 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 9,95 (d, J=4,12 Hz, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{27}FN_6O$ m/z 411,2 (M+1).



282

1-etyl-4-flo-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit 282.

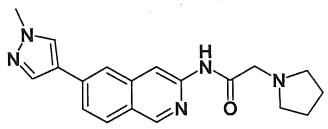
Chất rắn màu be (6,0 mg, 0,016 mmol, hiệu suất 5,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (t, J=7,14 Hz, 3 H), 1,93 - 2,02 (m, 2 H), 2,05 - 2,13 (m, 1 H), 2,13 - 2,20 (m, 3 H), 2,39 (q, J=7,14 Hz, 2 H), 2,80 - 2,88 (m, 2 H), 4,15 (s, 3 H), 8,03 - 8,10 (m, 1 H), 8,16 (d, J=8,51 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 9,94 (d, J=4,12 Hz, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}FN_6O$ m/z 383,2 (M+1).



283

4,4-diflo-N-(6-(5-(2-floetyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a] pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit 283.

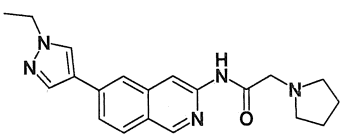
Chất rắn màu be (7,7 mg, 0,017 mmol, hiệu suất 12,4%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,66 - 1,77 (m, 2 H), 1,77 - 1,91 (m, 2 H), 1,92 - 2,01 (m, 2 H), 2,08 - 2,19 (m, 2 H), 2,67 - 2,76 (m, 1 H), 2,96 (t, *J*=4,80 Hz, 1 H), 3,01 (t, *J*=4,80 Hz, 1 H), 3,07 (t, *J*=5,35 Hz, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 4,18 (t, *J*=5,35 Hz, 2 H), 4,66 (dt, *J*=47,85, 4,95 Hz, 2 H), 7,64 (dd, *J*=8,51, 1,37 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,03 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 10,58 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{26}F_3N_5O$ *m/z* 458,2 (M+1).



284

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl) axetamit 284.

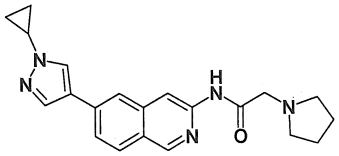
Bột nhão dính màu trắng (53,0 mg, 0,150 mmol, hiệu suất 45,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,78 (dt, *J*=6,52, 3,19 Hz, 4 H), 2,66 (br t, *J*=5,90 Hz, 4 H), 3,35 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,77 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,10 (s, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 9,92 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{21}N_5O$ *m/z* 336,2 (M+1).



285

N-(6-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl) axetamit 285.

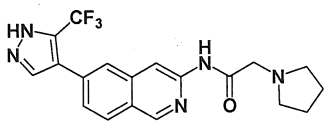
Bột nhão màu hồng đậm (42,0 mg, 0,114 mmol, hiệu suất 63,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,44 (t, *J*=7,27 Hz, 3 H), 1,78 (dt, *J*=6,66, 3,12 Hz, 4 H), 2,62 - 2,69 (m, 4 H), 3,35 (s, 2 H), 4,18 (q, *J*=7,41 Hz, 2 H), 7,78 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,09 - 8,14 (m, 2 H), 8,43 (s, 2 H), 9,03 (s, 1 H), 9,92 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5O$ *m/z* 350,2 (M+1).



286

N-(6-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl) axetamit 286.

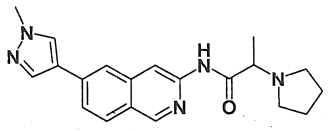
Bột nhão màu trắng (68,0 mg, 0,179 mmol, hiệu suất 59,7%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 - 1,05 (m, 2 H), 1,08 - 1,13 (m, 2 H), 1,78 (dt, *J*=6,86, 3,16 Hz, 4 H), 2,62 - 2,69 (m, 4 H), 3,35 (s, 2 H), 3,78 (tt, *J*=7,34, 3,77 Hz, 1 H), 7,79 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,01 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H), 8,08 - 8,15 (m, 2 H), 8,43 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 9,92 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{23}N_5O$ *m/z* 362,2 (M+1).



287

2-(pyrolidin-1-yl)-N-(6-(5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit 287.

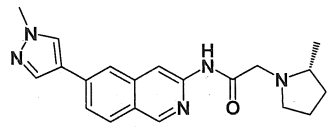
Chất rắn màu trắng (83,0 mg, 0,203 mmol, hiệu suất 45,1%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,78 (dt, *J*=6,72, 3,22 Hz, 4 H), 2,61 - 2,70 (m, 4 H), 3,36 (s, 2 H), 7,60 (dd, *J*=8,37, 1,24 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,12 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 10,01 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{18}F_3N_5O$ *m/z* 390,1 (M+1).



288

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl) propanamit 288.

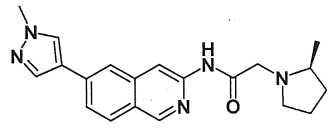
Chất rắn màu trắng (58,8 mg, 0,158 mmol, hiệu suất 50,9%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,30 (d, J=6,86 Hz, 3 H), 1,74 (br s, 4 H), 2,57 - 2,69 (m, 4 H), 3,28 (q, J=6,95 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 7,76 (dd, J=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,02 (d, J=8,51 Hz, 1 H), 8,06 - 8,12 (m, 2 H), 8,36 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 9,95 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5O$ *m/z* 350,1 (M+1).



289

(*R*)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-metylpyrolidin-1-yl)axetamit 289.

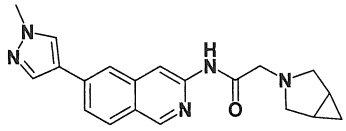
Bột nhão màu trắng (79,5 mg, 0,216 mmol, hiệu suất 65,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,09 (d, J=6,04 Hz, 3 H), 1,42 (dddd, J=12,25, 10,33, 8,30, 6,45 Hz, 1 H), 1,66 - 1,83 (m, 2 H), 1,91 - 2,02 (m, 1 H), 2,40 (q, J=8,78 Hz, 1 H), 2,56 - 2,66 (m, 1 H), 3,12 (d, J=16,19 Hz, 1 H), 3,14 - 3,19 (m, 1 H), 3,54 (d, J=16,47 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 7,77 (dd, J=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,02 (d, J=8,51 Hz, 1 H), 8,07 - 8,14 (m, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 9,89 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5O$ *m/z* 350,2 (M+1).



290

(*S*)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-metylpyrolidin-1-yl)axetamit 290.

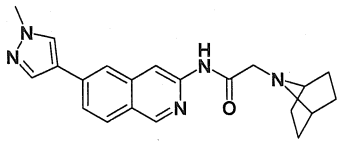
Chất rắn màu trắng (77,0 mg, 0,209 mmol, hiệu suất 66,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,09 (d, *J*=6,04 Hz, 3 H), 1,42 (dddd, *J*=12,32, 10,39, 8,30, 6,31 Hz, 1 H), 1,66 - 1,84 (m, 2 H), 1,91 - 2,01 (m, 1 H), 2,40 (q, *J*=8,78 Hz, 1 H), 2,57 - 2,66 (m, 1 H), 3,12 (d, *J*=16,47 Hz, 1 H), 3,14 - 3,19 (m, 1 H), 3,54 (d, *J*=16,19 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 7,77 (dd, *J*=8,51, 1,37 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,08 - 8,13 (m, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 9,88 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5O$ *m/z* 350,2 (M+1).



291

2-(3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl) isoquinolin-3-yl)axetamit 291.

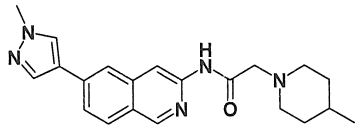
Chất rắn màu trắng (72,0 mg, 0,207 mmol, hiệu suất 62,8%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,44 (td, *J*=7,55, 4,12 Hz, 1 H), 0,70 (q, *J*=3,84 Hz, 1 H), 1,40 - 1,48 (m, 2 H), 2,57 (br d, *J*=8,23 Hz, 2 H), 3,04 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H), 3,33 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,77 (dd, *J*=8,51, 1,37 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,09 (s, 2 H), 8,36 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 9,77 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{21}N_5O$ *m/z* 348,2 (M+1).



292

2-(7-azabixyclo[2,2,1]heptan-7-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl) isoquinolin-3-yl)axetamit 292.

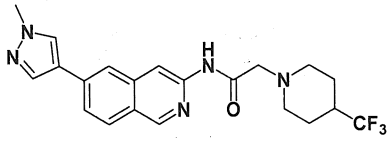
Chất rắn màu be (64,0 mg, 0,177 mmol, hiệu suất 53,7%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,34 (br d, *J*=6,86 Hz, 4 H), 1,74 (br d, *J*=6,59 Hz, 4 H), 3,19 (s, 2 H), 3,34 - 3,39 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,74 - 7,83 (m, 1 H), 8,02 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H), 8,08 - 8,14 (m, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 10,08 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{23}N_5O$ *m/z* 362,2 (M+1).



293

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperidin-1-yl)axetamit 293.

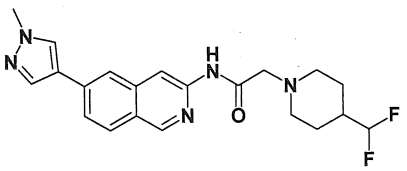
Chất rắn màu trắng (56,0 mg, 0,146 mmol, hiệu suất 44,4%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,93 (d, J=6,59 Hz, 3 H), 1,18 - 1,29 (m, 2 H), 1,32 - 1,43 (m, 1 H), 1,64 (br d, J=11,25 Hz, 2 H), 2,20 (td, J=11,53, 1,92 Hz, 2 H), 2,87 (br d, J=11,53 Hz, 2 H), 3,18 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,77 (dd, J=8,51, 1,37 Hz, 1 H), 8,02 (d, J=8,51 Hz, 1 H), 8,10 (s, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 9,90 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{25}N_5O$ m/z 364,2 (M+1).



294

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-(triflometyl) piperidin-1-yl)axetamit 294.

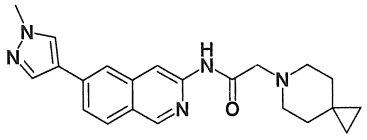
Chất rắn trắng nhạt (92,0 mg, 0,209 mmol, hiệu suất 63,4%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,56 (qd, J=12,44, 3,84 Hz, 2 H), 1,83 (br d, J=12,62 Hz, 2 H), 2,28 (td, J=11,94, 1,92 Hz, 2 H), 2,30 - 2,39 (m, 1 H), 3,00 (br d, J=11,53 Hz, 2 H), 3,25 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,77 (dd, J=8,64, 1,51 Hz, 1 H), 8,02 (d, J=8,51 Hz, 1 H), 8,10 (s, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 9,98 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{22}F_3N_5O$ m/z 418,2 (M+1).



295

2-(4-(diflometyl)piperidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl) isoquinolin-3-yl)axetamit 295.

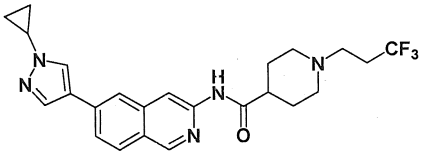
Chất rắn màu be (70,0 mg, 0,167 mmol, hiệu suất 62,4%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,47 (qd, *J*=12,44, 3,84 Hz, 2 H), 1,71 (br d, *J*=12,35 Hz, 2 H), 1,75 - 1,90 (m, 1 H), 2,23 (td, *J*=11,80, 1,92 Hz, 2 H), 2,97 (br d, *J*=11,53 Hz, 2 H), 3,23 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 5,95 (td, *J*=56,90, 4,40 Hz, 1 H), 7,77 (dd, *J*=8,51, 1,37 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,10 (s, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 9,93 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{23}F_2N_5O$ *m/z* 400,2 (M+1).



296

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(6-azaspiro[2,5]octan-6-yl)axetamit 296.

Chất rắn trắng nhạt (60,0 mg, 0,152 mmol, hiệu suất 56,9%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,29 (s, 4 H), 1,42 (br s, 4 H), 2,56 - 2,64 (m, 4 H), 3,24 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,77 (dd, *J*=8,64, 1,51 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,08 - 8,14 (m, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 9,96 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{25}N_5O$ *m/z* 376,2 (M+1).

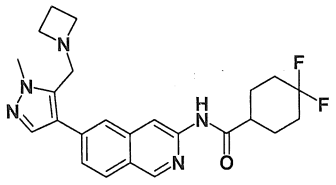


297

N-(6-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit 297.

Chất rắn trắng nhạt (21,0 mg, 0,046 mmol, hiệu suất 24,7%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,97 - 1,06 (m, 2 H), 1,08 - 1,14 (m, 2 H), 1,60 - 1,73 (m, 2 H), 1,79 (br d, *J*=10,43 Hz, 2 H), 1,92 - 2,02 (m, 2 H), 2,40 - 2,60 (m, 5 H), 2,93 (br d, *J*=11,25 Hz, 2 H), 3,78 (tt, *J*=7,44, 3,81 Hz, 1 H), 7,76 (dd, *J*=8,51, 1,37 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J*=8,51

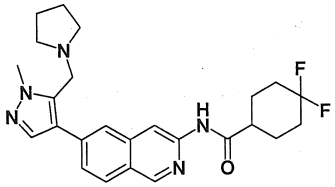
Hz, 1 H), 8,04 - 8,11 (m, 2 H), 8,45 (d, *J*=9,06 Hz, 2 H), 9,02 (s, 1 H), 10,47 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{26}F_3N_5O$ *m/z* 458,2 (M+1).



298

N-(6-(5-(azetidin-1-ylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4,4-difloxyclohexan-1-carboxamit 298.

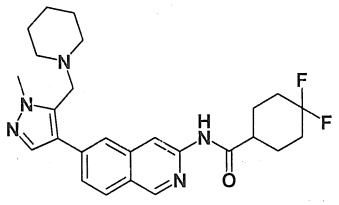
Chất rắn màu be (4,4 mg, 0,010 mmol, hiệu suất 3,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,67 - 2,02 (m, 8 H), 2,07 - 2,19 (m, 2 H), 2,67 - 2,77 (m, 1 H), 3,11 (t, *J*=6,86 Hz, 4 H), 3,77 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 7,67 (dd, *J*=8,51, 1,37 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,05 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 10,60 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{27}F_2N_5O$ *m/z* 440,2 (M+1).



299

4,4-diflo-N-(6-(1-metyl-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl) isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit 299.

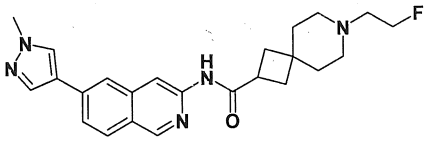
Chất rắn màu be (26,4 mg, 0,058 mmol, hiệu suất 23,2%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,67 (br s, 4 H), 1,69 - 1,91 (m, 4 H), 1,95 (br d, *J*=12,90 Hz, 2 H), 2,06 - 2,18 (m, 2 H), 2,44 (br s, 4 H), 2,71 (br t, *J*=10,84 Hz, 1 H), 3,83 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 7,68 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,03 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 10,59 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{25}H_{29}F_2N_5O$ *m/z* 454,2 (M+1).



300

4,4-diflo-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl) isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit 300.

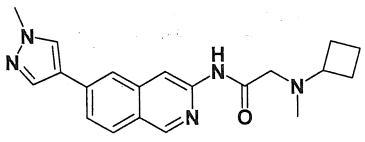
Chất rắn màu trắng (10,6 mg, 0,023 mmol, hiệu suất 18,1%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,38 (br d, *J*=4,12 Hz, 2 H), 1,44 - 1,53 (m, 4 H), 1,66 - 1,90 (m, 4 H), 1,92 - 2,01 (m, 2 H), 2,06 - 2,18 (m, 2 H), 2,36 (br d, *J*=1,65 Hz, 4 H), 2,65 - 2,76 (m, 1 H), 3,65 (s, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 7,70 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,98 - 8,07 (m, 2 H), 8,45 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 10,58 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{26}H_{31}F_2N_5O$ *m/z* 468,2 (M+1).



301

7-(2-floetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-7-azaspiro[3,5]nonan-2-carboxamit 301.

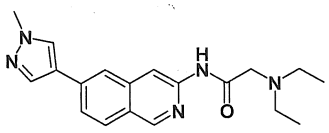
Chất rắn màu be (50,0 mg, 0,119 mmol, hiệu suất 18,1%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,53 (br t, *J*=5,35 Hz, 2 H), 1,59 (br t, *J*=5,35 Hz, 2 H), 1,97 (d, *J*=8,51 Hz, 4 H), 2,30 (br s, 2 H), 2,33 - 2,44 (m, 2 H), 2,55 (dt, *J*=28,30, 5,20 Hz, 2 H), 3,33 - 3,42 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 4,50 (dt, *J*=48,10, 5,25 Hz, 2 H), 7,74 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 10,34 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{28}FN_5O$ *m/z* 422,2 (M+1).



302

2-(xyclobutyl(metyl)amino)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit 302.

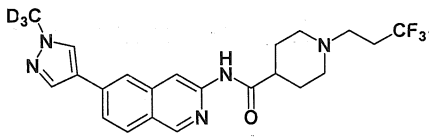
Chất rắn trắng nhạt (69,0 mg, 0,198 mmol, hiệu suất 59,8%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,53 - 1,69 (m, 2 H), 1,81 - 1,92 (m, 2 H), 1,97 - 2,07 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 3,03 - 3,10 (m, 1 H), 3,11 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,77 (dd, *J*=8,51, 1,37 Hz, 1 H), 8,03 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,08 - 8,14 (m, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 9,91 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5O$ *m/z* 350,2 (M+1).



303

2-(dietylamino)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) axetamit 303.

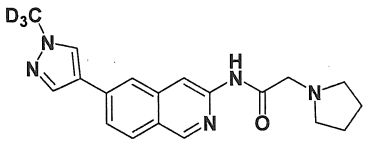
Bột nhão màu trắng (74,0 mg, 0,219 mmol, hiệu suất 66,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (t, *J*=7,14 Hz, 6 H), 2,65 (q, *J*=7,14 Hz, 4 H), 3,24 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,77 (dd, *J*=8,51, 1,37 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,08 - 8,14 (m, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 9,93 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{23}N_5O$ *m/z* 338,2 (M+1).



304

N-(6-(1-(metyl-*d3*)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit 304.

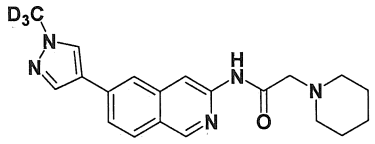
Chất rắn trắng nhạt (54,0 mg, 0,124 mmol, hiệu suất 44,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,60 - 1,72 (m, 2 H), 1,79 (br d, *J*=10,15 Hz, 2 H), 1,91 - 2,02 (m, 2 H), 2,39 - 2,60 (m, 5 H), 2,93 (br d, *J*=11,25 Hz, 2 H), 7,74 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 10,47 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{21}D_3F_3N_5O$ *m/z* 435,2 (M+1).



305

N-(6-(1-(metyl-*d3*)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl) axetamit 305.

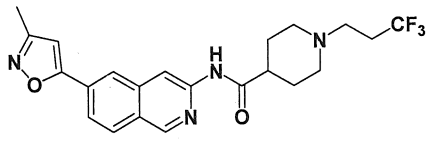
Bột nhão màu trắng (80,0 mg, 0,236 mmol, hiệu suất 71,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,78 (dt, *J*=6,59, 3,29 Hz, 4 H), 2,62 - 2,70 (m, 4 H), 3,35 (s, 2 H), 7,77 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,10 (s, 2 H), 8,36 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 9,92 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{18}D_3N_5O$ *m/z* 339,2 (M+1).



306

N-(6-(1-(metyl-*d3*)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl) axetamit 306.

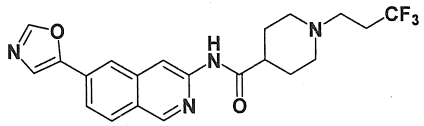
Chất rắn màu be (82,0 mg, 0,233 mmol, hiệu suất 70,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,43 (br d, *J*=4,94 Hz, 2 H), 1,59 (quin, *J*=5,56 Hz, 4 H), 2,52 (br d, *J*=1,92 Hz, 4 H), 3,17 (s, 2 H), 7,77 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H), 8,10 (s, 2 H), 8,36 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 9,91 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{20}D_3N_5O$ *m/z* 353,2 (M+1).



307

N-(6-(3-metylisoxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl) piperidin-4-carboxamit 307.

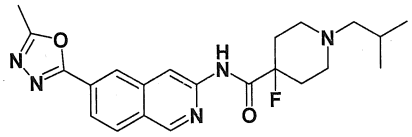
Chất rắn màu trắng (3,0 mg, 0,007 mmol, hiệu suất 2,4%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,61 - 1,73 (m, 2 H), 1,80 (br d, J=10,43 Hz, 2 H), 1,92 - 2,02 (m, 2 H), 2,41 - 2,61 (m, 5 H), 2,51 (s, 3 H), 2,93 (br d, J=11,25 Hz, 2 H), 7,68 (dd, J=8,37, 1,51 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,11 (d, J=8,51 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 10,56 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{23}F_3N_4O_2$ m/z 433,2 (M+1).



308

N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit 308.

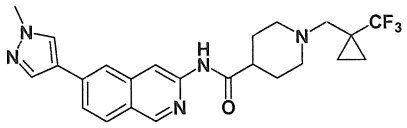
Chất rắn trắng nhạt (16,0 mg, 0,038 mmol, hiệu suất 16,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,58 - 1,72 (m, 2 H), 1,80 (br d, J=10,70 Hz, 2 H), 1,91 - 2,03 (m, 2 H), 2,40 - 2,61 (m, 5 H), 2,94 (br d, J=11,25 Hz, 2 H), 7,87 (dd, J=8,64, 1,51 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,13 (d, J=8,51 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 10,58 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{21}F_3N_4O_2$ m/z 419,1 (M+1).



309

4-flo-1-isobutyl-N-(6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit 309.

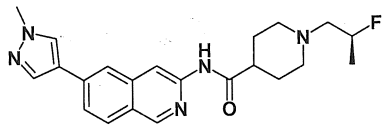
Chất rắn trắng nhạt (20,0 mg, 0,049 mmol, hiệu suất 13,2%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, J=6,59 Hz, 6 H), 1,80 (dquin, J=13,55, 6,84, 6,84, 6,84, 6,84 Hz, 1 H), 1,92 - 2,02 (m, 2 H), 2,09 (d, J=7,41 Hz, 2 H), 2,06 - 2,21 (m, 4 H), 2,64 (s, 3 H), 2,75 - 2,82 (m, 2 H), 8,11 (dd, J=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,29 (d, J=8,51 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 10,11 (d, J=3,57 Hz, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{26}FN_5O_2$ m/z 412,2 (M+1).



310

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-(triflometyl) xyclopropyl)metyl)piperidin-4-carboxamit 310.

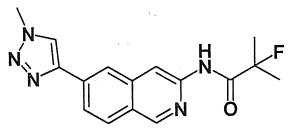
Chất rắn trắng nhạt (70,0 mg, 0,153 mmol, hiệu suất 76,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73 (s, 2 H), 0,93 - 0,99 (m, 2 H), 1,60 - 1,72 (m, 2 H), 1,73 - 1,82 (m, 2 H), 1,89 - 2,00 (m, 2 H), 2,49 (br s, 2 H), 2,52 - 2,58 (m, 1 H), 2,96 (br d, *J*=11,25 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,74 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 10,46 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{26}F_3N_5O$ *m/z* 458,2 (M+1).



311

(*S*)-1-(2-flopropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit 311.

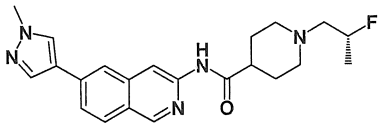
Chất rắn màu trắng (71,0 mg, 0,180 mmol, hiệu suất 60,2%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,26 (dd, *J*=23,95, 6,35 Hz, 3 H), 1,62 - 1,72 (m, 2 H), 1,74 - 1,82 (m, 2 H), 2,00 - 2,12 (m, 2 H), 2,34 - 2,49 (m, 2 H), 2,52 - 2,59 (m, 1 H), 2,93 (br t, *J*=11,80 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,75 - 4,94 (m, 1 H), 7,74 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 10,45 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{26}FN_5O$ *m/z* 396,2 (M+1).



312

2-flo-2-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) propanamit 312.

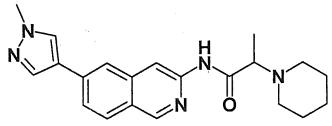
Chất rắn trắng nhạt (21,0 mg, 0,067 mmol, hiệu suất 10,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,64 (d, *J*=22,00 Hz, 6 H), 4,15 (s, 3 H), 8,07 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,16 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 9,91 (d, *J*=3,57 Hz, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{16}H_{16}FN_5O$ *m/z* 314,1 (M+1).



313

(*R*)-1-(2-flopropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit 313.

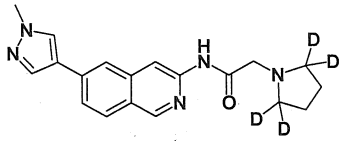
Chất rắn màu trắng (30,0 mg, 0,076 mmol, hiệu suất 25,4%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,26 (dd, *J*=23,90, 6,30 Hz, 3 H), 1,68 (q, *J*=11,53 Hz, 2 H), 1,74 - 1,81 (m, 2 H), 1,99 - 2,09 (m, 2 H), 2,35 - 2,47 (m, 1 H), 2,52 - 2,57 (m, 1 H), 2,93 (br t, *J*=11,80 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,74 - 4,94 (m, 1 H), 7,74 (dd, *J*=8,51, 1,37 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 10,46 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{26}FN_5O$ *m/z* 396,2 (M+1).



314

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl) propanamit 314.

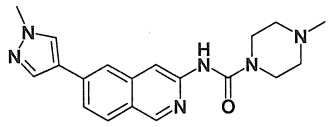
Chất rắn trắng nhạt (57,0 mg, 0,157 mmol, hiệu suất 51,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,20 (d, *J*=7,14 Hz, 3 H), 1,39 - 1,46 (m, 2 H), 1,53 - 1,64 (m, 4 H), 2,52 - 2,58 (m, 2 H), 3,44 (q, *J*=6,86 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 7,76 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,06 - 8,11 (m, 2 H), 8,36 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 10,09 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{25}N_5O$ *m/z* 364,2 (M+1).



315

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl-2,2,5,5-d_4)axetamit 315.

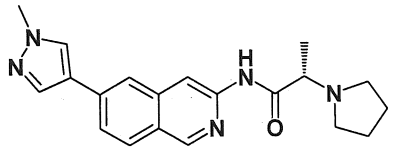
Chất rắn màu be (43,0 mg, 0,127 mmol, hiệu suất 42,8%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,76 (s, 4 H), 3,36 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,77 (dd, *J*=8,64, 1,51 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H), 8,10 (s, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 9,93 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{17}D_4N_5O$ *m/z* 340,2 (M+1).



316

4-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperazin-1-carboxamit 316.

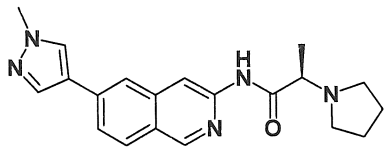
Chất rắn trắng nhạt (14,0 mg, 0,040 mmol, hiệu suất 46,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,20 (s, 3 H), 2,29 - 2,35 (m, 4 H), 3,48 - 3,54 (m, 4 H), 3,90 (s, 3 H), 7,68 (dd, *J*=8,51, 1,65 Hz, 1 H), 7,94 - 8,00 (m, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{22}N_6O$ *m/z* 351,2 (M+1).



317

(S)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl) propanamit 317.

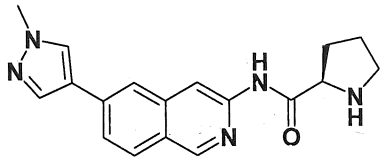
Chất rắn màu trắng (75,0 mg, 0,215 mmol, hiệu suất 65,4%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,30 (3 H, d, *J*=6,86 Hz), 1,74 (4 H, br s), 2,57 - 2,68 (4 H, m), 3,25 - 3,30 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 7,76 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,02 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,08 (1 H, s), 8,09 (1 H, s), 8,36 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,03 (1 H, s), 9,94 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5O$ *m/z* 350,2 (M+1).



318

(R)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl) propanamit 318.

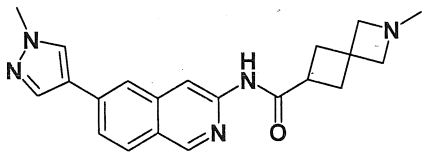
Chất rắn màu be nhạt (89,0 mg, 0,255 mmol, hiệu suất 62,1%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,30 (3 H, d, J=6,86 Hz), 1,74 (4 H, br s), 2,56 - 2,70 (4 H, m), 3,25 - 3,30 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 7,76 (1 H, dd, J=8,51, 1,65 Hz), 8,02 (1 H, d, J=8,51 Hz), 8,08 (1 H, s), 8,09 (1 H, s), 8,36 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,03 (1 H, s), 9,94 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5O$ m/z 350,2 (M+1).



320

(R)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-2-carboxamit 320.

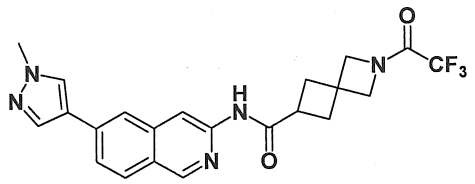
Chất rắn màu nâu (830,0 mg, 2,58 mmol, hiệu suất 78,2%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,67 (2 H, quin, J=6,86 Hz), 1,79 - 1,90 (1 H, m), 2,04 - 2,16 (1 H, m), 2,87 (1 H, dt, J=10,15, 6,31 Hz), 2,97 (1 H, dt, J=10,15, 6,72 Hz), 3,35 (1 H, br s), 3,80 (1 H, dd, J=9,19, 5,35 Hz), 3,90 (3 H, s), 7,76 (1 H, dd, J=8,51, 1,65 Hz), 8,02 (1 H, d, J=8,51 Hz), 8,09 (1 H, br s), 8,09 (1 H, s), 8,36 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 10,34 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{18}H_{19}N_5O$ m/z 322,15 (M+1).



324

2-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-azaspiro[3,3] heptan-6-carboxamit 324.

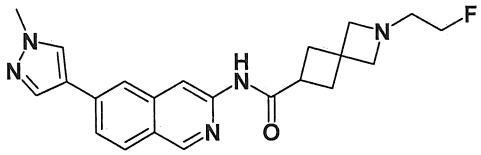
Chất rắn trắng nhạt (32,0 mg, 0,089 mmol, hiệu suất 38,4%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,15 (3 H, s), 2,21 - 2,35 (4 H, m), 3,04 (2 H, s), 3,14 (2 H, s), 3,21 - 3,28 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,04 (1 H, s), 8,08 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 9,01 (1 H, s), 10,35 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{23}N_5O$ *m/z* 362,2 (M+1).



325

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2,2,2-trifloaxetyl)-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit 325.

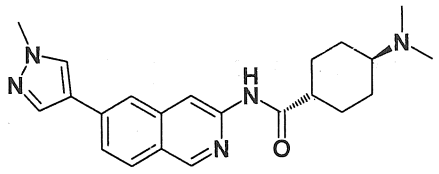
Chất rắn màu trắng (26,0 mg, 0,059 mmol, hiệu suất 18,0%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,40 - 2,49 (4 H, m), 3,22 - 3,31 (1 H, m), 4,06 - 4,15 (2 H, m), 4,44 (2 H, br d, *J*=17,56 Hz), 7,75 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,00 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,06 (1 H, s), 8,09 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 8,35 (1 H, d, *J*=1,65 Hz), 8,46 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 10,47 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$ *m/z* 444,15 (M+1).



326

2-(2-floetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit 326.

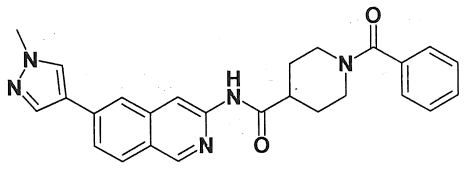
Chất rắn màu be (10,0 mg, 0,025 mmol, hiệu suất 24,9%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,23 - 2,36 (4 H, m), 2,60 (2 H, dt, *J*=29,00, 5,00 Hz), 3,13 (2 H, s), 3,22 (2 H, s), 3,24 - 3,29 (1 H, m), 4,36 (2 H, dt, *J*=48,00, 5,00 Hz), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,04 (1 H, s), 8,08 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 9,01 (1 H, s), 10,36 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{24}FN_5O$ *m/z* 394,2 (M+1).



327

trans-4-(dimetylamino)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit 327.

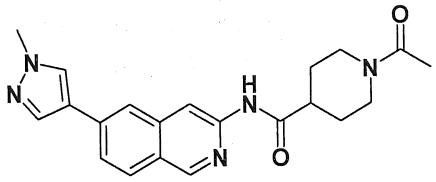
Chất rắn màu be (650,0 mg, 1,72 mmol, hiệu suất 46,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 - 1,27 (3 H, m), 1,41 - 1,54 (2 H, m), 1,83 - 1,96 (4 H, m), 2,10 - 2,16 (1 H, m), 2,18 (6 H, s), 2,42 - 2,49 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,02 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 10,41 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{27}N_5O$ *m/z* 378,2 (M+1).



328

1-benzoyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 328.

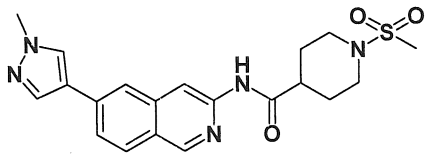
Chất rắn màu trắng (65,0 mg, 0,148 mmol, hiệu suất 55,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,57 - 1,72 (2 H, m), 1,75 - 2,00 (2 H, m), 2,86 (2 H, tt, *J*=11,18, 3,77 Hz), 3,04 - 3,19 (1 H, m), 3,57 - 3,75 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 4,43 - 4,63 (1 H, m), 7,38 - 7,43 (2 H, m), 7,43 - 7,49 (3 H, m), 7,75 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 8,00 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,04 (1 H, s), 8,08 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,03 (1 H, s), 10,54 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{26}H_{25}N_5O_2$ *m/z* 440,0 (M+1).



329

1-axetyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 329.

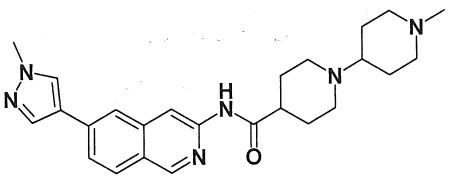
Chất rắn màu trắng (60,0 mg, 0,159 mmol, hiệu suất 59,4%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,47 (1 H, qd, *J*=12,26, 4,39 Hz), 1,56 - 1,69 (1 H, m), 1,77 - 1,91 (2 H, m), 2,02 (3 H, s), 2,58 (1 H, td, *J*=12,62, 2,47 Hz), 2,75 - 2,84 (1 H, m), 3,03 - 3,11 (1 H, m), 3,88 (1 H, br d, *J*=13,15 Hz), 3,90 (3 H, s), 4,41 (1 H, br d, *J*=13,17 Hz), 7,75 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,00 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,04 (1 H, s), 8,08 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,03 (1 H, s), 10,53 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{23}N_5O_2$ *m/z* 378,0 (M+1).



330

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(metylsulfonyl) piperidin-4-carboxamit 330.

Chất rắn màu trắng (60,0 mg, 0,145 mmol, hiệu suất 54,2%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,65 - 1,77 (2 H, m), 1,95 (2 H, br dd, *J*=13,31, 2,61 Hz), 2,69 (1 H, tt, *J*=11,25, 3,84 Hz), 2,76 (2 H, td, *J*=11,94, 2,20 Hz), 2,89 (3 H, s), 3,59 - 3,67 (2 H, m), 3,90 (3 H, s), 7,75 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,01 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,05 (1 H, s), 8,08 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 9,03 (1 H, s), 10,59 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5O_3S$ *m/z* 413,9 (M+1).

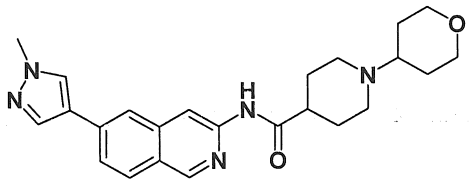


331

1'-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-[1,4'-bipiperidin]-4-carboxamit 331.

Chất rắn màu trắng (4,0 mg, 0,009 mmol, hiệu suất 3,1%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,44 (2 H, qd, *J*=11,89, 3,57 Hz), 1,58 - 1,71 (4 H, m), 1,73 - 1,87 (4

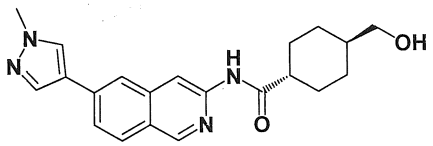
H, m), 2,06 - 2,20 (4 H, m), 2,12 (3 H, s), 2,78 (2 H, br d, *J*=11,53 Hz), 2,91 (2 H, br d, *J*=11,25 Hz), 3,90 (3 H, s), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,03 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 10,42 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{25}H_{32}N_6O$ *m/z* 433,0 (M+1).



332

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-carboxamit 332.

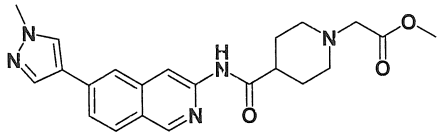
Chất rắn màu trắng (11,0 mg, 0,026 mmol, hiệu suất 8,8%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,43 (2 H, qd, *J*=12,08, 4,39 Hz), 1,59 - 1,69 (4 H, m), 1,79 (2 H, br d, *J*=11,80 Hz), 2,08 - 2,17 (2 H, m), 2,42 (1 H, tt, *J*=11,35, 3,60 Hz), 2,51 - 2,58 (1 H, m), 2,94 (2 H, br d, *J*=11,53 Hz), 3,22 - 3,29 (2 H, m), 3,87 (2 H, br d, *J*=3,57 Hz), 3,90 (3 H, s), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,03 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 10,43 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{29}N_5O_2$ *m/z* 420,0 (M+1).



333

trans-4-(hydroxymetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit 333.

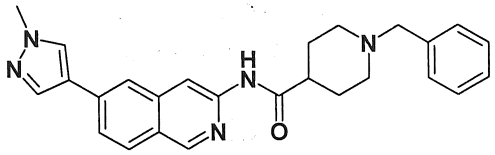
Chất rắn màu be nhạt (215,0 mg, 0,59 mmol, hiệu suất 51,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 (2 H, qd, *J*=12,72, 3,29 Hz), 1,31 - 1,39 (1 H, m), 1,45 (2 H, qd, *J*=12,72, 3,02 Hz), 1,80 (2 H, br dd, *J*=13,17, 2,74 Hz), 1,84 - 1,93 (2 H, m), 3,24 (2 H, t, *J*=5,76 Hz), 3,90 (3 H, s), 4,37 (1 H, t, *J*=5,35 Hz), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,02 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 10,38 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{24}N_4O_2$ *m/z* 365,0 (M+1).



334

Metyl 2-(4-((6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)carbamoyl) piperidin-1-yl)axetat 334.

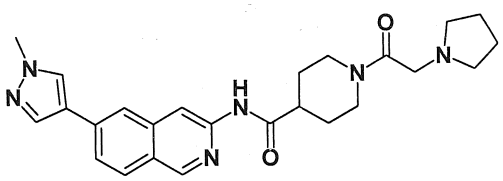
Chất rắn màu trắng (20,0 mg, 0,049 mmol, hiệu suất 16,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,62 - 1,73 (2 H, m), 1,74 - 1,82 (2 H, m), 2,22 (2 H, td, *J*=11,53, 2,20 Hz), 2,51 - 2,58 (1 H, m), 2,84 - 2,92 (2 H, m), 3,24 (2 H, s), 3,62 (3 H, s), 3,90 (3 H, s), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,00 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,03 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 10,45 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{25}N_5O_3$ *m/z* 408,0 (M+1).



335

1-benzyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 335.

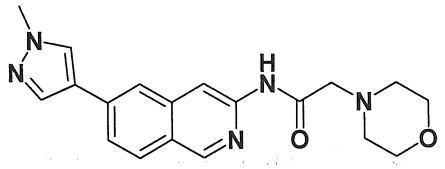
Chất rắn màu trắng (22,0 mg, 0,052 mmol, hiệu suất 17,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,60 - 1,72 (2 H, m), 1,73 - 1,81 (2 H, m), 1,98 (2 H, td, *J*=11,60, 2,06 Hz), 2,51 - 2,57 (1 H, m), 2,88 - 2,96 (2 H, m), 3,24 (2 H, s), 3,90 (3 H, s), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,03 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 10,43 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{26}H_{27}N_5O$ *m/z* 426,0 (M+1).



336

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-(pyrolidin-1-yl) axetyl)piperidin-4-carboxamit 336.

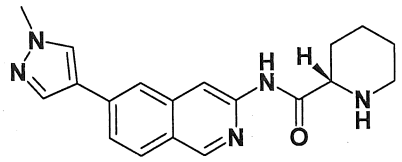
Chất rắn màu trắng (21,0 mg, 0,047 mmol, hiệu suất 15,8%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,43 - 1,54 (1 H, m), 1,55 - 1,66 (1 H, m), 1,67 - 1,73 (4 H, m), 1,84 (2 H, br d, J=10,98 Hz), 2,48 (4 H, br s), 2,56 - 2,66 (1 H, m), 2,76 - 2,87 (1 H, m), 2,97 - 3,07 (1 H, m), 3,32 (2 H, br s), 3,90 (3 H, s), 4,11 (1 H, br d, J=13,17 Hz), 4,40 (1 H, br d, J=12,90 Hz), 7,75 (1 H, dd, J=8,51, 1,65 Hz), 8,00 (1 H, d, J=8,51 Hz), 8,04 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,03 (1 H, s), 10,52 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{25}H_{30}N_6O_2$ m/z 447,0 (M+1).



338

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinoaxetamit 338.

Chất rắn màu be (13,0 mg, 0,037 mmol, hiệu suất 33,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,55 - 2,60 (3 H, m), 3,24 (2 H, s), 3,62 - 3,70 (4 H, m), 3,90 (3 H, s), 7,77 (1 H, dd, J=8,51, 1,65 Hz), 8,02 (1 H, d, J=8,51 Hz), 8,09 (2 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 9,97 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{21}N_5O_2$ m/z 352,0 (M+1).

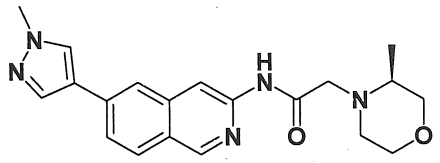


340

(S)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-2-carboxamit 340.

Chất rắn màu be nhạt (35,0 mg, 0,104 mmol, hiệu suất 56,8%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,31 - 1,41 (1 H, m), 1,41 - 1,47 (2 H, m), 1,47 - 1,56 (1 H, m), 1,72 - 1,79 (1 H, m), 1,84 - 1,91 (1 H, m), 2,58 - 2,64 (1 H, m), 2,93 - 3,00 (1 H, m),

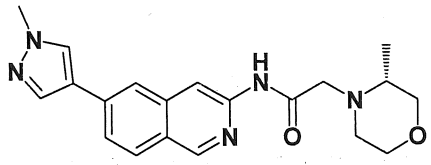
3,34 (1 H, br dd, *J*=9,19, 3,16 Hz), 3,90 (3 H, s), 7,76 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,01 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,07 (1 H, br s), 8,08 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,03 (1 H, s), 9,85 (1 H, br s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{21}N_5O$ *m/z* 336,0 (M+1).



341

(S)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(3-metylmorpholino)axetamit 341.

Chất rắn màu be (32,5 mg, 0,089 mmol, hiệu suất 34,2%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 (3 H, d, *J*=6,59 Hz), 2,52 - 2,58 (1 H, m), 2,58 - 2,65 (1 H, m), 2,81 (1 H, dt, *J*=11,80, 2,47 Hz), 3,15 - 3,23 (2 H, m), 3,47 (1 H, d, *J*=16,47 Hz), 3,58 (1 H, td, *J*=10,70, 2,20 Hz), 3,68 (1 H, dd, *J*=11,25, 2,74 Hz), 3,71 - 3,79 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 7,77 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 8,03 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,10 (1 H, s), 8,11 (1 H, br s), 8,37 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 9,97 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5O_2$ *m/z* 366,2 (M+1).

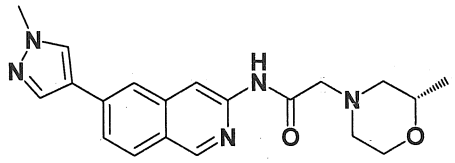


342

(R)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(3-metylmorpholino)axetamit 342.

Chất rắn màu be (37,0 mg, 0,101 mmol, hiệu suất 38,9%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 (3 H, d, *J*=6,59 Hz), 2,55 (1 H, ddd, *J*=11,80, 10,15, 3,02 Hz), 2,61 (1 H, ddd, *J*=9,13, 6,24, 3,02 Hz), 2,81 (1 H, dt, *J*=11,73, 2,50 Hz), 3,13 - 3,23 (2 H, m), 3,47 (1 H, d, *J*=16,47 Hz), 3,58 (1 H, td, *J*=10,70, 2,20 Hz), 3,68 (1 H, dd, *J*=11,25, 3,02 Hz), 3,74 (1 H, dt, *J*=11,32, 2,71 Hz), 3,90 (3 H, s), 7,77 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,51 Hz), 8,02 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,10 (1 H, s), 8,10 (1 H, br s), 8,36 (1 H, s), 8,43 (1

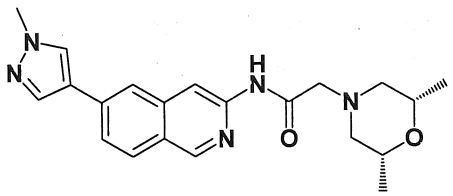
H, s), 9,04 (1 H, s), 9,97 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5O_2$ *m/z* 366,2 (M+1).



343

(S)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-metylmorpholino)axetamit 343.

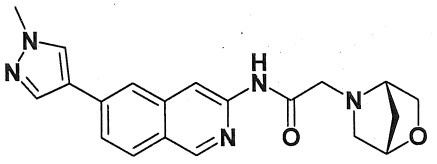
Chất rắn màu be (19,0 mg, 0,052 mmol, hiệu suất 15,8%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (3 H, d, *J*=6,31 Hz), 2,00 (1 H, dd, *J*=10,98, 10,15 Hz), 2,30 (1 H, td, *J*=11,39, 3,02 Hz), 2,73 - 2,79 (1 H, m), 2,83 (1 H, br d, *J*=11,25 Hz), 3,23 (2 H, d, *J*=1,92 Hz), 3,53 - 3,66 (2 H, m), 3,75 - 3,81 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 7,77 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,51 Hz), 8,02 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,10 (2 H, s), 8,37 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 10,00 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5O_2$ *m/z* 366,2 (M+1).



344

2-((2R,6S)-2,6-dimetylmorpholino)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl) isoquinolin-3-yl)axetamit 344.

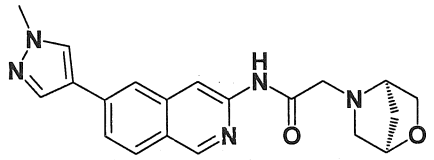
Chất rắn trắng nhạt (53,0 mg, 0,140 mmol, hiệu suất 46,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (6 H, d, *J*=6,31 Hz), 1,92 (2 H, t, *J*=10,84 Hz), 2,82 (2 H, br d, *J*=10,15 Hz), 3,22 (2 H, s), 3,62 - 3,71 (2 H, m), 3,90 (3 H, s), 7,77 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,02 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,10 (2 H, s), 8,36 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 9,98 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{25}N_5O_2$ *m/z* 380,2 (M+1).



345

2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit 345.

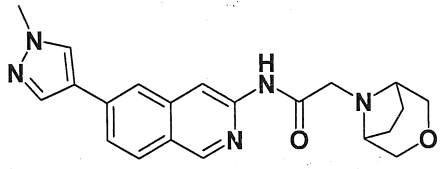
Chất rắn có màu tàn thuốc (22,0 mg, 0,061 mmol, hiệu suất 18,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,67 (1 H, dt, *J*=9,61, 1,10 Hz), 1,87 (1 H, dd, *J*=9,74, 1,78 Hz), 2,62 (1 H, d, *J*=10,43 Hz), 2,95 (1 H, dd, *J*=10,02, 1,51 Hz), 3,45 (2 H, d, *J*=5,21 Hz), 3,59 (1 H, dd, *J*=7,82, 1,78 Hz), 3,63 (1 H, s), 3,88 (1 H, d, *J*=7,68 Hz), 3,90 (3 H, s), 4,41 (1 H, s), 7,77 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,51 Hz), 8,03 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,10 (1 H, s), 8,11 (1 H, br s), 8,37 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 9,92 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{21}N_5O_2$ *m/z* 364,2 (M+1).



346

2-((1R,4R)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit 346.

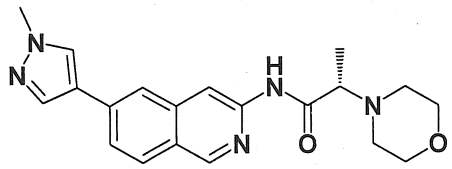
Chất rắn có màu tàn thuốc (25,0 mg, 0,069 mmol, hiệu suất 18,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,63 - 1,70 (1 H, m), 1,87 (1 H, dd, *J*=9,74, 1,78 Hz), 2,62 (1 H, d, *J*=10,15 Hz), 2,95 (1 H, dd, *J*=10,02, 1,51 Hz), 3,45 (2 H, d, *J*=4,94 Hz), 3,59 (1 H, dd, *J*=7,68, 1,92 Hz), 3,63 (1 H, s), 3,88 (1 H, d, *J*=7,68 Hz), 3,90 (3 H, s), 4,41 (1 H, s), 7,77 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,03 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,10 (1 H, s), 8,11 (1 H, br s), 8,37 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 9,92 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{21}N_5O_2$ *m/z* 364,2 (M+1).



347

2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl) isoquinolin-3-yl)axetamit 347.

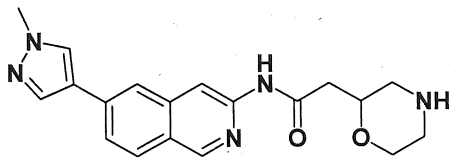
Chất rắn trắng nhạt (8,0 mg, 0,021 mmol, hiệu suất 8,2%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,75 - 1,82 (2 H, m), 1,86 - 1,94 (2 H, m), 3,14 (2 H, s), 3,17 (2 H, br d, *J*=0,82 Hz), 3,48 - 3,55 (2 H, m), 3,68 (2 H, d, *J*=10,43 Hz), 3,90 (3 H, s), 7,78 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 8,03 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,10 (1 H, s), 8,11 (1 H, s), 8,37 (1 H, s), 8,46 (1 H, s), 9,06 (1 H, s), 10,15 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{23}N_5O_2$ *m/z* 378,2 (M+1).



348

(S)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinopropanamit 348.

Chất rắn màu vàng nhạt (68,0 mg, 0,186 mmol, hiệu suất 45,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,23 (3 H, d, *J*=6,86 Hz), 2,51 - 2,57 (2 H, m), 2,57 - 2,65 (2 H, m), 3,45 (1 H, q, *J*=6,77 Hz), 3,64 (4 H, t, *J*=4,67 Hz), 3,90 (3 H, s), 7,77 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 8,02 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,08 (1 H, s), 8,09 (1 H, s), 8,36 (1 H, s), 8,45 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 10,17 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5O_2$ *m/z* 366,2 (M+1).

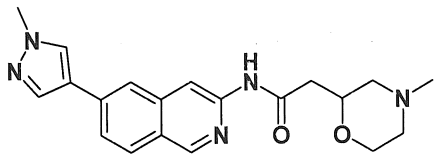


349

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(morpholin-2-yl) axetamit 349.

Chất rắn trắng nhạt (275,0 mg, 0,783 mmol, hiệu suất 91,8%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,41 - 2,48 (2 H, m), 2,57 - 2,69 (3 H, m), 2,83 (1 H, br dd, *J*=12,21, 2,06 Hz), 3,43 (1 H, td, *J*=10,63, 3,43 Hz), 3,70 (1 H, br d, *J*=10,70 Hz), 3,78 - 3,85 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,51 Hz), 8,00 (1 H, d, *J*=8,51 Hz),

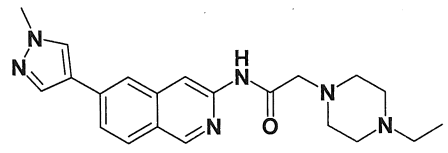
8,04 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 10,41 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{21}N_5O_2$ *m/z* 352,0 (M+1).



350

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylmorpholin-2-yl)axetamit 350.

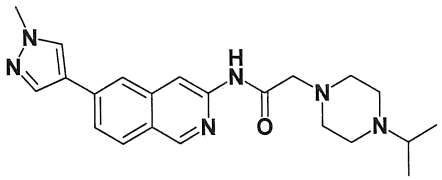
Chất rắn màu trắng (71,0 mg, 0,194 mmol, hiệu suất 68,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,78 (1 H, t, *J*=11,00 Hz), 1,97 (1 H, td, *J*=11,32, 3,16 Hz), 2,18 (3 H, s), 2,53 (1 H, br d, *J*=5,49 Hz), 2,58 (1 H, br dd, *J*=11,25, 1,37 Hz), 2,66 (1 H, dd, *J*=14,68, 7,82 Hz), 2,74 (1 H, br d, *J*=11,25 Hz), 3,50 (1 H, td, *J*=11,11, 2,47 Hz), 3,72 - 3,80 (1 H, m), 3,86 - 3,96 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 7,75 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,00 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,04 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 10,45 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5O_2$ *m/z* 366,0 (M+1).



351

2-(4-etylpiperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) axetamit 351.

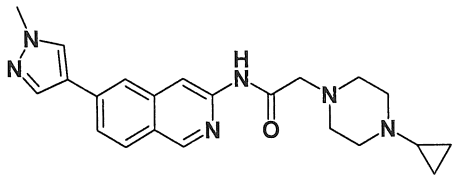
Chất rắn màu be (52,0 mg, 0,137 mmol, hiệu suất 52,8%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (3 H, br s), 2,30 - 2,47 (4 H, m), 2,53 - 2,74 (6 H, m), 3,24 (2 H, br s), 3,90 (3 H, s), 7,77 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 8,02 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,10 (2 H, s), 8,37 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 9,96 (1 H, br s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{26}N_6O$ *m/z* 379,2 (M+1).



352

2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit 352.

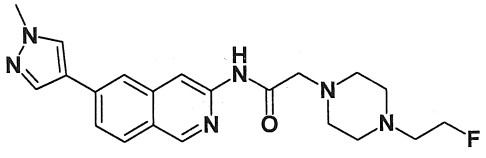
Chất rắn màu be (66,0 mg, 0,162 mmol, hiệu suất 66,7%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,99 (6 H, d, *J*=6,59 Hz), 2,51 - 2,54 (2 H, m), 2,57 (4 H, br s), 2,61 - 2,69 (1 H, m), 3,20 (2 H, s), 3,90 (3 H, s), 7,77 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,51 Hz), 8,02 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,10 (2 H, s), 8,36 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 9,89 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{28}N_6O$ *m/z* 393,0 (M+1).



353

2-(4-xyclopropylpiperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl) isoquinolin-3-yl)axetamit 353.

Chất rắn màu be (44,0 mg, 0,109 mmol, hiệu suất 44,7%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,26 - 0,32 (2 H, m), 0,39 - 0,45 (2 H, m), 1,66 (1 H, tt, *J*=6,59, 3,43 Hz), 2,51 - 2,57 (4 H, m), 2,62 (4 H, br s), 3,20 (2 H, s), 3,90 (3 H, s), 7,77 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,02 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,09 (2 H, s), 8,36 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 9,92 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{26}N_6O$ *m/z* 391,0 (M+1).

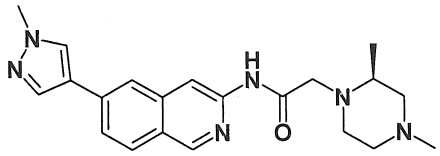


354

2-(4-(2-floetyl)piperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl) isoquinolin-3-yl)axetamit 354.

Chất rắn trắng nhạt (33,0 mg, 0,083 mmol, hiệu suất 25,9%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,54 (4 H, br s), 2,57 - 2,60 (3 H, m), 2,64 (4 H, dt, *J*=28,60, 4,95 Hz), 3,22 (2 H, s), 3,90 (3 H, s), 4,54 (2 H, dt, *J*=47,80, 4,70 Hz), 7,77 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65

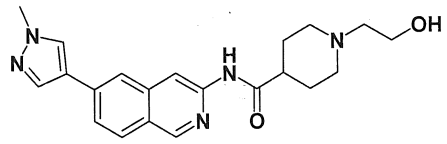
Hz), 8,02 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,10 (2 H, s), 8,37 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 9,93 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{25}FN_6O$ *m/z* 397,2 (M+1).



355

(S)-2-(2,4-dimetylpiperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl) isoquinolin-3-yl)axetamit 355.

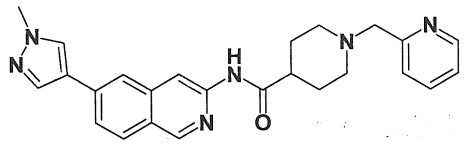
Chất rắn màu be (20,0 mg, 0,053 mmol, hiệu suất 20,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,01 (3 H, d, *J*=6,31 Hz), 1,87 (1 H, br t, *J*=8,51 Hz), 2,11 - 2,19 (1 H, m), 2,17 (3 H, s), 2,51 - 2,57 (1 H, m), 2,57 - 2,67 (3 H, m), 2,83 (1 H, dt, *J*=11,25, 3,02 Hz), 3,13 (1 H, d, *J*=16,47 Hz), 3,43 (1 H, d, *J*=16,74 Hz), 3,90 (3 H, s), 7,77 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,02 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,10 (1 H, s), 8,11 (1 H, br s), 8,37 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 9,92 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{26}N_6O$ *m/z* 379,2 (M+1).



358

1-(2-hydroxyetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit 358.

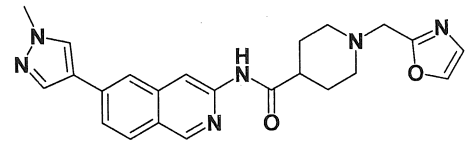
Chất rắn màu trắng (41,0 mg, 0,108 mmol, hiệu suất 36,2%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,62 - 1,73 (2 H, m), 1,73 - 1,81 (2 H, m), 1,98 (2 H, td, *J*=11,46, 2,06 Hz), 2,39 (2 H, t, *J*=6,31 Hz), 2,52 - 2,57 (1 H, m), 2,92 (2 H, br d, *J*=11,53 Hz), 3,50 (2 H, q, *J*=6,04 Hz), 3,90 (3 H, s), 4,30 (1 H, br t, *J*=5,35 Hz), 7,73 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,02 (1 H, s), 8,06 (1 H, s), 8,33 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 10,39 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{25}N_5O_2$ *m/z* 380,0 (M+1).



359

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl) piperidin-4-carboxamit 359.

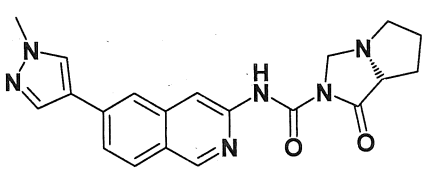
Chất rắn màu be (11,0 mg, 0,026 mmol, hiệu suất 8,7%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,66 - 1,77 (2 H, m), 1,77 - 1,84 (2 H, m), 2,01 - 2,12 (2 H, m), 2,53 - 2,62 (1 H, m), 2,85 - 2,94 (2 H, m), 3,60 (2 H, s), 3,90 (3 H, s), 7,25 (1 H, dd, *J*=6,86, 5,49 Hz), 7,46 (1 H, d, *J*=7,96 Hz), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,77 (1 H, td, *J*=7,62, 1,78 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,03 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,33 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 8,49 (1 H, br d, *J*=4,12 Hz), 9,02 (1 H, s), 10,41 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{25}H_{26}N_6O$ *m/z* 427,0 (M+1).



360

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxazol-2-ylmetyl) piperidin-4-carboxamit 360.

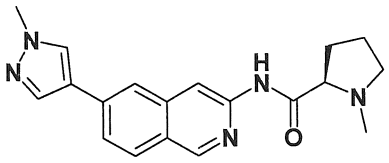
Chất rắn màu trắng (65,0 mg, 0,156 mmol, hiệu suất 52,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,68 (2 H, qd, *J*=12,21, 3,43 Hz), 1,79 (2 H, br d, *J*=10,43 Hz), 2,07 - 2,18 (2 H, m), 2,51 - 2,57 (1 H, m), 2,85 - 2,94 (2 H, m), 3,67 (2 H, s), 3,90 (3 H, s), 7,17 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 7,73 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,51 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,02 (1 H, s), 8,06 (1 H, s), 8,06 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,33 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,01 (1 H, s), 10,40 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{23}H_{24}N_6O_2$ *m/z* 416,95 (M+1).



362

(R)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-oxotetrahydro-1H-pyrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-carboxamit 362.

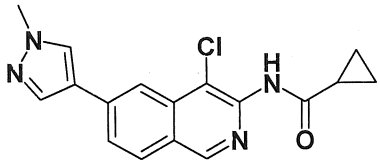
Chất rắn màu trắng (120,0 mg, 0,360 mmol, hiệu suất 57,8%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,70 - 1,83 (2 H, m), 2,02 (1 H, dtd, *J*=12,49, 8,16, 8,16, 3,84 Hz), 2,08 - 2,18 (1 H, m), 2,64 (1 H, td, *J*=9,33, 6,86 Hz), 3,17 (1 H, ddd, *J*=9,74, 6,17, 4,12 Hz), 3,90 (3 H, s), 3,96 (1 H, dd, *J*=9,06, 4,12 Hz), 4,99 - 5,10 (2 H, m), 7,80 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,04 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,11 (1 H, s), 8,13 (1 H, s), 8,38 (1 H, s), 8,60 (1 H, s), 9,09 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{19}N_5O$ *m/z* 334,1 (M+1).



363

(R)-1-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-2-carboxamit 363.

Chất rắn trắng nhạt (65,0 mg, 0,194 mmol, hiệu suất 62,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,74 - 1,82 (2 H, m), 1,82 - 1,90 (1 H, m), 2,17 - 2,28 (1 H, m), 2,37 - 2,44 (1 H, m), 2,42 (3 H, s), 3,07 (1 H, dd, *J*=9,88, 5,49 Hz), 3,17 (1 H, ddd, *J*=8,92, 6,04, 3,16 Hz), 3,90 (3 H, s), 7,77 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,03 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,10 (2 H, s), 8,37 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 9,03 (1 H, s), 9,92 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{21}N_5O$ *m/z* 336,2 (M+1).

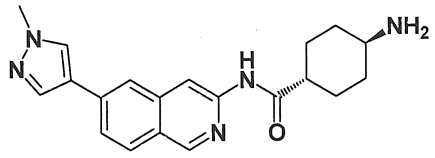


364

N-(4-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) xyclopropancarboxamit 364.

Chất rắn màu be (240,0 mg, 0,734 mmol, hiệu suất 95,0%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,80 - 0,86 (4 H, m), 1,91 (1 H, quin, *J*=6,24 Hz), 3,92 (3 H, s), 7,99 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 8,14 (1 H, s), 8,19 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,22 (1 H, d, *J*=0,82

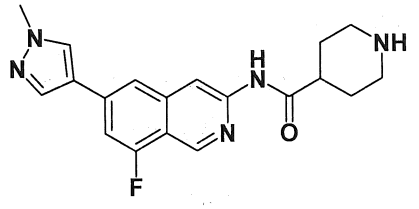
Hz), 8,49 (1 H, s), 9,10 (1 H, s), 10,48 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{17}H_{15}ClN_4O$ *m/z* 327,1 (M+1).



365

trans-4-amino-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) xyclohexan-1-carboxamit 365.

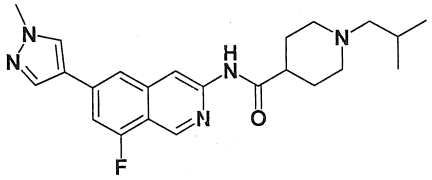
Chất rắn màu be (350,0 mg, 1,00 mmol, hiệu suất 90,1%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,99 - 1,11 (2 H, m), 1,42 - 1,64 (4 H, m), 1,82 (4 H, br d, *J*=11,80 Hz), 2,42 - 2,49 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,02 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,42 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 10,40 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5O$ *m/z* 350,2 (M+1).



366

N-(8-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 366.

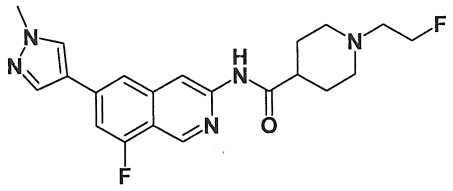
Chất rắn màu trắng (260,0 mg, 0,736 mmol, hiệu suất 73,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,53 (2 H, qd, *J*=12,21, 3,98 Hz), 1,70 (2 H, br d, *J*=10,98 Hz), 2,42 - 2,49 (2 H, m), 2,60 - 2,70 (1 H, m), 2,97 (2 H, br d, *J*=14,00 Hz), 3,90 (3 H, s), 7,58 (1 H, dd, *J*=12,08, 1,10 Hz), 7,92 (1 H, s), 8,11 (1 H, s), 8,39 (1 H, s), 8,49 (1 H, s), 9,14 (1 H, s), 10,56 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{20}FN_5O$ *m/z* 354,15 (M+1).



367

N-(8-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-isobutylpiperidin-4-carboxamit 367.

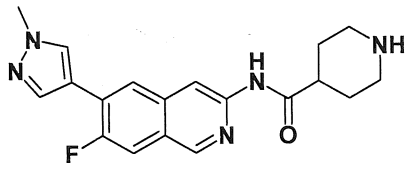
Chất rắn màu be (15,0 mg, 0,037 mmol, hiệu suất 16,2%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,86 (6 H, d, *J*=6,59 Hz), 1,61 - 1,72 (2 H, m), 1,73 - 1,81 (3 H, m), 1,83 - 1,92 (2 H, m), 2,02 (2 H, d, *J*=7,41 Hz), 2,51 - 2,59 (1 H, m), 2,82 - 2,91 (2 H, m), 3,90 (3 H, s), 7,58 (1 H, dd, *J*=12,08, 1,10 Hz), 7,92 (1 H, s), 8,11 (1 H, s), 8,39 (1 H, s), 8,49 (1 H, s), 9,15 (1 H, s), 10,61 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{23}H_{28}FN_5O$ *m/z* 410,2 (M+1).



368

N-(8-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-floetyl) piperidin-4-carboxamit 368.

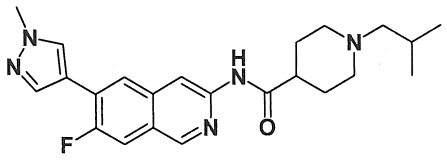
Chất rắn trắng nhạt (26,0 mg, 0,065 mmol, hiệu suất 28,8%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,68 (2 H, qd, *J*=12,21, 3,70 Hz), 1,75 - 1,83 (2 H, m), 2,00 - 2,07 (2 H, m), 2,52 - 2,57 (1 H, m), 2,61 (2 H, dt, *J*=28,30, 4,95 Hz), 2,94 (2 H, br d, *J*=11,53 Hz), 3,90 (3 H, s), 4,53 (2 H, dt, *J*=48,10, 5,25 Hz), 7,59 (1 H, dd, *J*=12,08, 1,37 Hz), 7,92 (1 H, s), 8,11 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,39 (1 H, s), 8,50 (1 H, s), 9,15 (1 H, s), 10,62 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{23}F_2N_5O$ *m/z* 400,2 (M+1).



369

N-(7-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 369.

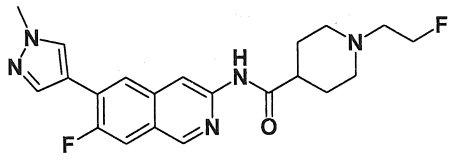
Chất rắn trắng nhạt (135,0 mg, 0,382 mmol, hiệu suất 74,0%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,53 (2 H, qd, *J*=12,17, 3,84 Hz), 1,70 (2 H, br dd, *J*=12,08, 1,65 Hz), 2,43 - 2,49 (2 H, m), 2,63 (1 H, tt, *J*=11,63, 3,74 Hz), 2,97 (2 H, br d, *J*=12,08 Hz), 3,93 (3 H, s), 7,89 (1 H, d, *J*=11,80 Hz), 8,10 (1 H, s), 8,26 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 8,30 (1 H, d, *J*=2,74 Hz), 8,49 (1 H, s), 9,03 (1 H, s), 10,44 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{20}FN_5O$ *m/z* 354,15 (M+1).



370

N-(7-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-isobutylpiperidin-4-carboxamit 370.

Chất rắn trắng nhạt (45,0 mg, 0,106 mmol, hiệu suất 53,4%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,86 (6 H, d, *J*=6,59 Hz), 1,61 - 1,72 (2 H, m), 1,73 - 1,81 (3 H, m), 1,83 - 1,92 (2 H, m), 2,02 (2 H, d, *J*=7,41 Hz), 2,51 - 2,58 (1 H, m), 2,86 (2 H, br d, *J*=11,25 Hz), 3,93 (3 H, s), 7,89 (1 H, d, *J*=11,53 Hz), 8,10 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,27 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 8,30 (1 H, d, *J*=2,74 Hz), 8,50 (1 H, s), 9,03 (1 H, s), 10,49 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{23}H_{28}FN_5O$ *m/z* 410,2 (M+1).

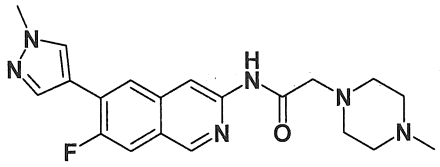


371

N-(7-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-floetyl) piperidin-4-carboxamit 371.

Chất rắn màu trắng (30,0 mg, 0,072 mmol, hiệu suất 51,1%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,68 (2 H, qd, *J*=12,21, 3,70 Hz), 1,76 - 1,83 (2 H, m), 2,04 (2 H, td, *J*=11,80, 2,20 Hz), 2,54 (1 H, td, *J*=7,62, 3,98 Hz), 2,61 (2 H, dt, *J*=28,35, 4,95 Hz), 2,94 (2 H, br d, *J*=11,53 Hz), 3,93 (3 H, s), 4,53 (2 H, dt, *J*=47,80, 4,95 Hz), 7,89 (1 H, d, *J*=11,53 Hz), 8,10 (1 H, s), 8,27 (1 H, d, *J*=7,68 Hz), 8,30 (1 H, d, *J*=2,74 Hz), 8,50

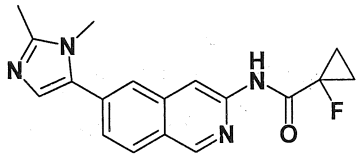
(1 H, s), 9,04 (1 H, s), 10,49 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{23}F_2N_5O$ *m/z* 400,2 (M+1).



372

N-(7-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)axetamit 372.

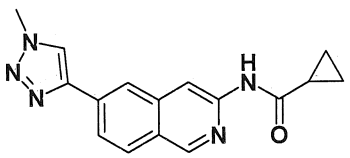
Chất rắn trắng nhạt (16,0 mg, 0,042 mmol, hiệu suất 13,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,19 (3 H, s), 2,40 (4 H, br s), 2,58 (4 H, br s), 3,22 (2 H, s), 3,93 (3 H, s), 7,92 (1 H, d, *J*=11,53 Hz), 8,13 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, *J*=3,02 Hz), 8,34 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 8,49 (1 H, s), 9,05 (1 H, s), 9,95 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}FN_6O$ *m/z* 383,2 (M+1).



376

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-floxyclopropan-1-carboxamit 376.

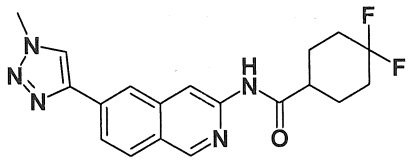
Chất rắn màu be (32,0 mg, 0,094 mmol, hiệu suất 19,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,33 - 1,42 (2 H, m), 1,43 - 1,53 (2 H, m), 2,39 (3 H, s), 3,67 (3 H, s), 7,13 (1 H, s), 7,67 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,97 (1 H, s), 8,13 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,46 (1 H, s), 9,18 (1 H, s), 10,28 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{18}H_{17}FN_4O$ *m/z* 325,1 (M+1).



433

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) xyclopropancarboxamit 433.

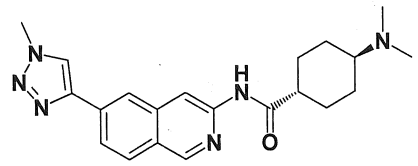
Chất rắn màu be (14,0 mg, 0,048 mmol, hiệu suất 10,8%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,79 - 0,91 (4 H, m), 2,03 - 2,12 (1 H, m), 4,14 (3 H, s), 8,01 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,11 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,26 (1 H, s), 8,47 (1 H, s), 8,72 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 10,90 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{16}H_{15}N_5O$ *m/z* 294,1 (M+1).



441

4,4-diflo-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) xyclohexan-1-carboxamit 441.

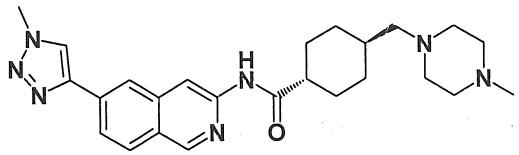
Chất rắn màu trắng (57,8 mg, 0,156 mmol, hiệu suất 43,2%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,67 - 1,91 (4 H, m), 1,96 (2 H, br d, *J*=12,90 Hz), 2,08 - 2,18 (2 H, m), 2,69 - 2,75 (1 H, m), 4,14 (3 H, s), 8,02 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 8,11 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,29 (1 H, s), 8,50 (1 H, s), 8,73 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 10,63 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{19}F_2N_5O$ *m/z* 372,2 (M+1).



443

trans-4-(dimetylamino)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit 443.

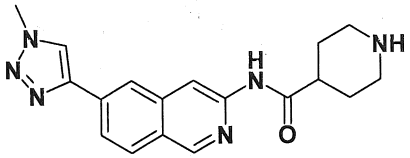
Chất rắn màu trắng (8,0 mg, 0,021 mmol, hiệu suất 10,9%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 - 1,23 (2 H, m), 1,43 - 1,55 (2 H, m), 1,83 - 1,96 (4 H, m), 2,11 - 2,16 (1 H, m), 2,18 (6 H, s), 2,44 - 2,48 (1 H, m), 4,14 (3 H, s), 8,01 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,10 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,27 (1 H, s), 8,49 (1 H, s), 8,72 (1 H, s), 9,11 (1 H, s), 10,47 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{26}N_6O$ *m/z* 379,2 (M+1).



448

trans-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)xyclohexan-1-carboxamit 448.

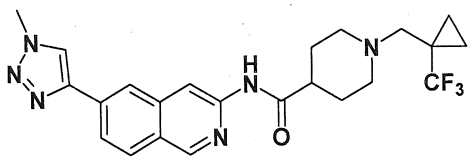
Chất rắn trắng nhạt (22,0 mg, 0,049 mmol, hiệu suất 14,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,82 - 0,95 (2 H, m), 1,41 - 1,52 (3 H, m), 1,79 - 1,91 (4 H, m), 2,08 (2 H, d, *J*=7,14 Hz), 2,14 (3 H, s), 2,31 (8 H, br s), 2,51 - 2,55 (1 H, m), 4,14 (3 H, s), 8,00 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 8,10 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,27 (1 H, s), 8,50 (1 H, s), 8,72 (1 H, s), 9,10 (1 H, s), 10,47 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{25}H_{33}N_7O$ *m/z* 448,3 (M+1).



452

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 452.

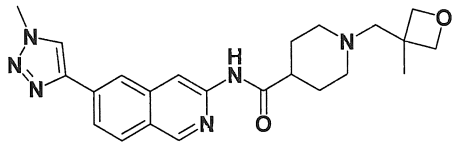
Chất rắn màu trắng (119,4 mg, 0,355 mmol, hiệu suất 77,9%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,54 (2 H, qd, *J*=12,17, 3,84 Hz), 1,71 (2 H, br d, *J*=11,25 Hz), 2,45 - 2,49 (2 H, m), 2,65 (1 H, tt, *J*=11,70, 3,67 Hz), 2,98 (2 H, br d, *J*=12,08 Hz), 4,14 (3 H, s), 8,01 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 8,11 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,28 (1 H, s), 8,50 (1 H, s), 8,73 (1 H, s), 9,11 (1 H, s), 10,48 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{18}H_{20}N_6O$ *m/z* 337,2 (M+1).



470

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)piperidin-4-carboxamit 470.

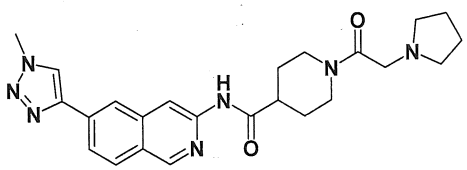
Chất rắn màu trắng (75,9 mg, 0,166 mmol, hiệu suất 79,4%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73 (2 H, br s), 0,93 - 1,00 (2 H, m), 1,63 - 1,74 (2 H, m), 1,78 (2 H, br d, J=10,70 Hz), 1,95 (2 H, br t, J=10,57 Hz), 2,52 - 2,60 (1 H, m), 2,97 (2 H, br d, J=10,98 Hz), 3,28 (2 H, s), 4,14 (3 H, s), 8,01 (1 H, dd, J=8,51, 1,37 Hz), 8,11 (1 H, d, J=8,51 Hz), 8,28 (1 H, s), 8,50 (1 H, s), 8,72 (1 H, s), 9,11 (1 H, s), 10,52 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{23}H_{25}F_3N_6O$ m/z 459,2 (M+1).



472

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)piperidin-4-carboxamit 472.

Chất rắn màu be (32,0 mg, 0,076 mmol, hiệu suất 21,1%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,31 (3 H, s), 1,60 - 1,71 (2 H, m), 1,72 - 1,80 (2 H, m), 1,93 - 2,02 (2 H, m), 2,48 (2 H, br s), 2,52 - 2,59 (1 H, m), 2,59 - 2,67 (2 H, m), 4,14 (3 H, s), 4,19 (2 H, d, J=5,49 Hz), 4,36 (2 H, d, J=5,76 Hz), 8,01 (1 H, dd, J=8,51, 1,37 Hz), 8,11 (1 H, d, J=8,51 Hz), 8,28 (1 H, s), 8,50 (1 H, s), 8,73 (1 H, s), 9,11 (1 H, s), 10,54 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{23}H_{28}N_6O_2$ m/z 421,2 (M+1).

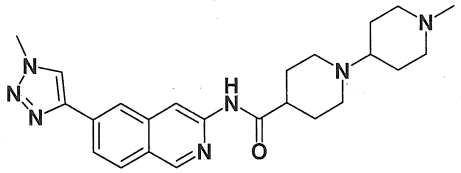


475

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-(pyrolidin-1-yl) axetyl)piperidin-4-carboxamit 475.

Chất rắn màu trắng (7,8 mg, 0,017 mmol, hiệu suất 20,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,44 - 1,55 (2 H, m), 1,57 - 1,66 (2 H, m), 1,67 - 1,73 (4 H, m), 1,85 (2 H, br d, J=10,43 Hz), 2,58 - 2,65 (1 H, m), 2,82 (1 H, ddd, J=11,32, 7,34, 4,39 Hz),

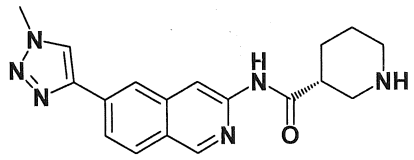
2,99 - 3,06 (1 H, m), 3,16 - 3,21 (2 H, m), 3,30 - 3,38 (2 H, m), 4,10 (1 H, br d, *J*=1,10 Hz), 4,14 (3 H, s), 4,36 - 4,44 (1 H, m), 8,01 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 8,11 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,28 (1 H, s), 8,49 (1 H, s), 8,71 (1 H, s), 9,11 (1 H, s), 10,56 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{29}N_7O_2$ *m/z* 448,0 (M+1).



477

1'-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-[1,4'-bipiperidin]-4-carboxamit 477.

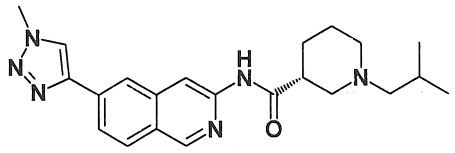
Chất rắn trắng nhạt (65,0 mg, 0,150 mmol, hiệu suất 37,6%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,43 (2 H, qd, *J*=11,94, 3,70 Hz), 1,57 - 1,70 (4 H, m), 1,75 - 1,86 (4 H, m), 2,08 - 2,19 (1 H, m), 2,12 (3 H, s), 2,51 - 2,57 (1 H, m), 2,77 (2 H, br d, *J*=11,53 Hz), 2,90 (2 H, br d, *J*=11,25 Hz), 3,17 (2 H, d, *J*=2,20 Hz), 4,14 (3 H, s), 8,01 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,10 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,28 (1 H, s), 8,51 (1 H, s), 8,72 (1 H, s), 9,10 (1 H, s), 10,51 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{31}N_7O$ *m/z* 434,25 (M+1).



481

(R)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit 481.

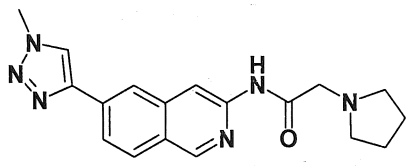
Chất rắn màu trắng (80,4 mg, 0,239 mmol, hiệu suất 87,7%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 - 1,46 (1 H, m), 1,56 - 1,64 (1 H, m), 1,64 - 1,72 (1 H, m), 1,84 - 1,92 (1 H, m), 2,53 - 2,60 (1 H, m), 2,63 (1 H, dq, *J*=8,71, 4,41 Hz), 2,75 (1 H, dd, *J*=11,94, 8,92 Hz), 2,81 (1 H, dt, *J*=12,14, 3,95 Hz), 3,00 (1 H, dd, *J*=11,94, 3,16 Hz), 4,14 (3 H, s), 8,01 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,11 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,28 (1 H, s), 8,49 (1 H, s), 8,73 (1 H, s), 9,10 (1 H, s), 10,81 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{18}H_{20}N_6O$ *m/z* 337,2 (M+1).



483

(R)-1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-3-carboxamit 483.

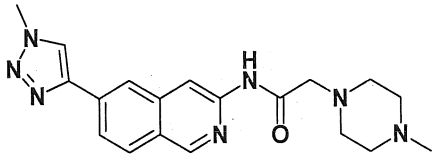
Chất rắn màu trắng (45,9 mg, 0,117 mmol, hiệu suất 82,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (3 H, d, *J*=6,59 Hz), 0,91 (3 H, d, *J*=6,59 Hz), 1,50 - 1,61 (2 H, m), 1,65 - 1,73 (1 H, m), 1,78 - 1,86 (2 H, m), 2,08 (2 H, br d, *J*=7,41 Hz), 2,10 - 2,16 (1 H, m), 2,25 - 2,33 (1 H, m), 2,55 - 2,62 (1 H, m), 2,77 (2 H, br d, *J*=7,68 Hz), 4,14 (3 H, s), 8,01 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,11 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,28 (1 H, s), 8,49 (1 H, s), 8,73 (1 H, s), 9,10 (1 H, s), 10,73 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{28}N_6O$ *m/z* 393,2 (M+1).



487

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl) axetamit 487.

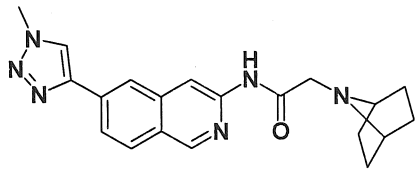
Chất rắn trắng nhạt (18,2 mg, 0,054 mmol, hiệu suất 16,0%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,78 (4 H, dt, *J*=6,52, 3,19 Hz), 2,62 - 2,70 (4 H, m), 3,36 (2 H, s), 4,14 (3 H, s), 8,04 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 8,13 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,34 (1 H, s), 8,50 (1 H, s), 8,74 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 9,98 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{18}H_{20}N_6O$ *m/z* 337,15 (M+1).



500

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)axetamit 500.

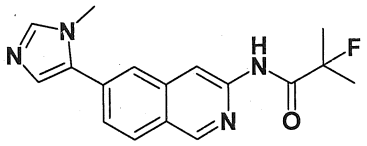
Chất rắn màu be (5,0 mg, 0,014 mmol, hiệu suất 4,1%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,19 (3 H, s), 2,34 - 2,46 (4 H, m), 2,58 (4 H, br s), 3,23 (2 H, s), 4,14 (3 H, s), 8,04 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,14 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,34 (1 H, s), 8,50 (1 H, s), 8,74 (1 H, s), 9,13 (1 H, s), 10,00 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{23}N_7O$ *m/z* 366,2 (M+1).



513

2-(7-azabixyclo[2,2,1]heptan-7-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl) isoquinolin-3-yl)axetamit 513.

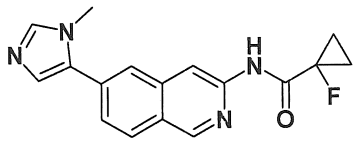
Chất rắn màu trắng (12,2 mg, 0,034 mmol, hiệu suất 17,8%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,34 (4 H, br d, *J*=7,14 Hz), 1,75 (4 H, br d, *J*=6,86 Hz), 3,20 (2 H, s), 3,37 (2 H, br s), 4,14 (3 H, s), 8,05 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 8,14 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,35 (1 H, s), 8,52 (1 H, s), 8,74 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 10,14 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{22}N_6O$ *m/z* 363,2 (M+1).



517

2-flo-2-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl) propanamit 517.

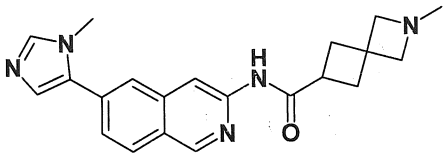
Chất rắn trắng nhạt (70,0 mg, 0,224 mmol, hiệu suất 50,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,64 (6 H, d, *J*=21,70 Hz), 3,83 (3 H, s), 7,32 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 7,73 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,79 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,14 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,49 (1 H, s), 9,18 (1 H, s), 9,85 (1 H, br d, *J*=3,57 Hz) ;ESIMS được phát hiện cho $C_{17}H_{17}FN_4O$ *m/z* 313,0 (M+1).



521

1-flo-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclopropan-1-carboxamit 521.

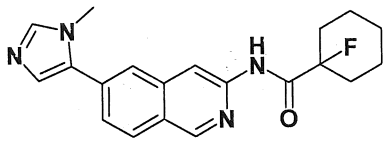
Chất rắn màu trắng (100,0 mg, 0,306 mmol, hiệu suất 63,1%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,34 - 1,42 (2 H, m), 1,42 - 1,52 (2 H, m), 3,83 (3 H, s), 7,38 (1 H, br s), 7,73 (1 H, br d, J=8,51 Hz), 7,86 (1 H, br s), 8,06 (1 H, s), 8,14 (1 H, d, J=8,51 Hz), 8,47 (1 H, s), 9,19 (1 H, s), 10,29 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{17}H_{15}FN_4O$ m/z 311,1 (M+1).



523

2-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-azaspiro[3,3] heptan-6-carboxamit 523.

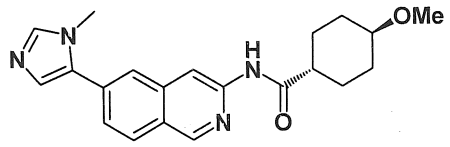
Chất rắn màu trắng (5,0 mg, 0,014 mmol, hiệu suất 7,1%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,15 (3 H, s), 2,22 - 2,36 (4 H, m), 3,04 (2 H, s), 3,14 (2 H, s), 3,22 - 3,29 (1 H, m), 3,83 (3 H, s), 7,30 (1 H, d, J=1,10 Hz), 7,66 (1 H, dd, J=8,51, 1,65 Hz), 7,79 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 8,08 (1 H, d, J=8,51 Hz), 8,54 (1 H, s), 9,11 (1 H, s), 10,42 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{23}N_5O$ m/z 362,2 (M+1).



527

1-flo-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit 527.

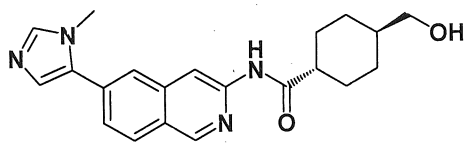
Chất rắn màu trắng (16,0 mg, 0,043 mmol, hiệu suất 10,1%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,30 - 1,42 (1 H, m), 1,50 - 1,63 (2 H, m), 1,68 (3 H, br d, *J*=9,61 Hz), 1,85 - 2,02 (4 H, m), 3,84 (3 H, s), 7,32 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 7,73 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,92 Hz), 7,80 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,13 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,50 (1 H, s), 9,17 (1 H, s), 9,83 (1 H, d, *J*=4,12 Hz); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{21}FN_4O$ *m/z* 353,15 (M+1).



528

trans-4-metoxy-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl) xyclohexan-1-carboxamit 528.

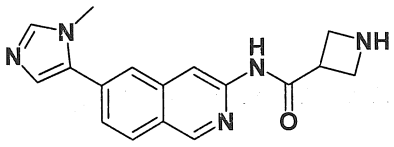
Chất rắn màu trắng (96,6 mg, 0,265 mmol, hiệu suất 39,6%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 - 1,18 (2 H, m), 1,44 - 1,56 (2 H, m), 1,86 - 1,95 (2 H, m), 2,04 - 2,12 (2 H, m), 2,52 - 2,58 (1 H, m), 3,07 - 3,16 (1 H, m), 3,25 (3 H, s), 3,82 (3 H, s), 7,30 (1 H, s), 7,66 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,79 (1 H, s), 7,99 (1 H, s), 8,08 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,52 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 10,50 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{24}N_4O_2$ *m/z* 365,2 (M+1).



531

trans-4-(hydroxymetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit 531.

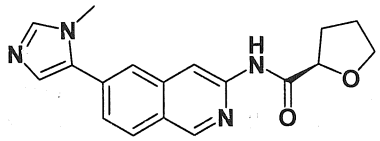
Chất rắn trắng nhạt (17,0 mg, 0,047 mmol, hiệu suất 7,0%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 (2 H, qd, *J*=12,81, 3,29 Hz), 1,36 (1 H, dtt, *J*=14,75, 5,90, 5,90, 3,05, 3,05 Hz), 1,45 (2 H, qd, *J*=12,76, 3,16 Hz), 1,80 (2 H, br dd, *J*=13,04, 2,61 Hz), 1,84 - 1,93 (2 H, m), 2,51 - 2,54 (1 H, m), 3,24 (2 H, t, *J*=5,76 Hz), 3,82 (3 H, s), 4,38 (1 H, t, *J*=5,35 Hz), 7,30 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 7,66 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,79 (1 H, s), 7,98 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,08 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,53 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 10,47 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{24}N_4O_2$ *m/z* 365,2 (M+1).



535

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit 535.

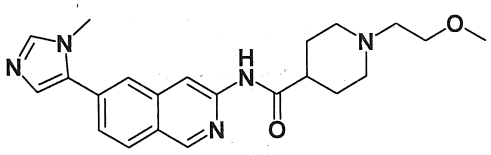
Chất rắn màu cam (4,0 mg, 0,013 mmol, hiệu suất 3,5%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,23 - 3,32 (1 H, m), 3,70 - 3,78 (2 H, m), 3,83 (3 H, s), 3,90 - 3,98 (2 H, m), 7,31 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 7,69 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,80 (1 H, s), 8,03 (1 H, s), 8,10 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,57 (1 H, s), 9,13 (1 H, s), 10,65 (1 H, br s) ESIMS được phát hiện cho $C_{17}H_{17}N_5O$ *m/z* 308,15 (M+1).



537

(R)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)tetrahydrofuran-2-carboxamit 537.

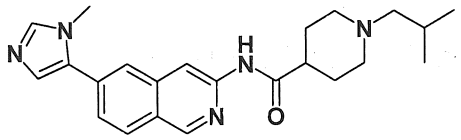
Chất rắn trắng nhạt (100,0 mg, 0,310 mmol, hiệu suất 69,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,84 - 1,97 (2 H, m), 1,98 - 2,08 (1 H, m), 2,20 - 2,31 (1 H, m), 3,83 (3 H, s), 3,84 - 3,90 (1 H, m), 4,00 - 4,07 (1 H, m), 4,54 (1 H, dd, *J*=8,23, 5,76 Hz), 7,31 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 7,70 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,79 (1 H, s), 8,05 (1 H, s), 8,11 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,52 (1 H, s), 9,14 (1 H, s), 9,79 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{18}H_{18}N_4O_2$ *m/z* 323,0 (M+1).



547

1-(2-metoxyetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit 547.

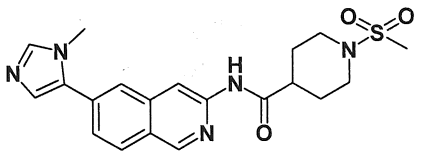
Chất rắn màu trắng-vàng (5,0 mg, 0,013 mmol, hiệu suất 8,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 1,88 - 1,98 (4 H, m), 2,25 (2 H, dt, *J*=11,05, 7,51 Hz), 2,56 (1 H, dt, *J*=15,51, 7,62 Hz), 2,66 (2 H, t, *J*=5,63 Hz), 3,12 (2 H, br d, *J*=11,80 Hz), 3,36 (3 H, s), 3,57 (2 H, t, *J*=5,63 Hz), 3,85 (3 H, s), 7,28 (1 H, s), 7,64 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,94 (1 H, s), 8,07 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,51 (1 H, s), 9,06 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{27}N_5O_2$ *m/z* 394,2 (M+1).



554

1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 554.

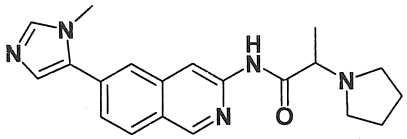
Chất rắn màu trắng (50,0 mg, 0,121 mmol, hiệu suất 31,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,85 (6 H, d, *J*=6,59 Hz), 1,60 - 1,73 (2 H, m), 1,74 - 1,81 (3 H, m), 1,83 - 1,91 (2 H, m), 2,02 (2 H, d, *J*=7,41 Hz), 2,52 - 2,60 (1 H, m), 2,86 (2 H, br d, *J*=11,25 Hz), 3,83 (3 H, s), 7,30 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 7,66 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,79 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 8,08 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,54 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 10,52 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{23}H_{29}N_5O$ *m/z* 392,2 (M+1).



561

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(metylsulfonyl) piperidin-4-carboxamit 561.

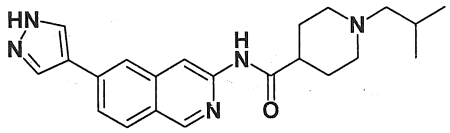
Chất rắn màu be (15,0 mg, 0,036 mmol, hiệu suất 21,7%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,64 - 1,77 (2 H, m), 1,91 - 1,98 (2 H, m), 2,65 - 2,73 (1 H, m), 2,77 (2 H, td, *J*=11,94, 2,20 Hz), 2,89 (3 H, s), 3,59 - 3,67 (2 H, m), 3,83 (3 H, s), 7,30 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 7,67 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,51 Hz), 7,78 (1 H, s), 8,01 (1 H, s), 8,09 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,54 (1 H, s), 9,13 (1 H, s), 10,62 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5O_3S$ *m/z* 413,9 (M+1).



579

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl) propanamit 579.

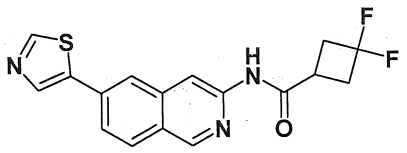
Chất rắn màu trắng (15,0 mg, 0,043 mmol, hiệu suất 10,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,30 (3 H, d, *J*=6,86 Hz), 1,74 (4 H, br s), 2,56 - 2,69 (4 H, m), 3,28 - 3,31 (1 H, m), 3,83 (3 H, s), 7,31 (1 H, s), 7,69 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,80 (1 H, s), 8,04 (1 H, s), 8,10 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,53 (1 H, s), 9,13 (1 H, s), 10,02 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5O$ *m/z* 350,2 (M+1).



643

N-(6-(1H-Pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-isobutylpiperidin-4-carboxamit 643.

Chất rắn màu nâu (31,0 mg, 0,082 mmol, hiệu suất 32,1%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,86 (6 H, d, *J*=6,59 Hz), 1,62 - 1,73 (2 H, m), 1,73 - 1,80 (3 H, m), 1,82 - 1,91 (2 H, m), 2,02 (2 H, d, *J*=7,41 Hz), 2,51 - 2,59 (1 H, m), 2,86 (2 H, br d, *J*=11,25 Hz), 7,80 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,51 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,09 (1 H, s), 8,14 (1 H, br s), 8,42 (1 H, br s), 8,45 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 10,44 (1 H, s), 13,09 (1 H, br s); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{27}N_5O$ *m/z* 378,2 (M+1).

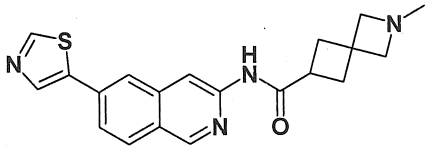


699

3,3-diflo-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclobutan-1-carboxamit 699.

Chất rắn màu be (8,0 mg, 0,023 mmol, hiệu suất 8,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,75 - 2,90 (5 H, m), 7,89 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,78 Hz), 8,12 (1 H, d,

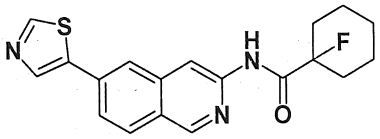
J=8,51 Hz), 8,24 (1 H, s), 8,56 (1 H, s), 8,57 (1 H, s), 9,14 (1 H, s), 9,20 (1 H, s), 10,82 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{17}H_{13}F_2N_3OS$ *m/z* 346,05 (M+1).



700

2-metyl-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit 700.

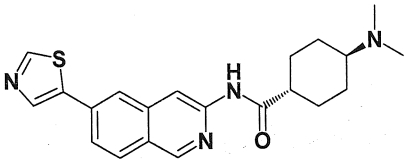
Chất rắn màu be (4,0 mg, 0,011 mmol, hiệu suất 12,8%). ^{1}H NMR (499 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 2,39 (3 H, s), 2,42 - 2,55 (4 H, m), 3,22 - 3,29 (1 H, m), 3,41 (2 H, s), 3,48 (2 H, s), 7,83 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,05 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,11 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,40 (1 H, s), 8,50 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 9,06 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{20}N_4OS$ *m/z* 365,1 (M+1).



704

1-flo-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit 704.

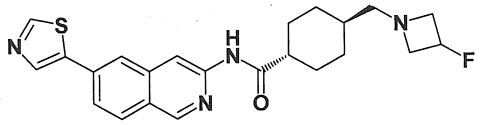
Chất rắn màu hồng nhạt (14,0 mg, 0,039 mmol, hiệu suất 17,9%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,28 - 1,42 (1 H, m), 1,49 - 1,62 (2 H, m), 1,68 (3 H, br d, *J*=9,61 Hz), 1,85 - 2,02 (4 H, m), 7,93 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,78 Hz), 8,15 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,28 (1 H, s), 8,49 (1 H, s), 8,58 (1 H, s), 9,18 (1 H, s), 9,20 (1 H, s), 9,87 (1 H, d, *J*=4,12 Hz); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{18}FN_3OS$ *m/z* 355,9 (M+1).



707

trans-4-(dimetylamino)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit 707.

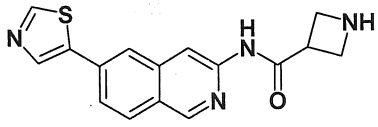
Chất rắn màu trắng (48,0 mg, 0,126 mmol, 25,1% hiệu suất). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,12 - 1,22 (2 H, m), 1,42 - 1,54 (2 H, m), 1,83 - 1,97 (4 H, m), 2,11 - 2,16 (1 H, m), 2,18 (6 H, s), 2,43 - 2,49 (1 H, m), 7,85 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,51 Hz), 8,10 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,19 (1 H, s), 8,52 (1 H, s), 8,55 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 9,19 (1 H, s), 10,49 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{24}N_4OS$ *m/z* 381,2 (M+1).



711

trans-4-((3-floazetidin-1-yl)metyl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit 711.

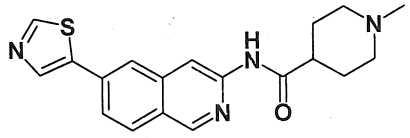
Chất rắn màu be (22,0 mg, 0,052 mmol, hiệu suất 21,8%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,84 - 0,97 (2 H, m), 1,21 - 1,33 (1 H, m), 1,44 (2 H, qd, *J*=12,76, 2,88 Hz), 1,80 (2 H, br dd, *J*=12,76, 2,33 Hz), 1,86 (2 H, br d, *J*=10,70 Hz), 2,29 (2 H, d, *J*=6,86 Hz), 2,45 - 2,49 (1 H, m), 2,97 - 3,08 (2 H, m), 3,48 - 3,60 (2 H, m), 5,12 (1 H, dq, *J*=58,00, 5,20 Hz), 7,86 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,10 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,19 (1 H, s), 8,52 (1 H, s), 8,56 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 9,19 (1 H, s), 10,49 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{23}H_{25}FN_4OS$ *m/z* 425,2 (M+1).



713

N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit 713.

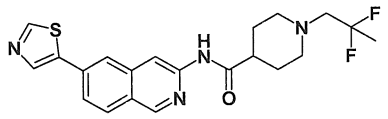
Chất rắn màu cam (6,0 mg, 0,019 mmol, hiệu suất 8,4%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,70 (2 H, br t, *J*=7,96 Hz), 3,82 (1 H, dt, *J*=15,09, 7,55 Hz), 3,87 - 3,93 (2 H, m), 7,88 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,92 Hz), 8,11 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,24 (1 H, s), 8,57 (1 H, br s), 8,57 (1 H, s), 9,13 (1 H, s), 9,20 (1 H, s), 10,65 (1 H, br s); ESIMS được phát hiện cho $C_{16}H_{14}N_4OS$ *m/z* 311,1 (M+1).



718

1-metyl-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 718.

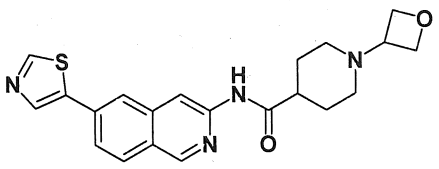
Chất rắn màu be (16,0 mg, 0,045 mmol, hiệu suất 21,1%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,62 - 1,73 (2 H, m), 1,74 - 1,81 (2 H, m), 1,87 (2 H, td, *J*=11,53, 1,92 Hz), 2,16 (3 H, s), 2,51 - 2,56 (1 H, m), 2,81 (2 H, br d, *J*=11,25 Hz), 7,86 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,51 Hz), 8,10 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,20 (1 H, s), 8,53 (1 H, s), 8,55 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 9,19 (1 H, s), 10,54 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{20}N_4OS$ *m/z* 352,9 (M+1).



731

1-(2,2-diflopropyl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 731.

Chất rắn màu trắng (54,3 mg, 0,131 mmol, hiệu suất 52,2%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,63 (3 H, t, *J*=19,07 Hz), 1,68 - 1,75 (2 H, m), 1,75 - 1,81 (2 H, m), 2,22 (2 H, td, *J*=11,66, 2,47 Hz), 2,51 - 2,60 (1 H, m), 2,71 (2 H, t, *J*=14,00 Hz), 2,95 (2 H, br d, *J*=11,53 Hz), 7,86 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,78 Hz), 8,10 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,21 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,53 (1 H, s), 8,56 (1 H, s), 9,13 (1 H, s), 9,19 (1 H, s), 10,56 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{22}F_2N_4OS$ *m/z* 417,2 (M+1).

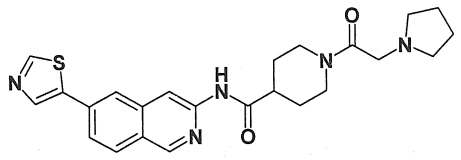


737

1-(oxetan-3-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 737.

Chất rắn màu trắng (39,0 mg, 0,099 mmol, hiệu suất 42,9%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,64 - 1,73 (2 H, m), 1,75 - 1,85 (4 H, m), 2,53 - 2,61 (1 H, m), 2,71 - 2,78 (2 H, m), 3,35 - 3,41 (1 H, m), 4,43 (2 H, t, *J*=6,17 Hz), 4,53 (2 H, t, *J*=6,45 Hz), 7,86 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,10 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,21 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 8,55

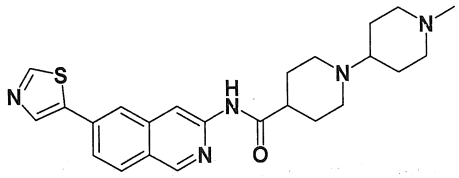
(1 H, s), 8,56 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 9,19 (1 H, s), 10,56 (1 H, s) ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{22}N_4O_2S$ *m/z* 395,1 (M+1).



741

1-(2-(pyrolidin-1-yl)axetyl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 741.

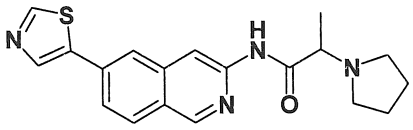
Chất rắn màu trắng (124,6 mg, 0,277 mmol, hiệu suất 69,7%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,42 - 1,55 (1 H, m), 1,57 - 1,68 (1 H, m), 1,72 (4 H, br s), 1,85 (2 H, br d, *J*=10,98 Hz), 2,55 (4 H, br s), 2,58 - 2,67 (1 H, m), 2,78 - 2,88 (1 H, m), 3,03 (1 H, br t, *J*=11,94 Hz), 3,25 - 3,30 (1 H, m), 3,44 (1 H, br d, *J*=13,17 Hz), 4,07 (1 H, br d, *J*=14,00 Hz), 4,40 (1 H, br d, *J*=12,62 Hz), 7,87 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,11 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,21 (1 H, s), 8,53 (1 H, s), 8,56 (1 H, s), 9,13 (1 H, s), 9,19 (1 H, s), 10,64 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{27}N_5O_2S$ *m/z* 449,9 (M+1).



743

1'-metyl-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-[1,4'-bipiperidin]-4-carboxamit 743.

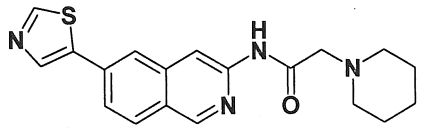
Chất rắn màu be (55,0 mg, 0,126 mmol, hiệu suất 36,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,43 (2 H, qd, *J*=11,94, 3,70 Hz), 1,58 - 1,71 (4 H, m), 1,75 - 1,87 (4 H, m), 2,09 - 2,20 (3 H, m), 2,12 (3 H, s), 2,51 - 2,57 (1 H, m), 2,77 (2 H, br d, *J*=11,53 Hz), 2,90 (2 H, br d, *J*=11,25 Hz), 7,86 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,10 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,20 (1 H, s), 8,54 (1 H, s), 8,55 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 9,19 (1 H, s), 10,52 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{29}N_5OS$ *m/z* 436,2 (M+1).



758

2-(pyrolidin-1-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)propanamit 758.

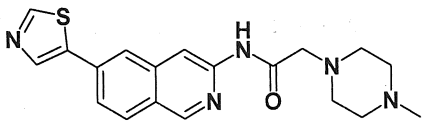
Chất rắn màu be (40,0 mg, 0,114 mmol, hiệu suất 26,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,30 (3 H, d, *J*=6,86 Hz), 1,74 (4 H, br s), 2,56 - 2,68 (4 H, m), 3,27 - 3,34 (1 H, m), 7,88 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,78 Hz), 8,12 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,25 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,53 (1 H, s), 8,57 (1 H, s), 9,13 (1 H, s), 9,20 (1 H, s), 10,04 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{20}N_4OS$ *m/z* 353,2 (M+1).



760

2-(piperidin-1-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit 760.

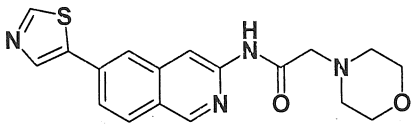
Chất rắn màu trắng-vàng (8,0 mg, 0,023 mmol, hiệu suất 16,1%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,40 - 1,48 (2 H, m), 1,59 (4 H, dt, *J*=11,05, 5,59 Hz), 2,51 - 2,57 (4 H, m), 3,18 (2 H, s), 7,89 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,92 Hz), 8,13 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,27 (1 H, d, *J*=1,10 Hz), 8,53 (1 H, s), 8,58 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 9,14 (1 H, s), 9,20 (1 H, s), 9,99 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{20}N_4OS$ *m/z* 353,1 (M+1).



767

2-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit 767.

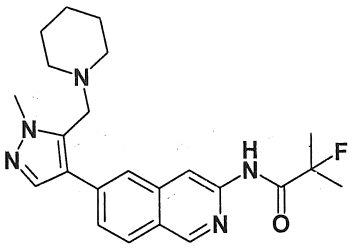
Chất rắn màu be (10,0 mg, 0,027 mmol, hiệu suất 8,2%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,19 (3 H, s), 2,40 (4 H, br s), 2,59 (4 H, br s), 3,23 (2 H, s), 7,89 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,13 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,28 (1 H, s), 8,53 (1 H, s), 8,58 (1 H, s), 9,14 (1 H, s), 9,20 (1 H, s), 10,02 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{21}N_5OS$ *m/z* 368,0 (M+1).



773

2-morpholino-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit 773.

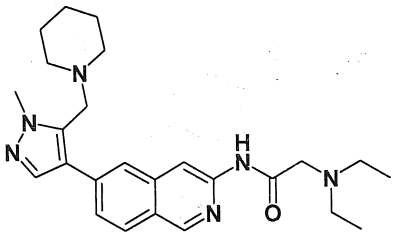
Chất rắn màu xanh lá nhạt (43,0 mg, 0,121 mmol, hiệu suất 42,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,54 - 2,62 (4 H, m), 3,26 (2 H, s), 3,62 - 3,69 (4 H, m), 7,89 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,78 Hz), 8,13 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,27 (1 H, s), 8,53 (1 H, s), 8,58 (1 H, s), 9,15 (1 H, s), 9,20 (1 H, s), 10,10 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{18}H_{18}N_4O_2S$ *m/z* 355,1 (M+1).



784

2-flo-2-metyl-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)propanamit 784.

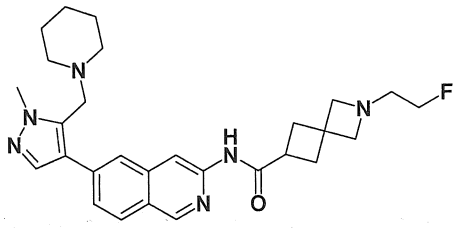
Chất rắn màu be (40,0 mg, 0,098 mmol, hiệu suất 36,9%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,38 (2 H, br d, *J*=3,29 Hz), 1,49 (4 H, quin, *J*=5,21 Hz), 1,64 (6 H, d, *J*=22,00 Hz), 2,37 (4 H, br s), 3,65 (2 H, s), 3,92 (3 H, s), 7,76 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,82 (1 H, s), 8,08 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,13 (1 H, s), 8,42 (1 H, s), 9,13 (1 H, s), 9,85 (1 H, d, *J*=3,84 Hz); ESIMS được phát hiện cho $C_{23}H_{28}FN_5O$ *m/z* 410,2 (M+1).



785

2-(dietylamino)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl) isoquinolin-3-yl)axetamit 785.

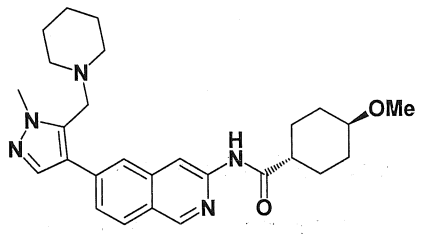
Gôm màu cam (200,0 mg, 0,460 mmol, hiệu suất 60,1%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (6 H, t, *J*=7,14 Hz), 1,34 - 1,42 (2 H, m), 1,44 - 1,54 (4 H, m), 2,36 (4 H, br s), 2,64 (4 H, q, *J*=6,95 Hz), 3,24 (2 H, s), 3,64 (2 H, s), 3,91 (3 H, s), 7,72 (1 H, dd, *J*=8,37, 1,51 Hz), 7,81 (1 H, s), 8,04 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,12 (1 H, s), 8,45 (1 H, s), 9,08 (1 H, s), 9,93 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{25}H_{34}N_6O$ *m/z* 435,3 (M+1).



791

2-(2-floetyl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl) isoquinolin-3-yl)-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit 791.

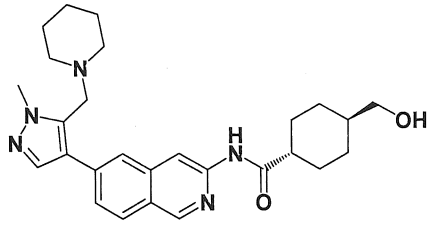
Chất rắn màu trắng (20,0 mg, 0,041 mmol, hiệu suất 23,2%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,38 (2 H, br d, *J*=3,57 Hz), 1,45 - 1,54 (4 H, m), 2,24 - 2,33 (4 H, m), 2,36 (4 H, br s), 2,60 (2 H, dt, *J*=28,60, 4,95 Hz), 3,12 (2 H, s), 3,22 (2 H, s), 3,27 (1 H, t, *J*=8,37 Hz), 3,65 (2 H, s), 3,91 (3 H, s), 4,36 (2 H, dt, *J*=47,80, 4,95 Hz), 7,69 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 7,80 (1 H, s), 8,02 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,04 (1 H, s), 8,46 (1 H, s), 9,06 (1 H, s), 10,39 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{28}H_{35}FN_6O$ *m/z* 491,3 (M+1).



795

trans-4-metoxy-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit 795.

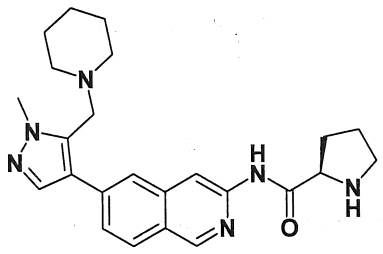
Chất rắn màu trắng (33,7 mg, 0,073 mmol, hiệu suất 54,7%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 - 1,18 (2 H, m), 1,38 (2 H, br d, *J*=3,29 Hz), 1,43 - 1,52 (6 H, m), 1,89 (2 H, br d, *J*=11,53 Hz), 2,04 - 2,12 (2 H, m), 2,36 (4 H, br s), 2,51 - 2,57 (1 H, m), 3,12 (1 H, tt, *J*=10,67, 4,15 Hz), 3,25 (3 H, s), 3,64 (2 H, s), 3,91 (3 H, s), 7,69 (1 H, dd, *J*=8,37, 1,51 Hz), 7,80 (1 H, s), 8,02 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,04 (1 H, br s), 8,45 (1 H, s), 9,07 (1 H, s), 10,46 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{27}H_{35}N_5O_2$ *m/z* 462,3 (M+1).



798

trans-4-(hydroxymetyl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit 798.

Chất rắn màu trắng (50,6 mg, 0,110 mmol, hiệu suất 103%). ^{11}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 - 1,01 (2 H, m), 1,32 - 1,42 (4 H, m), 1,42 - 1,53 (6 H, m), 1,80 (2 H, br dd, *J*=13,04, 2,61 Hz), 1,85 - 1,91 (2 H, m), 2,36 (4 H, br s), 3,24 (2 H, t, *J*=5,63 Hz), 3,64 (2 H, s), 3,91 (3 H, s), 4,39 (1 H, t, *J*=5,21 Hz), 7,68 (1 H, dd, *J*=8,37, 1,51 Hz), 7,80 (1 H, s), 8,00 - 8,06 (2 H, m), 8,46 (1 H, s), 9,07 (1 H, s), 10,42 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{27}H_{35}N_5O_2$ *m/z* 462,3 (M+1).

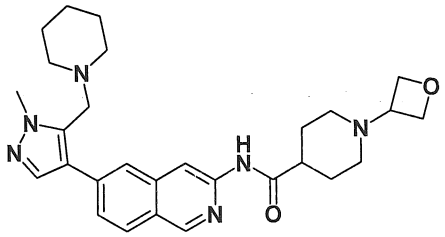


803

(R)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-2-carboxamit 803.

Chất rắn trắng nhạt (40,0 mg, 0,096 mmol, hiệu suất 58,7%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,38 (2 H, br s), 1,46 - 1,52 (4 H, m), 1,67 (2 H, quin, *J*=6,79 Hz),

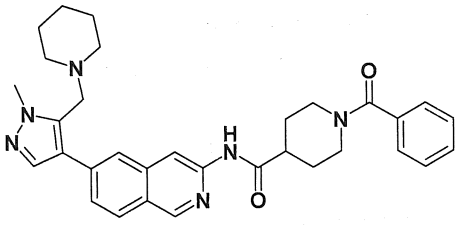
1,80 - 1,89 (1 H, m), 2,05 - 2,15 (1 H, m), 2,36 (4 H, br s), 2,87 (1 H, dt, *J*=10,15, 6,31 Hz), 2,97 (1 H, dt, *J*=10,15, 6,72 Hz), 3,64 (2 H, s), 3,80 (1 H, dd, *J*=9,06, 5,49 Hz), 3,91 (3 H, s), 7,71 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,81 (1 H, s), 8,04 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,10 (1 H, s), 8,46 (1 H, s), 9,07 (1 H, s), 10,36 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{30}N_6O$ *m/z* 419,3 (M+1).



826

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-carboxamit 826.

Chất rắn trắng nhạt (40,0 mg, 0,082 mmol, hiệu suất 27,2%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,34 - 1,42 (2 H, m), 1,44 - 1,53 (4 H, m), 1,63 - 1,73 (2 H, m), 1,74 - 1,86 (4 H, m), 2,36 (4 H, br s), 2,53 - 2,61 (1 H, m), 2,71 - 2,82 (2 H, m), 3,40 (1 H, br s), 3,65 (2 H, br s), 3,91 (3 H, s), 4,44 (2 H, br t, *J*=5,90 Hz), 4,50 - 4,57 (2 H, m), 7,69 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,51 Hz), 7,79 (1 H, s), 7,99 - 8,06 (2 H, m), 8,47 (1 H, s), 9,07 (1 H, s), 10,48 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{28}H_{36}N_6O_2$ *m/z* 489,3 (M+1).

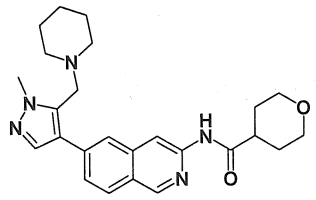


831

1-benzoyl-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl) isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 831.

Chất rắn màu trắng (53,0 mg, 0,099 mmol, hiệu suất 58,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,38 (2 H, br d, *J*=3,02 Hz), 1,45 - 1,54 (4 H, m), 1,57 - 1,71 (2 H, m), 1,74 - 1,86 (1 H, m), 1,89 - 1,98 (1 H, m), 2,36 (4 H, br s), 2,45 - 2,49 (1 H, m), 2,86 (2 H, ddt, *J*=11,25, 7,55, 3,77, 3,77 Hz), 3,02 - 3,16 (1 H, m), 3,65 (2 H, s), 3,91 (3 H,

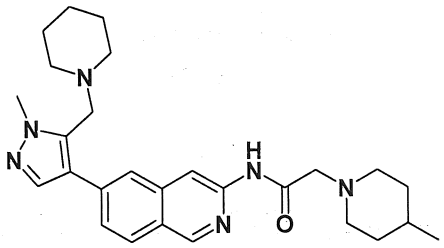
s), 4,46 - 4,61 (1 H, m), 7,37 - 7,43 (2 H, m), 7,43 - 7,49 (3 H, m), 7,70 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 7,80 (1 H, s), 8,03 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,06 (1 H, s), 8,46 (1 H, s), 9,08 (1 H, s), 10,58 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{32}H_{36}N_6O_2$ *m/z* 537,3 (M+1).



839

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamit 839.

Chất rắn vô định hình màu trắng (25,8 mg, 0,060 mmol, hiệu suất 69,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 - 1,41 (2 H, m), 1,46 - 1,52 (4 H, m), 1,66 - 1,77 (4 H, m), 2,36 (4 H, br d, *J*=1,65 Hz), 2,77 - 2,88 (1 H, m), 3,33 - 3,39 (2 H, m), 3,65 (2 H, s), 3,89 - 3,94 (2 H, m), 3,91 (3 H, s), 7,66 - 7,73 (1 H, m), 7,80 (1 H, s), 8,00 - 8,06 (2 H, m), 8,46 (1 H, s), 9,08 (1 H, s), 10,52 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{25}H_{31}N_5O_2$ *m/z* 434,2 (M+1).

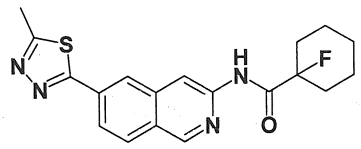


851

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperidin-1-yl)axetamit 851.

Chất rắn trắng nhạt (180,0 mg, 0,391 mmol, hiệu suất 54,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,93 (3 H, d, *J*=6,31 Hz), 1,20 - 1,30 (2 H, m), 1,33 - 1,42 (3 H, m), 1,44 - 1,53 (4 H, m), 1,63 (2 H, br d, *J*=11,53 Hz), 2,16 - 2,24 (2 H, m), 2,36 (4 H, br s), 2,87 (2 H, br d, *J*=11,53 Hz), 3,18 (2 H, s), 3,65 (2 H, s), 3,91 (3 H, s), 7,72 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 7,82 (1 H, s), 8,05 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,12 (1 H, s), 8,45 (1

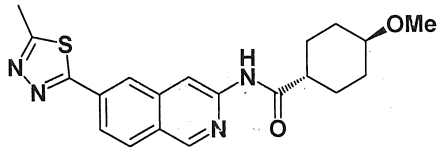
H, s), 9,08 (1 H, s), 9,91 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{27}H_{36}N_6O$ *m/z* 461,3 (M+1).



883

1-flo-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit 883.

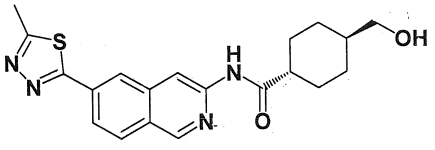
Chất rắn trắng nhạt (36,5 mg, 0,099 mmol, hiệu suất 63,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,31 - 1,40 (1 H, m), 1,51 - 1,62 (2 H, m), 1,69 (3 H, br d, *J*=9,33 Hz), 1,87 - 2,02 (4 H, m), 2,83 (3 H, s), 8,15 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,24 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,53 (1 H, s), 8,58 (1 H, s), 9,27 (1 H, s), 9,97 (1 H, d, *J*=3,84 Hz); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{19}FN_4OS$ *m/z* 371,1 (M+1).



885

trans-4-metoxy-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl) xyclohexan-1-carboxamit 885.

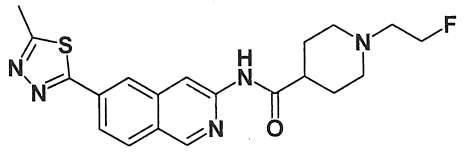
Chất rắn màu trắng (33,4 mg, 0,087 mmol, hiệu suất 21,2%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 - 1,19 (2 H, m), 1,44 - 1,56 (2 H, m), 1,88 - 1,94 (2 H, m), 2,05 - 2,13 (2 H, m), 2,52 - 2,58 (1 H, m), 2,83 (3 H, s), 3,09 - 3,17 (1 H, m), 3,25 (3 H, s), 8,09 (1 H, dd, *J*=8,65, 1,51 Hz), 8,19 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,44 (1 H, s), 8,60 (1 H, s), 9,21 (1 H, s), 10,60 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{22}N_4O_2S$ *m/z* 383,15 (M+1).



888

trans-4-(hydroxymetyl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit 888.

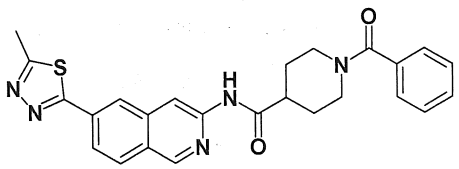
Chất rắn màu trắng (12,4 mg, 0,032 mmol, hiệu suất 39,0%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 - 1,02 (2 H, m), 1,30 - 1,40 (1 H, m), 1,46 (2 H, qd, *J*=12,76, 3,43 Hz), 1,81 (2 H, br dd, *J*=13,04, 2,61 Hz), 1,86 - 1,93 (2 H, m), 2,52 - 2,56 (1 H, m), 2,83 (3 H, s), 3,24 (2 H, t, *J*=5,76 Hz), 4,39 (1 H, t, *J*=5,35 Hz), 8,08 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,19 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,43 (1 H, s), 8,61 (1 H, s), 9,21 (1 H, s), 10,57 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{22}N_4O_2S$ *m/z* 383,1 (M+1).



900

1-(2-floetyl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit 900.

Chất rắn màu be (41,0 mg, 0,103 mmol, hiệu suất 19,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,69 (2 H, qd, *J*=12,12, 3,70 Hz), 1,76 - 1,85 (2 H, m), 2,02 - 2,09 (2 H, m), 2,52 - 2,57 (1 H, m), 2,62 (2 H, dt, *J*=28,35, 4,95 Hz), 2,83 (3 H, s), 2,95 (2 H, br d, *J*=11,53 Hz), 4,54 (2 H, dt, *J*=47,80, 4,95 Hz), 8,09 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,19 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,44 (1 H, s), 8,63 (1 H, s), 9,21 (1 H, s), 10,62 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{22}FN_5OS$ *m/z* 400,15 (M+1).

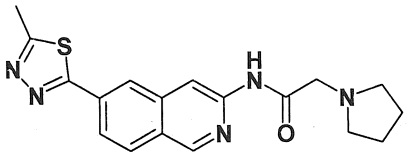


921

1-benzoyl-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 921.

Chất rắn trắng nhạt (78,5 mg, 0,172 mmol, hiệu suất 42,8%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,64 (2 H, br s), 1,77 - 1,89 (1 H, m), 1,90 - 2,04 (1 H, m), 2,78 - 2,92 (2 H, m), 2,83 (3 H, s), 3,10 (1 H, tdd, *J*=5,01, 5,01, 2,88, 1,37 Hz), 3,58 - 3,76 (1 H,

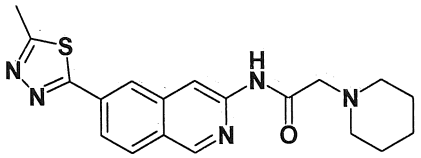
m), 4,42 - 4,61 (1 H, m), 7,37 - 7,43 (2 H, m), 7,43 - 7,49 (3 H, m), 8,10 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,19 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,46 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,62 (1 H, s), 9,22 (1 H, s), 10,72 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{25}H_{23}N_5O_2S$ *m/z* 458,2 (M+1).



932

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl) axetamit 932.

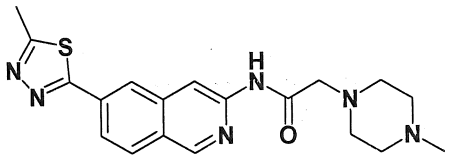
Chất rắn màu be (46,0 mg, 0,130 mmol, hiệu suất 21,7%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,78 (7 H, dt, *J*=6,86, 3,16 Hz), 2,62 - 2,70 (4 H, m), 2,83 (3 H, s), 3,38 (2 H, s), 8,12 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,21 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,50 (1 H, s), 8,61 (1 H, s), 9,22 (1 H, s), 10,08 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{18}H_{19}N_5OS$ *m/z* 354,1 (M+1).



939

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl) axetamit 939.

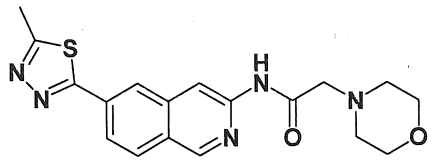
Chất rắn màu be (77,0 mg, 0,210 mmol, hiệu suất 21,0%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 - 1,47 (2 H, m), 1,59 (4 H, quin, *J*=5,56 Hz), 2,52 - 2,57 (4 H, m), 2,83 (3 H, s), 3,19 (2 H, s), 8,12 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,21 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,51 (1 H, s), 8,61 (1 H, s), 9,22 (1 H, s), 10,06 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{21}N_5OS$ *m/z* 368,2 (M+1).



946

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)axetamit 946.

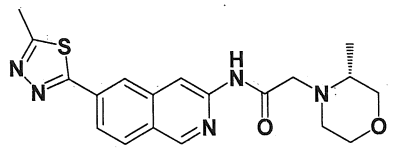
Chất rắn màu be (11,0 mg, 0,029 mmol, hiệu suất 8,7%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,19 (3 H, s), 2,40 (4 H, br s), 2,59 (4 H, br s), 2,83 (3 H, s), 3,24 (2 H, s), 8,12 (1 H, dd, *J*=8,78, 1,65 Hz), 8,21 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,51 (1 H, s), 8,61 (1 H, s), 9,23 (1 H, s), 10,09 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{22}N_6OS$ *m/z* 383,2 (M+1).



952

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinoaxetamit 952.

Chất rắn màu vàng nhạt (11,0 mg, 0,030 mmol, hiệu suất 9,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,55 - 2,61 (4 H, m), 2,83 (3 H, s), 3,27 (2 H, s), 3,62 - 3,70 (4 H, m), 8,12 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,21 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,51 (1 H, s), 8,62 (1 H, s), 9,23 (1 H, s), 10,17 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{18}H_{19}N_5O_2S$ *m/z* 370,1 (M+1).

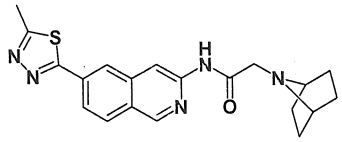


953

(R)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(3-metylmorpholino)axetamit 953.

Chất rắn màu be (66,0 mg, 0,172 mmol, hiệu suất 23,1%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 (3 H, d, *J*=6,31 Hz), 2,54 - 2,60 (1 H, m), 2,63 (1 H, ddd, *J*=9,06, 6,17, 2,88 Hz), 2,80 - 2,82 (1 H, m), 2,83 (3 H, s), 3,19 (1 H, dd, *J*=11,11, 8,92 Hz), 3,21 (1 H, d, *J*=16,47 Hz), 3,49 (1 H, d, *J*=16,47 Hz), 3,54 - 3,62 (1 H, m), 3,68 (1 H, dd, *J*=11,25, 3,02 Hz), 3,71 - 3,79 (1 H, m), 8,08 - 8,18 (1 H, m), 8,22 (1 H, d, *J*=8,51

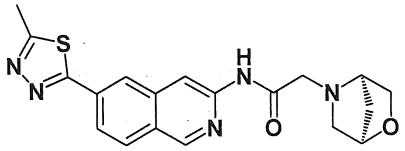
Hz), 8,51 (1 H, s), 8,62 (1 H, s), 9,23 (1 H, s), 10,13 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{21}N_5O_2S$ *m/z* 384,2 (M+1).



959

2-(7-azabixyclo[2,2,1]heptan-7-yl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl) isoquinolin-3-yl)axetamit 959.

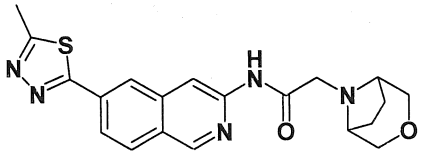
Chất rắn màu be (27,0 mg, 0,071 mmol, hiệu suất 18,7%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,34 (4 H, d, *J*=7,14 Hz), 1,71 - 1,79 (4 H, m), 2,83 (3 H, s), 3,21 (2 H, s), 3,35 - 3,40 (2 H, m), 8,12 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,22 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,52 (1 H, s), 8,63 (1 H, s), 9,22 (1 H, s), 10,21 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{21}N_5OS$ *m/z* 380,1 (M+1).



960

2-((1R,4R)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit 960.

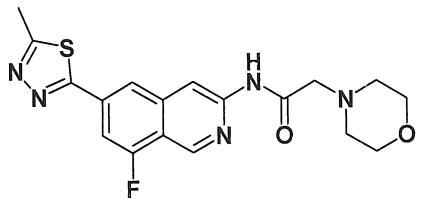
Chất rắn trắng nhạt (110,0 mg, 0,288 mmol, hiệu suất 47,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,67 (1 H, dd, *J*=9,74, 0,96 Hz), 1,87 (1 H, dd, *J*=9,74, 1,78 Hz), 2,63 (1 H, d, *J*=9,88 Hz), 2,83 (3 H, s), 2,96 (1 H, dd, *J*=9,88, 1,65 Hz), 3,48 (2 H, d, *J*=4,94 Hz), 3,59 (1 H, dd, *J*=7,68, 1,65 Hz), 3,64 (1 H, s), 3,88 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 4,41 (1 H, s), 8,12 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,22 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,51 (1 H, s), 8,62 (1 H, s), 9,23 (1 H, s), 10,07 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{19}N_5O_2S$ *m/z* 382,1 (M+1).



962

2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit 962.

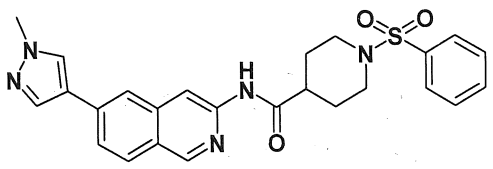
Chất rắn trắng nhạt (175,0 mg, 0,065 mmol, hiệu suất 17,4%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,76 - 1,82 (2 H, m), 1,87 - 1,94 (2 H, m), 2,83 (3 H, s), 3,16 (2 H, s), 3,18 (2 H, br d, J=1,10 Hz), 3,52 (2 H, dd, J=10,57, 1,51 Hz), 3,68 (2 H, d, J=10,43 Hz), 8,13 (1 H, dd, J=8,51, 1,65 Hz), 8,22 (1 H, d, J=8,78 Hz), 8,52 (1 H, s), 8,63 (1 H, s), 9,25 (1 H, s), 10,28 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{21}N_5O_2S$ *m/z* 396,15 (M+1).



963

N-(8-flo-6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinoaxetamit 963.

Chất rắn màu be (25,0 mg, 0,065 mmol, hiệu suất 17,4%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,55 - 2,63 (4 H, m), 2,83 (3 H, s), 3,28 (2 H, s), 3,61 - 3,69 (4 H, m), 7,89 (1 H, dd, J=11,11, 1,24 Hz), 8,40 (1 H, s), 8,68 (1 H, s), 9,34 (1 H, s), 10,32 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{18}H_{18}FN_5O_2S$ *m/z* 388,1 (M+1).

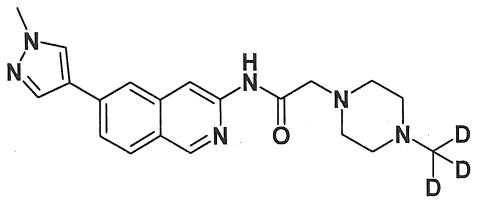


964

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(phenylsulfonyl) piperidin-4-carboxamit 964.

Chất rắn màu trắng (81,0 mg, 0,170 mmol, hiệu suất 63,7%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,62 - 1,75 (2 H, m), 1,90 (2 H, br dd, J=13,58, 2,88 Hz), 2,27 - 2,36 (2 H, m), 2,51 - 2,56 (1 H, m), 3,69 (2 H, br d, J=12,08 Hz), 3,90 (3 H, s), 7,65 - 7,70 (2

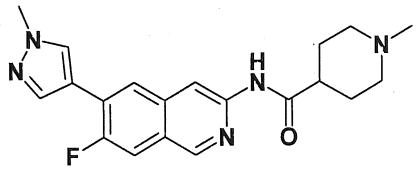
H, m), 7,72 - 7,80 (4 H, m), 7,99 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,03 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 8,39 (1 H, s), 9,01 (1 H, s), 10,45 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{25}H_{25}N_5O_3S$ *m/z* 475,9 (M+1).



965

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-(metyl-*d3*) piperazin-1-yl)axetamit 965.

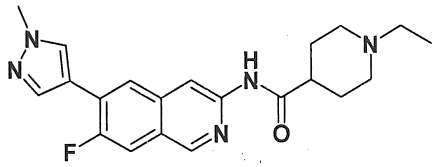
Chất rắn màu be (70,0 mg, 0,191 mmol, hiệu suất 28,9%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,40 (4 H, br s), 2,58 (4 H, br s), 3,22 (2 H, s), 3,90 (3 H, s), 7,77 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,02 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,10 (2 H, s), 8,37 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 9,92 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{21}[^2H_3]N_6O$ *m/z* 368,2 (M+1).



966

N-(7-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-metylpiperidin-4-carboxamit 966.

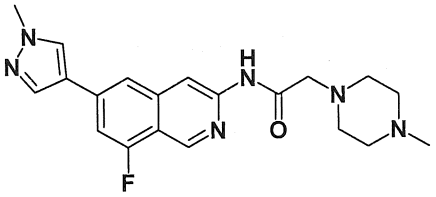
Chất rắn màu trắng (65,0 mg, 0,177 mmol, hiệu suất 80,2%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,62 - 1,72 (2 H, m), 1,73 - 1,80 (2 H, m), 1,86 (2 H, td, *J*=11,66, 2,20 Hz), 2,16 (3 H, s), 2,45 - 2,55 (1 H, m), 2,76 - 2,85 (2 H, m), 3,93 (3 H, s), 7,89 (1 H, d, *J*=11,80 Hz), 8,10 (1 H, s), 8,26 (1 H, d, *J*=7,41 Hz), 8,30 (1 H, d, *J*=2,74 Hz), 8,49 (1 H, s), 9,03 (1 H, s), 10,49 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{22}FN_5O$ *m/z* 368,2 (M+1).



967

1-etyl-N-(7-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit 967.

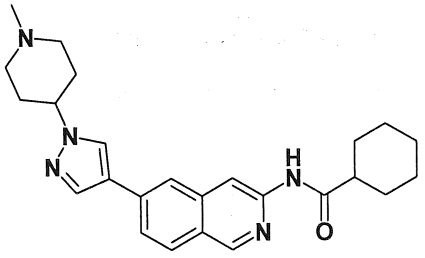
Chất rắn màu trắng (20,0 mg, 0,052 mmol, hiệu suất 26,9%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 (3 H, t, J=7,14 Hz), 1,67 (2 H, td, J=12,21, 3,57 Hz), 1,75 - 1,81 (2 H, m), 1,86 (2 H, td, J=11,73, 2,06 Hz), 2,31 (2 H, q, J=7,14 Hz), 2,51 - 2,58 (1 H, m), 2,87 - 2,95 (2 H, m), 3,93 (3 H, s), 7,89 (1 H, d, J=11,53 Hz), 8,10 (1 H, d, J=0,82 Hz), 8,26 (1 H, d, J=7,41 Hz), 8,30 (1 H, d, J=2,47 Hz), 8,50 (1 H, s), 9,03 (1 H, s), 10,49 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{24}FN_5O$ m/z 382,2 (M+1).



968

N-(8-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)axetamit 968.

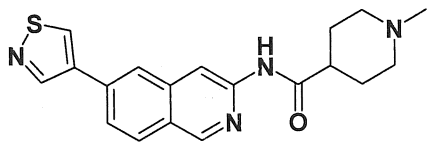
Chất rắn màu be (25,0 mg, 0,065 mmol, hiệu suất 23,1%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,33 (3 H, br s), 2,52 - 2,77 (8 H, m), 3,27 (2 H, s), 3,90 (3 H, s), 7,62 (1 H, dd, J=12,08, 1,37 Hz), 7,99 (1 H, s), 8,14 (1 H, d, J=0,82 Hz), 8,41 (1 H, s), 8,48 (1 H, s), 9,17 (1 H, s), 10,12 (1 H, br s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}FN_6O$ m/z 383,2 (M+1).



969

N-(6-(1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) xyclohexancarboxamit 969.

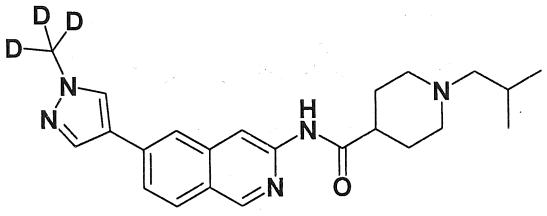
Chất rắn màu be (79,0 mg, 0,189 mmol, hiệu suất 63,0%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 - 1,34 (3 H, m), 1,39 - 1,51 (2 H, m), 1,66 (1 H, br d, *J*=11,25 Hz), 1,72 - 1,79 (2 H, m), 1,82 (2 H, br d, *J*=12,90 Hz), 1,94 - 2,11 (6 H, m), 2,22 (3 H, s), 2,52 - 2,60 (1 H, m), 2,87 (2 H, br d, *J*=11,25 Hz), 4,10 - 4,20 (1 H, m), 7,77 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,05 (1 H, s), 8,10 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 8,47 (1 H, s), 9,01 (1 H, s), 10,37 (1 H, s) ESIMS được phát hiện cho $C_{25}H_{31}N_5O$ *m/z* 418,25 (M+1).



970

N-(6-(isothiazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-metylpiperidin-4-carboxamit 970.

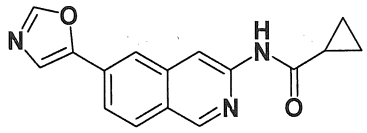
Chất rắn màu be (28,0 mg, 0,079 mmol, hiệu suất 17,7%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,63 - 1,74 (2 H, m), 1,75 - 1,84 (2 H, m), 1,88 (2 H, td, *J*=11,46, 2,06 Hz), 2,17 (3 H, s), 2,51 - 2,57 (1 H, m), 2,81 (2 H, br d, *J*=11,53 Hz), 7,95 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,11 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,35 (1 H, s), 8,54 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 9,25 (1 H, s), 9,59 (1 H, s), 10,49 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{20}N_4OS$ *m/z* 352,9 (M+1).



972

1-isobutyl-N-(6-(1-(metyl-*d3*)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 972.

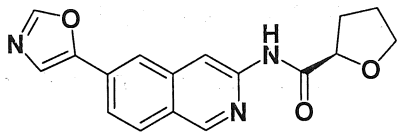
Chất rắn màu trắng (165,0 mg, 0,418 mmol, hiệu suất 49,8%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,86 (6 H, d, *J*=6,59 Hz), 1,62 - 1,72 (2 H, m), 1,73 - 1,81 (3 H, m), 1,82 - 1,91 (2 H, m), 2,02 (2 H, d, *J*=7,41 Hz), 2,51 - 2,59 (1 H, m), 2,81 - 2,90 (2 H, m), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,00 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,04 (1 H, s), 8,08 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,35 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 10,45 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{23}H_{26}[^2H_3]N_5O$ *m/z* 395,2 (M+1).



973

N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclopropancarboxamit 974.

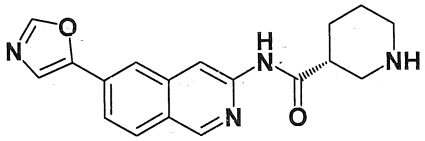
Chất rắn màu be (34,0 mg, 0,122 mmol, hiệu suất 25,7%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,78 - 0,91 (4 H, m), 2,04 - 2,12 (1 H, m), 7,86 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,95 (1 H, s), 8,13 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,17 (1 H, s), 8,50 (1 H, s), 8,57 (1 H, s), 9,14 (1 H, s), 10,93 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{16}H_{13}N_3O_2$ *m/z* 280,1 (M+1).



974

(R)-N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)tetrahydrofuran-2-carboxamit 974.

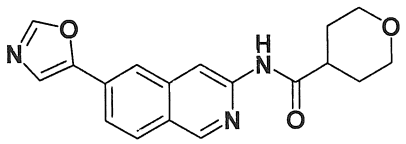
Chất rắn màu vàng nhạt (120,0 mg, 0,388 mmol, hiệu suất 41,0%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,83 - 1,97 (2 H, m), 1,98 - 2,08 (1 H, m), 2,20 - 2,31 (1 H, m), 3,82 - 3,91 (1 H, m), 3,97 - 4,06 (1 H, m), 4,54 (1 H, dd, *J*=8,37, 5,63 Hz), 7,90 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,51 Hz), 7,96 (1 H, s), 8,16 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,25 (1 H, s), 8,52 (1 H, s), 8,58 (1 H, s), 9,15 (1 H, s), 9,88 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{17}H_{15}N_3O_3$ *m/z* 310,1 (M+1).



975

(R)-N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit 975.

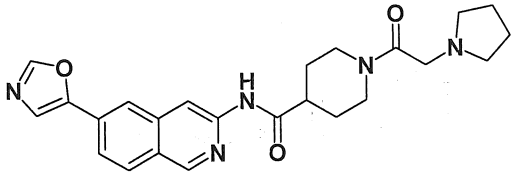
Chất rắn màu be (19,0 mg, 0,059 mmol, hiệu suất 24,9%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 - 1,47 (1 H, m), 1,56 - 1,64 (1 H, m), 1,64 - 1,72 (1 H, m), 1,87 (1 H, dt, *J*=8,58, 4,08 Hz), 2,52 - 2,59 (1 H, m), 2,59 - 2,67 (1 H, m), 2,75 (1 H, br dd, *J*=11,94, 8,92 Hz), 2,78 - 2,85 (1 H, m), 2,99 (1 H, br dd, *J*=12,08, 3,02 Hz), 7,86 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,95 (1 H, s), 8,13 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,19 (1 H, s), 8,52 (1 H, s), 8,58 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 10,85 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{18}H_{18}N_4O_2$ *m/z* 323,0 (M+1).



976

N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamit 976.

Chất rắn màu be (17,5 mg, 0,054 mmol, hiệu suất 24,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,63 - 1,78 (4 H, m), 2,78 - 2,87 (1 H, m), 3,33 - 3,40 (2 H, m), 3,88 - 3,96 (2 H, m), 7,87 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,51 Hz), 7,95 (1 H, s), 8,13 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,20 (1 H, s), 8,54 (1 H, s), 8,58 (1 H, s), 9,13 (1 H, s), 10,60 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{18}H_{17}N_3O_3$ *m/z* 323,9 (M+1).

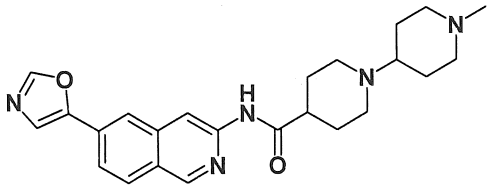


977

N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-(pyrolidin-1-yl)axetyl)piperidin-4-carboxamit 977.

Chất rắn màu trắng (33,4 mg, 0,077 mmol, hiệu suất 43,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,41 - 1,53 (1 H, m), 1,55 - 1,66 (1 H, m), 1,69 (4 H, br s), 1,84 (2 H, br d, *J*=10,98 Hz), 2,48 (4 H, br s), 2,56 - 2,66 (1 H, m), 2,82 (1 H, ddt, *J*=11,25, 7,55, 3,91, 3,91 Hz), 3,01 (1 H, br t, *J*=12,21 Hz), 3,14 - 3,21 (1 H, m), 3,33 - 3,37 (1 H, m), 4,11 (1 H, br d, *J*=13,45 Hz), 4,40 (1 H, br d, *J*=13,17 Hz), 7,87 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,10

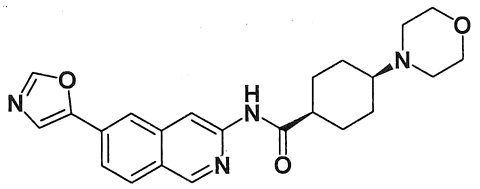
Hz), 7,95 (1 H, s), 8,13 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,20 (1 H, s), 8,53 (1 H, s), 8,57 (1 H, s), 9,14 (1 H, s), 10,64 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{27}N_5O_3$ *m/z* 434,0 (M+1).



978

1'-metyl-N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-[1,4'-bipiperidin]-4-carboxamit 978.

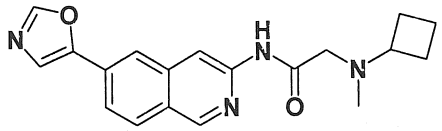
Chất rắn màu be (90,0 mg, 0,215 mmol, hiệu suất 61,7%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,43 (2 H, qd, *J*=11,85, 3,43 Hz), 1,58 - 1,71 (4 H, m), 1,75 - 1,86 (4 H, m), 2,07 - 2,20 (3 H, m), 2,12 (3 H, s), 2,51 - 2,57 (1 H, m), 2,77 (2 H, br d, *J*=11,53 Hz), 2,90 (2 H, br d, *J*=11,25 Hz), 7,86 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,94 (1 H, s), 8,12 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,19 (1 H, s), 8,54 (1 H, s), 8,57 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 10,53 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{29}N_5O_2$ *m/z* 420,2 (M+1).



979

cis-4-morpholino-N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit 979.

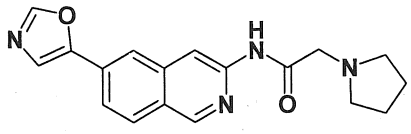
Chất rắn trắng nhạt (125,0 mg, 0,308 mmol, hiệu suất 51,7%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 - 1,27 (2 H, m), 1,42 - 1,55 (2 H, m), 1,91 (4 H, br t, *J*=12,62 Hz), 2,17 - 2,26 (1 H, m), 2,45 - 2,49 (4 H, m), 2,51 - 2,53 (1 H, m), 3,52 - 3,59 (4 H, m), 7,86 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 7,95 (1 H, s), 8,12 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,18 (1 H, s), 8,52 (1 H, s), 8,57 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 10,53 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{23}H_{26}N_4O_3$ *m/z* 407,2 (M+1).



980

2-(xyclobutyl(metyl)amino)-N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit 980.

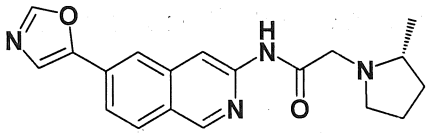
Chất rắn màu be (31,5 mg, 0,094 mmol, hiệu suất 49,2%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,54 - 1,69 (2 H, m), 1,80 - 1,92 (2 H, m), 1,98 - 2,06 (2 H, m), 2,23 (3 H, s), 3,03 - 3,11 (1 H, m), 3,13 (2 H, s), 7,89 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,97 (1 H, s), 8,16 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,27 (1 H, s), 8,53 (1 H, s), 8,58 (1 H, s), 9,15 (1 H, s), 10,01 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{20}N_4O_2$ *m/z* 337,1 (M+1).



981

N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)axetamit 981.

Chất rắn trắng nhạt (45,0 mg, 0,140 mmol, hiệu suất 42,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,78 (4 H, dt, *J*=6,79, 3,33 Hz), 2,62 - 2,70 (4 H, m), 3,37 (2 H, s), 7,89 (1 H, dd, *J*=8,78, 1,65 Hz), 7,96 (1 H, s), 8,15 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,26 (1 H, s), 8,53 (1 H, s), 8,58 (1 H, s), 9,14 (1 H, s), 10,01 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{18}H_{18}N_4O_2$ *m/z* 323,1 (M+1).

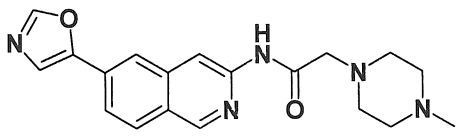


982

(R)-2-(2-metylpyrolidin-1-yl)-N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl) axetamit 982.

Chất rắn màu be (8,0 mg, 0,024 mmol, hiệu suất 23,8%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,09 (3 H, d, *J*=6,04 Hz), 1,41 (1 H, dddd, *J*=12,32, 10,39, 8,30, 6,31 Hz), 1,67 - 1,84 (2 H, m), 1,91 - 2,02 (1 H, m), 2,40 (1 H, q, *J*=8,78 Hz), 2,57 - 2,66 (1 H, m), 3,13 (1 H, d, *J*=16,19 Hz), 3,13 - 3,20 (1 H, m), 3,55 (1 H, d, *J*=16,19 Hz), 7,89 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,97 (1 H, s), 8,16 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,27 (1 H, s), 8,53 (1

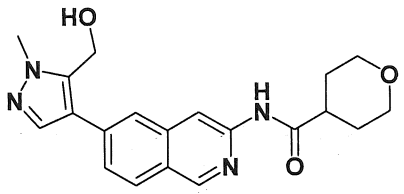
H, s), 8,58 (1 H, s), 9,14 (1 H, s), 9,98 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{20}N_4O_2$ *m/z* 337,2 (M+1).



983

2-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit 983.

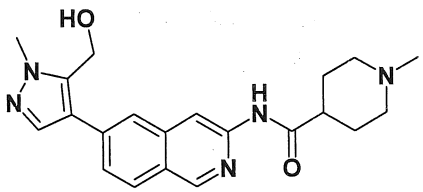
Chất rắn màu vàng nhạt (43,0 mg, 0,122 mmol, hiệu suất 37,1%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,19 (3 H, s), 2,40 (4 H, br s), 2,58 (4 H, br s), 3,23 (2 H, s), 7,89 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,96 (1 H, s), 8,15 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,26 (1 H, s), 8,53 (1 H, s), 8,58 (1 H, s), 9,15 (1 H, s), 10,01 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{21}N_5O_2$ *m/z* 352,2 (M+1).



984

N-(6-(5-(hydroxymetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamit 984.

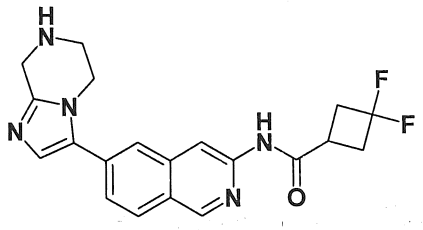
Chất rắn màu be (30,0 mg, 0,082 mmol, hiệu suất 25,9%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,63 - 1,79 (4 H, m), 2,77 - 2,87 (1 H, m), 3,33 - 3,40 (2 H, m), 3,91 (2 H, br d, *J*=2,47 Hz), 3,93 (3 H, s), 4,64 (2 H, d, *J*=5,21 Hz), 5,56 (1 H, t, *J*=5,35 Hz), 7,68 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 7,81 (1 H, s), 7,94 (1 H, s), 8,05 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,48 (1 H, s), 9,09 (1 H, s), 10,54 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{22}N_4O_3$ *m/z* 367,0 (M+1).



985

N-(6-(5-(hydroxymetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-metylpiperidin-4-carboxamit 985.

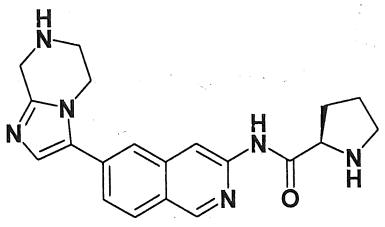
Chất rắn màu be (26,0 mg, 0,069 mmol, hiệu suất 12,9%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,62 - 1,73 (2 H, m), 1,74 - 1,81 (2 H, m), 1,86 (2 H, td, *J*=11,60, 2,06 Hz), 2,16 (3 H, s), 2,46 - 2,55 (1 H, m), 2,77 - 2,85 (2 H, m), 3,93 (3 H, s), 4,63 (2 H, d, *J*=5,21 Hz), 5,56 (1 H, t, *J*=5,35 Hz), 7,67 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,81 (1 H, s), 7,94 (1 H, s), 8,05 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,48 (1 H, s), 9,08 (1 H, s), 10,50 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{25}N_5O_2$ *m/z* 380,0 (M+1).



986

3,3-diflo-N-(6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl) isoquinolin-3-yl)xyclobutan-1-carboxamit 986.

Chất rắn màu trắng (33,0 mg, 0,086 mmol, hiệu suất 28,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,75 - 2,90 (5 H, m), 3,07 (2 H, br t, *J*=5,21 Hz), 3,95 (2 H, s), 4,11 (2 H, t, *J*=5,35 Hz), 7,30 (1 H, s), 7,68 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,97 (1 H, s), 8,07 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,55 (1 H, s), 9,11 (1 H, s), 10,78 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{19}F_2N_5O$ *m/z* 384,15 (M+1).

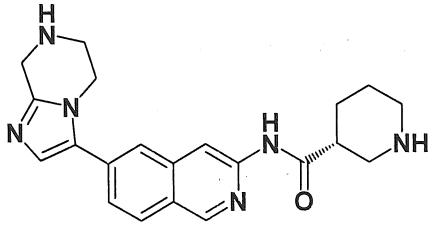


987

(R)-N-(6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl) pyrolidin-2-carboxamit 987.

Chất rắn màu be (20,0 mg, 0,055 mmol, hiệu suất 34,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,67 (2 H, quin, *J*=6,72 Hz), 1,78 - 1,90 (1 H, m), 2,05 - 2,16 (1 H,

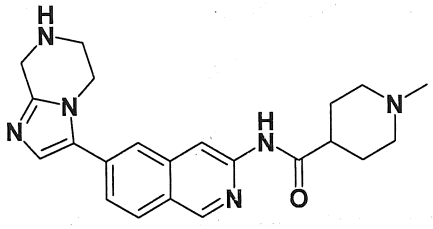
m), 2,87 (1 H, dt, *J*=10,15, 6,45 Hz), 2,97 (1 H, dt, *J*=10,15, 6,72 Hz), 3,07 (2 H, t, *J*=5,49 Hz), 3,81 (1 H, dd, *J*=9,06, 5,49 Hz), 3,95 (2 H, s), 4,12 (2 H, t, *J*=5,35 Hz), 7,30 (1 H, s), 7,67 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,98 (1 H, s), 8,07 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,52 (1 H, s), 9,09 (1 H, s), 10,38 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{22}N_6O$ *m/z* 363,2 (M+1).



988

(R)-N-(6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-3-carboxamit 988.

Gôm màu nâu đậm (36,0 mg, 0,096 mmol, hiệu suất 55,2%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,31 - 1,56 (2 H, m), 1,57 - 1,74 (2 H, m), 2,32 - 2,46 (1 H, m), 2,52 - 2,66 (2 H, m), 2,70 - 2,88 (2 H, m), 3,07 (2 H, t, *J*=5,35 Hz), 3,95 (2 H, s), 4,11 (2 H, t, *J*=5,21 Hz), 7,29 (1 H, s), 7,65 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,93 (1 H, s), 8,05 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,51 (1 H, s), 9,08 (1 H, s), 10,79 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{24}N_6O$ *m/z* 377,0 (M+1).

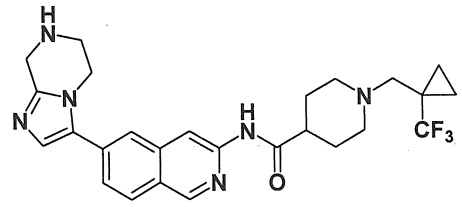


989

1-metyl-N-(6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 989.

Chất rắn màu trắng (3,0 mg, 0,008 mmol, hiệu suất 6,4%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,61 - 1,72 (2 H, m), 1,73 - 1,80 (2 H, m), 1,87 (2 H, td, *J*=11,60, 2,06 Hz), 2,16 (3 H, s), 2,51 - 2,56 (1 H, m), 2,76 - 2,86 (3 H, m), 3,07 (2 H, br t, *J*=5,21 Hz), 3,95 (2 H, s), 4,10 (2 H, t, *J*=5,49 Hz), 7,28 (1 H, s), 7,65 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz),

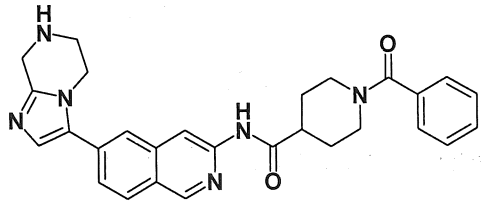
7,93 (1 H, s), 8,05 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,52 (1 H, s), 9,09 (1 H, s), 10,51 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{26}N_6O$ *m/z* 391,2 (M+1).



990

N-(6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)piperidin-4-carboxamit 990.

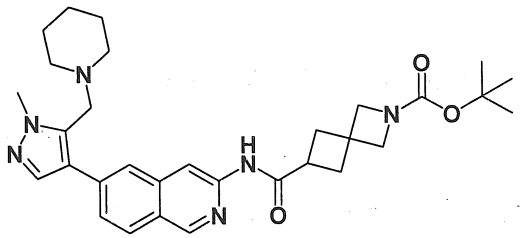
Chất rắn màu nâu vàng (31,0 mg, 0,062 mmol, hiệu suất 49,4%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73 (2 H, br s), 0,93 - 0,98 (2 H, m), 1,62 - 1,71 (2 H, m), 1,77 (2 H, br d, *J*=10,70 Hz), 1,91 - 1,99 (2 H, m), 2,53 - 2,59 (1 H, m), 2,96 (2 H, br d, *J*=11,25 Hz), 3,08 (2 H, br t, *J*=5,21 Hz), 3,95 (2 H, s), 4,11 (2 H, br t, *J*=5,21 Hz), 7,29 (1 H, s), 7,65 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,94 (1 H, s), 8,05 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,52 (1 H, s), 9,09 (1 H, s), 10,51 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{26}H_{29}F_3N_6O$ *m/z* 499,2 (M+1).



991

1-benzoyl-N-(6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 991.

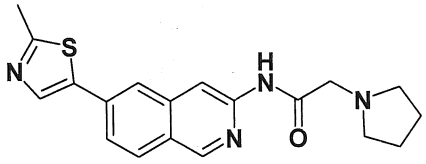
Chất rắn màu trắng (27,7 mg, 0,058 mmol, hiệu suất 70,8%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,63 (2 H, br s), 1,75 - 1,98 (2 H, m), 2,69 - 2,96 (1 H, m), 2,86 (2 H, ddt, *J*=11,22, 7,51, 3,81, 3,81 Hz), 3,02 - 3,17 (1 H, m), 3,07 (2 H, br t, *J*=5,08 Hz), 3,95 (2 H, s), 4,11 (2 H, t, *J*=5,21 Hz), 7,29 (1 H, s), 7,36 - 7,43 (2 H, m), 7,43 - 7,50 (3 H, m), 7,66 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,94 (1 H, s), 8,06 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,52 (1 H, s), 9,10 (1 H, s), 10,61 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{28}H_{28}N_6O_2$ *m/z* 481,2 (M+1).



992

tert-butyl 6-((6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl) isoquinolin-3-yl)carbamoyl)-2-azaspiro[3,3]heptan-2-carboxylat 992.

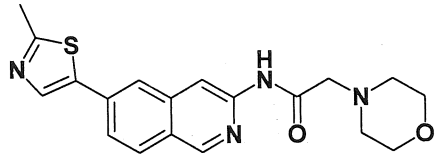
Chất rắn màu trắng (200,0 mg, 0,367 mmol, hiệu suất 78,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,37 (11 H, s), 1,45 - 1,54 (4 H, m), 2,37 (4 H, s), 2,38 (4 H, s), 3,21 - 3,30 (1 H, m), 3,65 (2 H, s), 3,81 (2 H, br s), 3,88 (2 H, br s), 3,91 (3 H, s), 7,69 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,80 (1 H, s), 8,02 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,05 (1 H, s), 8,47 (1 H, s), 9,06 (1 H, s), 10,44 (1 H, s) ;ESIMS được phát hiện cho $C_{31}H_{40}N_6O_3$ *m/z* 545,3 (M+1).



993

N-(6-(2-metylthiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)axetamit 993.

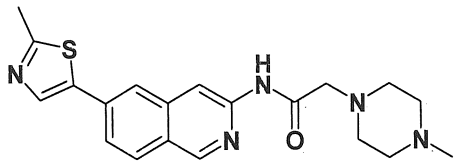
Chất rắn màu be (25,0 mg, 0,071 mmol, hiệu suất 21,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,78 (4 H, dt, *J*=6,79, 3,33 Hz), 2,62 - 2,69 (4 H, m), 2,72 (3 H, s), 3,36 (2 H, s), 7,82 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,92 Hz), 8,10 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,15 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,30 (1 H, s), 8,50 (1 H, s), 9,11 (1 H, s), 9,99 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{20}N_4OS$ *m/z* 353,1 (M+1).



994

N-(6-(2-metylthiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinoaxetamit 994.

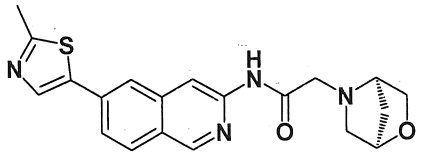
Chất rắn màu be (44,0 mg, 0,119 mmol, hiệu suất 41,8%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,55 - 2,61 (4 H, m), 2,72 (3 H, s), 3,25 (2 H, s), 3,60 - 3,68 (4 H, m), 7,82 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,78 Hz), 8,10 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,15 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,30 (1 H, s), 8,50 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 10,08 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{20}N_4O_2S$ *m/z* 369,1 (M+1).



995

2-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-(6-(2-metylthiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl) axetamit 995.

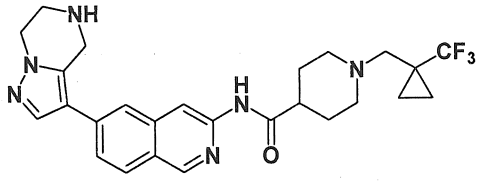
Chất rắn màu nâu (31,0 mg, 0,081 mmol, hiệu suất 31,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,19 (3 H, s), 2,40 (4 H, br s), 2,58 (4 H, br s), 2,72 (3 H, s), 3,23 (2 H, s), 7,82 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,10 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,15 (1 H, s), 8,30 (1 H, s), 8,50 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 10,00 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5OS$ *m/z* 382,2 (M+1).



996

2-((1R,4R)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)-N-(6-(2-metylthiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit 996.

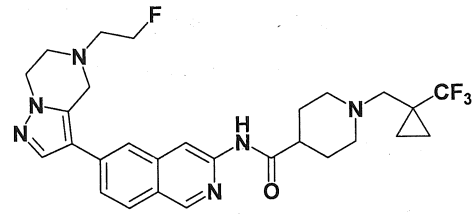
Chất rắn màu be (50,0 mg, 0,131 mmol, hiệu suất 43,8%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,64 - 1,71 (1 H, m), 1,87 (1 H, dd, *J*=9,47, 1,78 Hz), 2,63 (1 H, d, *J*=9,88 Hz), 2,72 (3 H, s), 2,95 (1 H, dd, *J*=9,88, 1,65 Hz), 3,46 (2 H, d, *J*=4,39 Hz), 3,59 (1 H, dd, *J*=7,68, 1,92 Hz), 3,63 (1 H, s), 3,88 (1 H, d, *J*=7,68 Hz), 4,41 (1 H, s), 7,82 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,78 Hz), 8,10 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,15 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,30 (1 H, s), 8,50 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 9,98 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{20}N_4O_2S$ *m/z* 381,1 (M+1).



997

N-(6-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)piperidin-4-carboxamit 997.

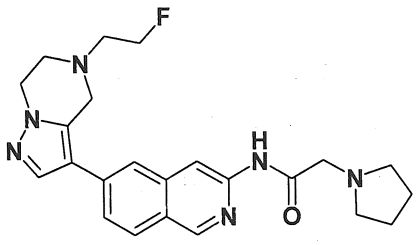
Chất rắn màu nâu vàng (33,6 mg, 0,067 mmol, hiệu suất 47,8%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73 (2 H, br s), 0,94 - 0,99 (2 H, m), 1,62 - 1,72 (2 H, m), 1,74 - 1,81 (2 H, m), 1,91 - 1,99 (2 H, m), 2,53 - 2,58 (1 H, m), 2,93 - 2,99 (2 H, m), 3,16 (2 H, br t, *J*=5,21 Hz), 4,06 (2 H, br t, *J*=5,35 Hz), 4,22 (2 H, s), 7,63 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,76 (1 H, s), 7,98 (1 H, s), 8,01 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,47 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 10,46 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{26}H_{29}F_3N_6O$ *m/z* 499,25 (M+1).



998

N-(6-(5-(2-floetyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl) isoquinolin-3-yl)-1-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)piperidin-4-carboxamit 998.

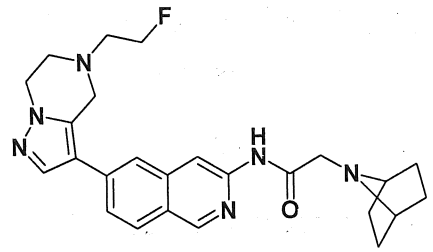
Chất rắn trắng nhạt (15,0 mg, 0,028 mmol, hiệu suất 41,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73 (2 H, br s), 0,94 - 0,99 (2 H, m), 1,62 - 1,72 (2 H, m), 1,74 - 1,82 (2 H, m), 1,91 - 1,99 (2 H, m), 2,52 - 2,59 (1 H, m), 2,93 - 3,03 (4 H, m), 3,07 (2 H, t, *J*=5,35 Hz), 4,08 (2 H, s), 4,18 (2 H, t, *J*=5,49 Hz), 4,66 (2 H, dt, *J*=47,85, 4,70 Hz), 7,64 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 7,76 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 8,02 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,48 (1 H, s), 9,05 (1 H, s), 10,48 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{28}H_{32}F_4N_6O$ *m/z* 545,3 (M+1).



999

N-(6-(5-(2-floetyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl) isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)axetamit 999.

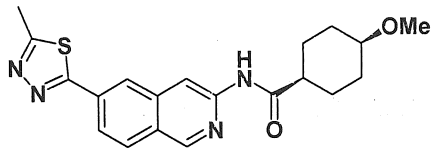
Dầu màu vàng (5,6 mg, 0,013 mmol, hiệu suất 38,4%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,78 (4 H, dt, *J*=6,72, 3,22 Hz), 2,66 (4 H, br s), 2,98 (3 H, dt, *J*=28,55, 4,95 Hz), 3,07 (2 H, t, *J*=5,49 Hz), 3,36 (2 H, s), 4,09 (2 H, s), 4,18 (2 H, t, *J*=5,49 Hz), 4,66 (3 H, dt, *J*=47,75, 4,95 Hz), 7,65 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,82 (1 H, s), 8,01 (1 H, s), 8,05 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,47 (1 H, s), 9,06 (1 H, s), 9,96 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{23}H_{27}FN_6O$ *m/z* 423,2 (M+1).



1000

2-(7-azabixyclo[2,2,1]heptan-7-yl)-N-(6-(5-(2-floetyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit 1000.

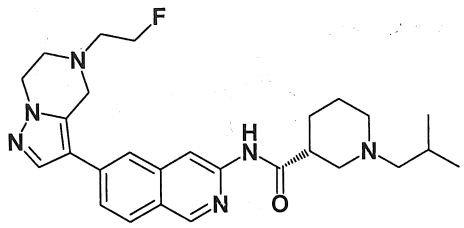
Chất rắn màu vàng (26,5 mg, 0,059 mmol, hiệu suất 52,7%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 (4 H, br d, *J*=6,86 Hz), 1,69 - 1,79 (4 H, m), 2,99 (2 H, dt, *J*=28,90, 4,95 Hz), 3,08 (2 H, br t, *J*=5,49 Hz), 3,19 (2 H, s), 3,36 (2 H, br s), 4,09 (2 H, s), 4,18 (2 H, br t, *J*=5,49 Hz), 4,66 (2 H, dt, *J*=47,85, 4,95 Hz), 7,65 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,82 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 8,05 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,48 (1 H, s), 9,06 (1 H, s), 10,08 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{25}H_{29}FN_6O$ *m/z* 449,25 (M+1).



1001

cis-4-metoxy-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl) xyclohexan-1-carboxamit 1001.

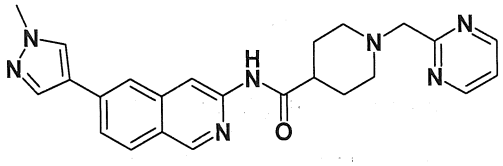
Chất rắn màu trắng (33,4 mg, 0,087 mmol, hiệu suất 21,2%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 - 1,18 (2 H, m), 1,45 - 1,55 (2 H, m), 1,88 - 1,94 (2 H, m), 2,05 - 2,11 (2 H, m), 2,52 - 2,58 (1 H, m), 2,83 (3 H, s), 3,09 - 3,16 (1 H, m), 3,25 (3 H, s), 8,09 (1 H, dd, *J*=8,65, 1,51 Hz), 8,19 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,44 (1 H, s), 8,60 (1 H, s), 9,21 (1 H, s), 10,60 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{22}N_4O_2S$ *m/z* 383,15 (M+1).



1002

(R)-N-(6-(5-(2-floetyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl) isoquinolin-3-yl)-1-isobutylpiperidin-3-carboxamit 1002.

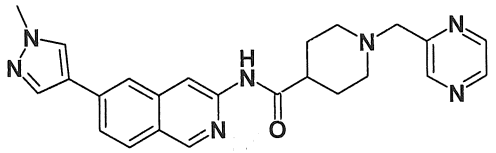
Gôm màu vàng nhạt (31,1 mg, 0,065 mmol, hiệu suất 40,7%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,89 (6 H, dd, *J*=11,11, 6,45 Hz), 1,50 - 1,58 (2 H, m), 1,69 (1 H, br dd, *J*=8,37, 3,98 Hz), 1,78 - 1,86 (2 H, m), 2,11 (1 H, d, *J*=7,14 Hz), 2,09 - 2,17 (1 H, m), 2,28 - 2,37 (1 H, m), 2,60 - 2,66 (1 H, m), 2,75 - 2,84 (2 H, m), 2,98 (3 H, dt, *J*=28,60, 4,95 Hz), 3,07 (2 H, br t, *J*=5,49 Hz), 4,07 (2 H, s), 4,18 (2 H, t, *J*=5,35 Hz), 4,66 (2 H, dt, *J*=47,80, 4,95 Hz), 7,64 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,75 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 8,02 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,46 (1 H, s), 9,05 (1 H, s), 10,69 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{27}H_{35}FN_6O$ *m/z* 479,3 (M+1).



1003

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(pyrimidin-2-ylmetyl)piperidin-4-carboxamit 1003.

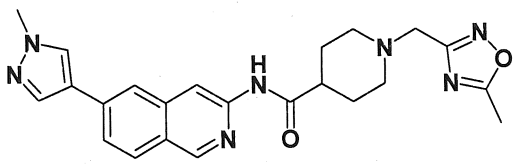
Chất rắn màu be (75,0 mg, 0,175 mmol, hiệu suất 29,4%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,63 - 1,74 (2 H, m), 1,74 - 1,82 (2 H, m), 2,18 (2 H, br t, *J*=10,70 Hz), 2,52 - 2,59 (1 H, m), 2,98 (2 H, br d, *J*=10,98 Hz), 3,74 (2 H, s), 3,90 (3 H, s), 7,41 (1 H, t, *J*=4,80 Hz), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,03 (1 H, s), 8,07 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,34 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 8,79 (2 H, d, *J*=4,94 Hz), 9,02 (1 H, s), 10,44 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{25}N_7O$ *m/z* 428,2 (M+1).



1004

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(pyrazin-2-ylmetyl)piperidin-4-carboxamit 1004.

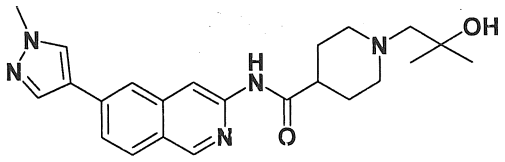
Chất rắn màu cam (20,0 mg, 0,047 mmol, hiệu suất 7,8%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,66 - 1,76 (2 H, m), 1,76 - 1,83 (2 H, m), 2,09 (2 H, td, *J*=11,60, 2,33 Hz), 2,52 - 2,61 (1 H, m), 2,90 (2 H, br d, *J*=11,53 Hz), 3,67 (2 H, s), 3,90 (3 H, s), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,03 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 8,54 (1 H, d, *J*=2,74 Hz), 8,58 (1 H, dd, *J*=2,61, 1,51 Hz), 8,70 (1 H, d, *J*=1,37 Hz), 9,02 (1 H, s), 10,46 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{25}N_7O$ *m/z* 428,2 (M+1).



1005

1-((5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl) isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 1005.

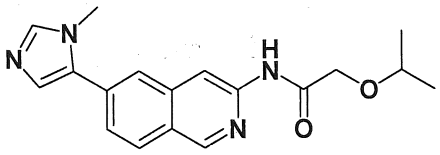
Chất rắn màu trắng (45,0 mg, 0,104 mmol, hiệu suất 17,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,63 - 1,74 (2 H, m), 1,78 - 1,84 (2 H, m), 2,18 (2 H, td, *J*=11,53, 2,20 Hz), 2,35 (3 H, s), 2,52 - 2,57 (1 H, m), 2,89 - 2,96 (2 H, m), 3,87 (2 H, s), 3,90 (3 H, s), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,00 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,03 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 10,45 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{23}H_{25}N_7O_2$ *m/z* 432,2 (M+1).



1006

1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl) isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 1006.

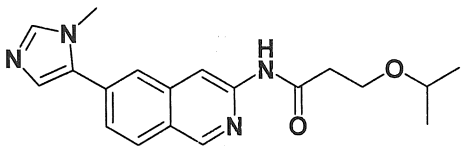
Chất rắn màu trắng (45,0 mg, 0,110 mmol, hiệu suất 18,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,09 (6 H, s), 1,72 (4 H, br d, *J*=2,74 Hz), 2,13 (2 H, br s), 2,20 (2 H, br s), 2,46 - 2,55 (1 H, m), 2,99 (2 H, br d, *J*=9,88 Hz), 3,90 (3 H, s), 4,04 (1 H, br s), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,04 (1 H, s), 8,08 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,35 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 10,44 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{23}H_{29}N_5O_2$ *m/z* 408,2 (M+1).



1008

2-isopropoxy-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit 1008.

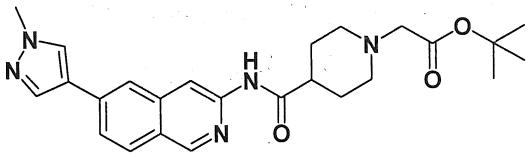
Chất rắn màu trắng (35,0 mg, 0,108 mmol, hiệu suất 18,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,20 (6 H, d, *J*=6,04 Hz), 3,75 (1 H, spt, *J*=6,13 Hz), 3,91 (3 H, s), 4,15 (2 H, s), 7,69 (1 H, s), 7,73 (1 H, dd, *J*=8,37, 1,78 Hz), 8,17 (1 H, br s), 8,18 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,51 (1 H, s), 8,57 (1 H, s), 9,20 (1 H, s), 9,80 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{18}H_{20}N_4O_2$ *m/z* 325,2 (M+1).



1009

3-isopropoxy-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl) propanamit 1009.

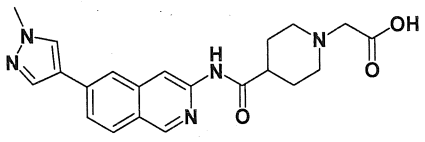
Chất rắn màu trắng (105,0 mg, 0,310 mmol, hiệu suất 43,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 (6 H, d, *J*=6,04 Hz), 2,66 (2 H, t, *J*=6,31 Hz), 3,58 (1 H, spt, *J*=6,08 Hz), 3,69 (2 H, t, *J*=6,17 Hz), 3,84 (3 H, s), 7,34 (1 H, s), 7,67 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,87 (1 H, s), 8,03 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,09 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,55 (1 H, s), 9,13 (1 H, s), 10,55 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{22}N_4O_2$ *m/z* 339,2 (M+1).



1010

tert-butyl 2-(4-((6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) carbamoyl) piperidin-1-yl)axetat 1010.

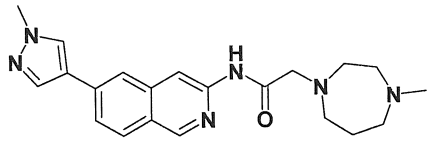
Chất rắn màu trắng (75,0 mg, 0,167 mmol, hiệu suất 18,7%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,42 (9 H, s), 1,62 - 1,73 (2 H, m), 1,74 - 1,81 (2 H, m), 2,22 (2 H, td, *J*=11,53, 2,20 Hz), 2,51 - 2,57 (1 H, m), 2,83 - 2,91 (2 H, m), 3,10 (2 H, s), 3,90 (3 H, s), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,00 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,03 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 10,46 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{25}H_{31}N_5O_3$ *m/z* 450,2 (M+1).



1011

axit 2-(4-((6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)axetic 1011.

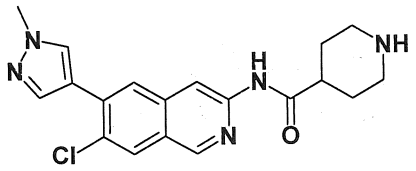
Chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,76 - 1,90 (4 H, m), 2,41 - 2,48 (2 H, m), 2,57 - 2,66 (1 H, m), 3,10 - 3,19 (4 H, m), 3,90 (3 H, s), 7,75 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,00 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,04 (1 H, s), 8,08 (1 H, s), 8,36 (1 H, br s), 8,44 (1 H, s), 9,03 (1 H, s), 10,53 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{23}N_5O_3$ *m/z* 394,2 (M+1).



1012

2-(4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl) isoquinolin-3-yl)axetamit 1012.

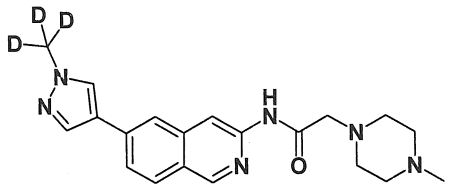
Chất rắn trắng nhạt (40,0 mg, 0,106 mmol, hiệu suất 48,0%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,78 (2 H, quin, *J*=5,97 Hz), 2,28 (3 H, s), 2,56 - 2,64 (4 H, m), 2,79 - 2,87 (4 H, m), 3,36 (2 H, s), 3,90 (3 H, s), 7,77 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,02 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,08 - 8,13 (2 H, m), 8,36 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 9,96 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{26}N_6O$ *m/z* 379,2 (M+1).



1013

N-(7-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 1013.

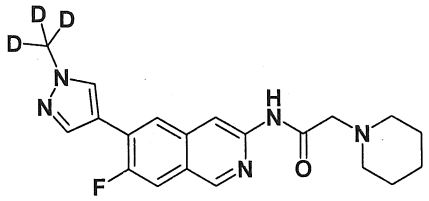
Chất rắn trắng nhạt (200,0 mg, 0,541 mmol, hiệu suất 99,9%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,75 - 1,85 (2 H, m), 1,93 - 1,99 (2 H, m), 2,79 - 2,90 (3 H, m), 3,28 - 3,34 (2 H, m), 3,93 (3 H, s), 7,98 (1 H, s), 8,11 (1 H, s), 8,26 (1 H, s), 8,31 (1 H, s), 8,47 (1 H, s), 9,09 (1 H, s), 10,71 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{20}ClN_5O$ *m/z* 370,1 (M+1).



1014

N-(6-(1-(metyl-*d3*)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)axetamit 1014.

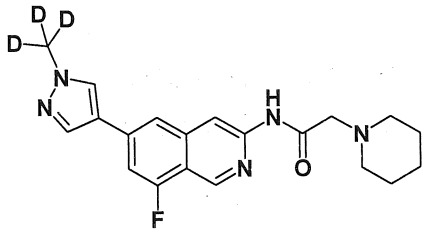
Chất rắn màu nâu nhạt (92,0 mg, 0,250 mmol, hiệu suất 50,1%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,24 (3 H, s), 2,46 (4 H, br s), 2,60 (4 H, br s), 3,23 (2 H, s), 7,77 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,02 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,10 (2 H, s), 8,36 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 9,94 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{21}[^2H_3]N_6O$ *m/z* 368,2 (M+1).



1015

N-(7-flo-6-(1-(metyl-*d3*)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)axetamit 1015.

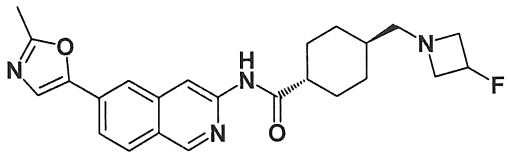
Chất rắn màu nâu (20,0 mg, 0,054 mmol, hiệu suất 33,0%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,43 (2 H, br d, *J*=5,21 Hz), 1,58 (4 H, quin, *J*=5,56 Hz), 2,52 (4 H, br s), 3,17 (2 H, s), 7,92 (1 H, d, *J*=11,53 Hz), 8,13 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, *J*=2,47 Hz), 8,33 (1 H, d, *J*=7,68 Hz), 8,49 (1 H, s), 9,05 (1 H, s), 9,93 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{19}[^2H_3]FN_5O$ *m/z* 371,2 (M+1).



1016

N-(8-flo-6-(1-(metyl-*d3*)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)axetamit 1016.

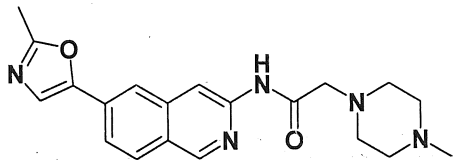
Chất rắn màu vàng nhạt (46,0 mg, 0,124 mmol, hiệu suất 40,1%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,43 (2 H, br d, *J*=4,94 Hz), 1,58 (4 H, quin, *J*=5,56 Hz), 2,51 - 2,57 (4 H, m), 3,19 (2 H, s), 7,62 (1 H, dd, *J*=12,08, 1,10 Hz), 7,99 (1 H, s), 8,13 (1 H, s), 8,40 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,48 (1 H, s), 9,16 (1 H, s), 10,04 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{19}[^2H_3]FN_5O$ *m/z* 371,2 (M+1).



1018

trans-4-((3-floazetidin-1-yl)metyl)-N-(6-(2-metyloxazol-5-yl) isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit 1018.

Chất rắn trắng nhạt (52,0 mg, 0,123 mmol, hiệu suất 51,7%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (2 H, qd, *J*=12,72, 3,02 Hz), 1,22 - 1,32 (1 H, m), 1,44 (2 H, qd, *J*=12,72, 3,29 Hz), 1,79 (2 H, br dd, *J*=13,17, 2,47 Hz), 1,82 - 1,89 (2 H, m), 2,29 (2 H, d, *J*=6,59 Hz), 2,44 - 2,49 (1 H, m), 2,53 (3 H, s), 2,96 - 3,08 (2 H, m), 3,49 - 3,59 (2 H, m), 5,12 (1 H, dq, *J*=58,00, 5,20 Hz), 7,78 (1 H, s), 7,79 - 7,83 (1 H, m), 8,06 - 8,12 (2 H, m), 8,50 (1 H, s), 9,10 (1 H, s), 10,48 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{27}FN_4O_2$ *m/z* 423,2 (M+1).

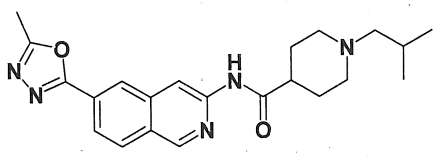


1019

N-(6-(2-metyloxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl) axetamit 1019.

Chất rắn trắng nhạt (60,0 mg, 0,164 mmol, hiệu suất 49,8%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,19 (3 H, s), 2,40 (4 H, br s), 2,53 (3 H, s), 2,58 (4 H, br s), 3,23 (2

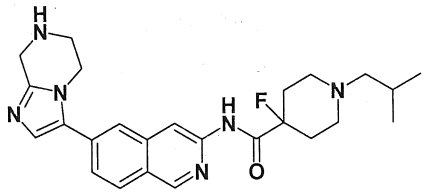
H, s), 7,80 (1 H, s), 7,83 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,12 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,16 (1 H, s), 8,50 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 10,00 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5O_2$ *m/z* 366,2 (M+1).



1020

1-isobutyl-N-(6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 1020.

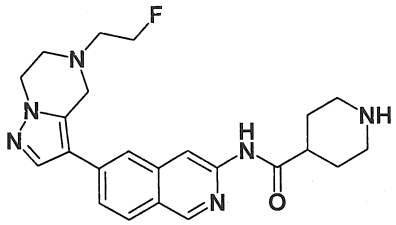
Chất rắn trắng nhạt (40,0 mg, 0,102 mmol, hiệu suất 34,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,86 (6 H, d, *J*=6,59 Hz), 1,62 - 1,73 (2 H, m), 1,73 - 1,82 (3 H, m), 1,83 - 1,92 (2 H, m), 2,02 (2 H, d, *J*=7,41 Hz), 2,52 - 2,59 (1 H, m), 2,64 (3 H, s), 2,87 (2 H, br d, *J*=11,25 Hz), 8,04 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 8,23 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,47 (1 H, s), 8,62 (1 H, s), 9,24 (1 H, s), 10,64 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{27}N_5O_2$ *m/z* 394,2 (M+1).



1021

4-flo-1-isobutyl-N-(6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl) isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 1021.

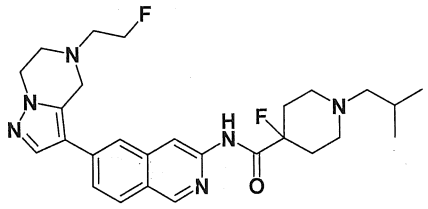
Chất rắn màu trắng (66,0 mg, 0,147 mmol, hiệu suất 47,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (6 H, d, *J*=6,59 Hz), 1,75 - 1,86 (1 H, m), 1,91 - 2,01 (2 H, m), 2,05 - 2,22 (4 H, m), 2,09 (2 H, d, *J*=7,41 Hz), 2,78 (2 H, br d, *J*=7,68 Hz), 3,07 (2 H, br t, *J*=5,21 Hz), 3,95 (2 H, s), 4,12 (2 H, t, *J*=5,21 Hz), 7,31 (1 H, s), 7,72 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,51 Hz), 8,02 (1 H, s), 8,11 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,49 (1 H, s), 9,15 (1 H, s), 9,91 (1 H, d, *J*=4,12 Hz); ESIMS được phát hiện cho $C_{25}H_{31}FN_6O$ *m/z* 451,25 (M+1).



1022

N-(6-(5-(2-floetyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl) isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 1022.

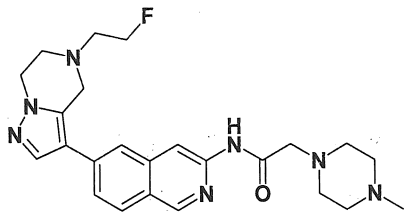
Chất rắn màu trắng (14,0 mg, 0,033 mmol, hiệu suất 46,7%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,54 (2 H, qd, *J*=12,12, 3,70 Hz), 1,70 (2 H, br d, *J*=10,98 Hz), 2,47 (2 H, br s), 2,64 (1 H, tt, *J*=11,46, 3,50 Hz), 2,93 - 3,04 (4 H, m), 3,07 (2 H, br t, *J*=5,49 Hz), 4,08 (2 H, s), 4,18 (2 H, t, *J*=5,35 Hz), 4,66 (2 H, dt, *J*=47,80, 4,70 Hz), 7,63 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,75 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 8,02 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,48 (1 H, s), 9,05 (1 H, s), 10,42 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{23}H_{27}FN_6O$ *m/z* 423,2 (M+1).



1023

4-flo-N-(6-(5-(2-floetyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)-1-isobutylpiperidin-4-carboxamit 1023.

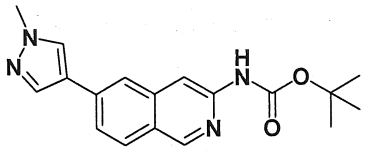
Chất rắn vô định hình màu trắng (48,8 mg, 0,098 mmol, hiệu suất 88,2%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (6 H, d, *J*=6,59 Hz), 1,79 (1 H, dt, *J*=13,52, 6,83 Hz), 1,95 (2 H, br t, *J*=11,66 Hz), 2,06 - 2,22 (4 H, m), 2,09 (2 H, d, *J*=7,68 Hz), 2,78 (2 H, br d, *J*=7,96 Hz), 2,99 (2 H, dt, *J*=28,60, 4,95 Hz), 3,08 (2 H, t, *J*=5,49 Hz), 4,09 (2 H, s), 4,18 (2 H, t, *J*=5,49 Hz), 4,66 (2 H, dt, *J*=47,85, 4,95 Hz), 7,70 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,84 (1 H, s), 8,01 (1 H, s), 8,08 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,45 (1 H, s), 9,11 (1 H, s), 9,86 (1 H, d, *J*=4,39 Hz); ESIMS được phát hiện cho $C_{27}H_{34}F_2N_6O$ *m/z* 497,3 (M+1).



1024

N-(6-(5-(2-floetyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl) isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)axetamit 1024.

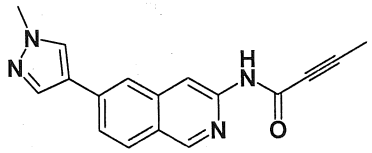
Chất rắn màu cam (3,0 mg, 0,007 mmol, hiệu suất 4,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,19 (3 H, s), 2,40 (4 H, br s), 2,58 (4 H, br s), 2,99 (2 H, dt, *J*=28,60, 4,95 Hz), 3,07 (2 H, t, *J*=5,49 Hz), 3,22 (2 H, s), 4,09 (2 H, s), 4,18 (2 H, t, *J*=5,35 Hz), 4,66 (2 H, dt, *J*=47,80, 4,95 Hz), 7,66 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,82 (1 H, s), 8,01 (1 H, s), 8,05 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,47 (1 H, s), 9,07 (1 H, s), 9,94 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{30}FN_7O$ *m/z* 452,2 (M+1).



1025

tert-butyl (6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)carbamat 1025.

Chất rắn màu trắng (96,0 mg, 0,296 mmol, hiệu suất 28,1%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,51 (9 H, s), 3,90 (3 H, s), 7,71 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,97 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,04 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,10 (1 H, s), 8,33 (1 H, s), 8,97 (1 H, s), 9,78 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{18}H_{20}N_4O_2$ *m/z* 325,2 (M+1).

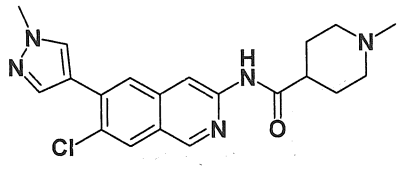


1026

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)but-2-ynamit 1026.

Chất rắn màu vàng (3,7 mg, 0,013 mmol, hiệu suất 2,8%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,05 (3 H, s), 3,90 (3 H, s), 7,78 (1 H, dd, *J*=8,78, 1,65 Hz), 8,01 (1

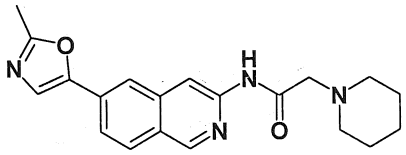
H, d, *J*=8,78 Hz), 8,08 (1 H, s), 8,09 (1 H, s), 8,34 (2 H, s), 9,03 (1 H, s), 11,06 (1 H, br s); ESIMS được phát hiện cho $C_{17}H_{14}N_4O$ *m/z* 290,9 (M+1).



1027

N-(7-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-metylpiperidin-4-carboxamit 1027.

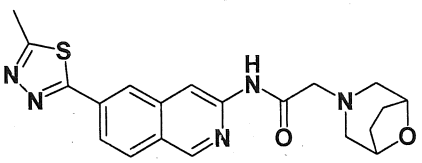
Chất rắn màu trắng (2,0 mg, 0,005 mmol, hiệu suất 1,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,61 - 1,72 (2 H, m), 1,73 - 1,80 (2 H, m), 1,83 - 1,90 (2 H, m), 2,16 (3 H, s), 2,45 - 2,49 (1 H, m), 2,81 (2 H, br d, *J*=11,25 Hz), 3,93 (3 H, s), 7,97 (1 H, s), 8,09 (1 H, s), 8,25 (1 H, s), 8,30 (1 H, s), 8,48 (1 H, s), 9,08 (1 H, s), 10,56 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{22}ClN_5O$ *m/z* 384,2 (M+1).



1028

N-(6-(2-metyloxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)axetamit 1028.

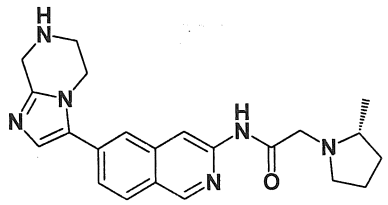
Chất rắn trắng nhạt (57,0 mg, 0,163 mmol, hiệu suất 32,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,43 (2 H, br d, *J*=5,21 Hz), 1,58 (4 H, quin, *J*=5,56 Hz), 2,52 (4 H, br s), 2,53 (3 H, s), 3,18 (2 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,83 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,12 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,16 (1 H, s), 8,50 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 9,98 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{22}N_4O_2$ *m/z* 351,15 (M+1).



1029

2-(8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit 1029.

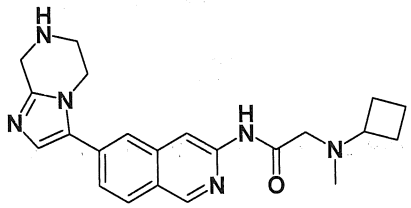
Chất rắn màu be (200,0 mg, 0,506 mmol, hiệu suất 56,0%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,80 - 1,88 (2 H, m), 2,00 - 2,06 (2 H, m), 2,48 (2 H, br s), 2,67 (2 H, br d, *J*=10,98 Hz), 2,83 (3 H, s), 3,20 (2 H, s), 4,27 (2 H, br d, *J*=1,92 Hz), 8,12 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,20 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,51 (1 H, s), 8,61 (1 H, s), 9,24 (1 H, s), 10,09 (1 H, s) ; ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{21}N_5O_2S$ *m/z* 396,15 (M+1).



1030

(R)-2-(2-metylpyrolidin-1-yl)-N-(6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a] pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit 1030.

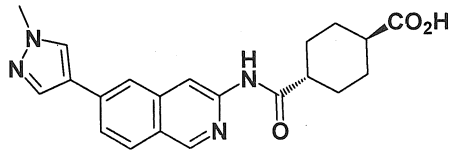
Chất rắn màu trắng (25,2 mg, 0,065 mmol, hiệu suất 36,0%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,09 (3 H, d, *J*=6,04 Hz), 1,42 (1 H, dddd, *J*=12,18, 10,26, 8,30, 6,59 Hz), 1,67 - 1,85 (2 H, m), 1,90 - 2,02 (1 H, m), 2,41 (1 H, q, *J*=8,51 Hz), 2,57 - 2,67 (1 H, m), 3,08 (2 H, br t, *J*=5,21 Hz), 3,13 - 3,20 (2 H, m), 3,54 (1 H, d, *J*=16,19 Hz), 3,95 (2 H, s), 4,12 (2 H, t, *J*=5,21 Hz), 7,30 (1 H, s), 7,68 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,99 (1 H, s), 8,08 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,51 (1 H, s), 9,10 (1 H, s), 9,93 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{26}N_6O$ *m/z* 391,2 (M+1).



1031

2-(xyclobutyl(metyl)amino)-N-(6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a] pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit 1031.

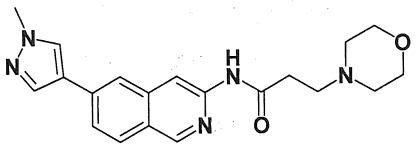
Gôm màu xanh ôliu nhạt (43,2 mg, 0,111 mmol, hiệu suất 46,4%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,54 - 1,71 (2 H, m), 1,80 - 1,93 (2 H, m), 1,96 - 2,07 (2 H, m), 2,23 (3 H, s), 3,12 (1 H, br d, *J*=14,27 Hz), 3,06 - 3,09 (2 H, m), 3,12 (2 H, s), 3,95 (2 H, s), 4,12 (2 H, t, *J*=5,21 Hz), 7,30 (1 H, s), 7,68 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,99 (1 H, s), 8,08 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,51 (1 H, s), 9,11 (1 H, s), 9,96 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{26}N_6O$ *m/z* 391,2 (M+1).



1032

Axit *trans*-4-((6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)carbamoyl) xyclohexan-1-carboxylic 1032.

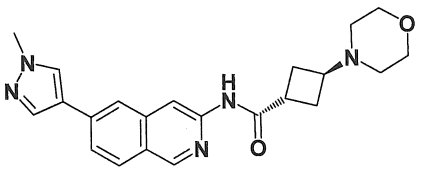
Chất rắn màu be (135,0 mg, 0,357 mmol, hiệu suất 70,0%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,29 - 1,40 (2 H, m), 1,49 (2 H, qd, *J*=12,76, 3,16 Hz), 1,85 - 1,94 (2 H, m), 1,97 (2 H, br dd, *J*=13,45, 2,74 Hz), 2,22 (1 H, tt, *J*=12,18, 3,60 Hz), 2,51 - 2,58 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,00 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,03 (1 H, s), 8,08 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,42 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 10,43 (1 H, s), 12,07 (1 H, br s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{22}N_4O_3$ *m/z* 379,1 (M+1).



1034

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-3-morpholinopropanamit 1034.

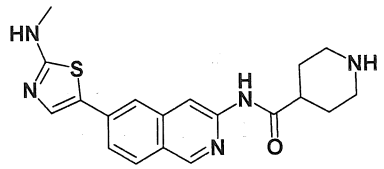
Chất rắn màu trắng (12,0 mg, 0,033 mmol, hiệu suất 12,0%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,44 (4 H, br s), 2,57 - 2,63 (2 H, m), 2,63 - 2,70 (2 H, m), 3,59 (4 H, t, *J*=4,67 Hz), 3,90 (3 H, s), 7,75 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,00 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,06 (1 H, s), 8,09 (1 H, s), 8,36 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 9,03 (1 H, s), 10,74 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5O_2$ *m/z* 366,2 (M+1).



1035

trans-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-3-morpholinoxyclobutan-1-carboxamit 1035.

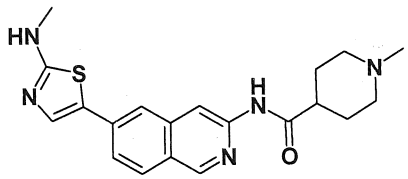
Chất rắn màu trắng (18,0 mg, 0,075 mmol, hiệu suất 23,92%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,07 - 2,16 (2 H, m), 2,22 - 2,32 (6 H, m), 2,85 - 2,95 (1 H, m), 3,22 - 3,30 (1 H, m), 3,59 (4 H, t, *J*=4,39 Hz), 3,91 (3 H, s), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,00 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,04 (1 H, s), 8,08 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,47 (1 H, s), 9,01 (1 H, s), 10,41 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{25}N_5O_2$ *m/z* 392. (M+1).



1040

N-(6-(2-(metylamino)thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 1040.

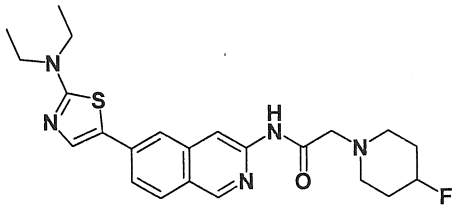
Chất rắn màu be (80,0 mg, 0,218 mmol, hiệu suất 91,1%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,46 - 1,60 (2 H, m), 1,66 - 1,74 (2 H, m), 2,43 - 2,49 (2 H, m), 2,59 - 2,68 (1 H, m), 2,89 (3 H, d, *J*=4,94 Hz), 2,93 - 3,01 (2 H, m), 7,69 (1 H, s), 7,70 - 7,74 (1 H, m), 7,78 (1 H, s), 7,90 - 7,98 (2 H, m), 8,40 (1 H, s), 8,99 (1 H, s), 10,40 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{21}N_5OS$ *m/z* 368,15 (M+1).



1041

1-metyl-N-(6-(2-(metylamino)thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 1041.

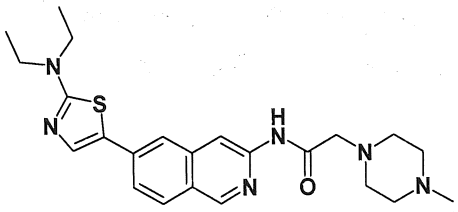
Chất rắn màu vàng (32,0 mg, 0,084 mmol, hiệu suất 77,1%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,60 - 1,72 (2 H, m), 1,73 - 1,80 (2 H, m), 1,86 (2 H, td, *J*=11,60, 2,06 Hz), 2,16 (3 H, s), 2,44 - 2,49 (1 H, m), 2,77 - 2,85 (2 H, m), 2,89 (3 H, d, *J*=4,94 Hz), 7,69 (1 H, s), 7,72 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,78 Hz), 7,77 (1 H, s), 7,89 - 7,97 (2 H, m), 8,40 (1 H, s), 8,99 (1 H, s), 10,45 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5OS$ *m/z* 382,2 (M+1).



1047

N-(6-(2-(dietylamino)thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-flopiperidin-1-yl)axetamit 1047.

Chất rắn màu vàng (22,0 mg, 0,050 mmol, hiệu suất 26,7%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 (6 H, t, *J*=7,14 Hz), 1,73 - 1,85 (2 H, m), 1,86 - 1,99 (2 H, m), 2,52 - 2,58 (2 H, m), 2,66 - 2,75 (2 H, m), 3,24 (2 H, s), 3,52 (4 H, q, *J*=7,14 Hz), 4,66 - 4,83 (1 H, m), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,79 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 7,98 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,40 (1 H, s), 9,01 (1 H, s), 9,97 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{23}H_{28}FN_5OS$ *m/z* 442,2 (M+1).

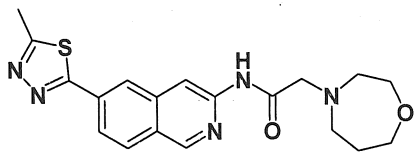


1048

N-(6-(2-(dietylamino)thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)axetamit 1048.

Chất rắn màu be (25,0 mg, 0,057 mmol, hiệu suất 30,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 (6 H, t, *J*=7,00 Hz), 2,19 (3 H, s), 2,40 (4 H, br s), 2,58 (4 H, br s), 3,21 (2 H, s), 3,52 (4 H, q, *J*=7,14 Hz), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,78 Hz), 7,79 (1 H,

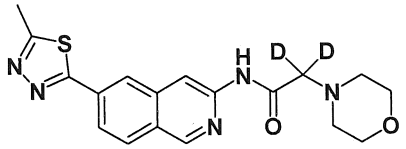
s), 7,86 (1 H, s), 7,98 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,39 (1 H, s), 9,01 (1 H, s), 9,92 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{23}H_{30}N_6OS$ *m/z* 439,2 (M+1).



1049

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(1,4-oxazepan-4-yl) axetamit 1049.

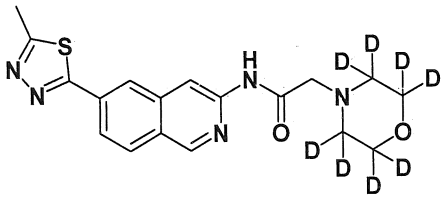
Chất rắn màu be (74,0 mg, 0,193 mmol, hiệu suất 35,1%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,87 (2 H, quin, *J*=5,83 Hz), 2,83 (3 H, s), 2,83 - 2,86 (4 H, m), 3,43 (2 H, s), 3,66 - 3,70 (2 H, m), 3,74 (2 H, t, *J*=6,04 Hz), 8,12 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,21 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,51 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,62 (1 H, s), 9,23 (1 H, s), 10,15 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{21}N_5O_2S$ *m/z* 384,15 (M+1).



1051

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinoaxetamit-2,2-d_2 1051.

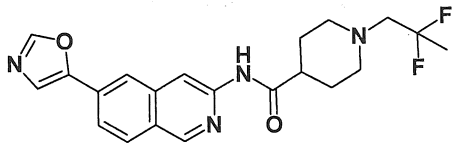
Chất rắn màu trắng (20,0 mg, 0,054 mmol, hiệu suất 32,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,55 - 2,61 (4 H, m), 2,83 (3 H, s), 3,62 - 3,69 (4 H, m), 8,12 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,78 Hz), 8,21 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,51 (1 H, s), 8,62 (1 H, s), 9,23 (1 H, s), 10,18 (1 H, d, *J*=3,02 Hz); ESIMS được phát hiện cho $C_{18}H_{17}[^2H_2]N_5O_2S$ *m/z* 372,1 (M+1).



1052

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(morpholino-d_8) axetamit 1052.

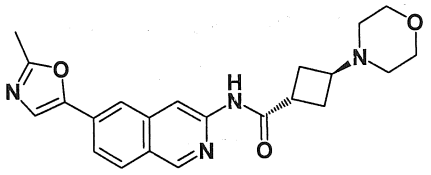
Chất rắn trắng nhạt (22,0 mg, 0,058 mmol, hiệu suất 7,2%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,83 (3 H, s), 3,26 (2 H, s), 8,12 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,21 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,51 (1 H, s), 8,62 (1 H, s), 9,23 (1 H, s), 10,17 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{18}H_{11}[^2H_8]N_5O_2S$ *m/z* 378,2 (M+1).



1057

1-(2,2-diflopropyl)-N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 1057.

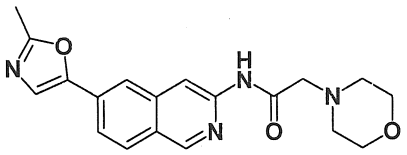
Chất rắn màu trắng (22,5 mg, 0,056 mmol, hiệu suất 22,8%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,63 (3 H, t, *J*=19,07 Hz), 1,67 - 1,74 (2 H, m), 1,75 - 1,81 (2 H, m), 2,22 (2 H, td, *J*=11,60, 2,06 Hz), 2,52 - 2,60 (1 H, m), 2,71 (2 H, t, *J*=14,13 Hz), 2,95 (2 H, br d, *J*=11,53 Hz), 7,87 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,95 (1 H, s), 8,13 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,20 (1 H, s), 8,54 (1 H, s), 8,58 (1 H, s), 9,13 (1 H, s), 10,58 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{22}F_2N_4O_2$ *m/z* 401,2 (M+1).



1061

trans-N-(6-(2-metyloxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3-morpholinoxyclobutan-1-carboxamit 1061.

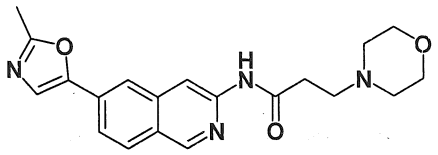
Chất rắn màu xám (15,0 mg, 0,038 mmol, hiệu suất 19,9%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,07 - 2,16 (2 H, m), 2,22 - 2,32 (6 H, m), 2,54 (3 H, s), 2,90 (1 H, quin, *J*=7,14 Hz), 3,23 - 3,30 (1 H, m), 3,59 (4 H, t, *J*=4,39 Hz), 7,79 (1 H, s), 7,80 - 7,83 (1 H, m), 8,07 - 8,13 (2 H, m), 8,54 (1 H, s), 9,10 (1 H, s), 10,50 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{24}N_4O_3$ *m/z* 393,2 (M+1).



1067

N-(6-(2-metyloxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinoaxetamit 1067.

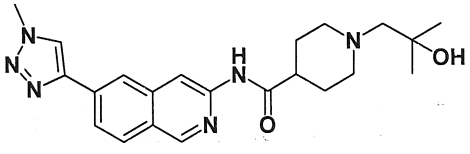
Chất rắn trắng nhạt (41,0 mg, 0,116 mmol, hiệu suất 40,7%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,53 (3 H, s), 2,55 - 2,60 (4 H, m), 3,25 (2 H, s), 3,62 - 3,69 (4 H, m), 7,80 (1 H, s), 7,83 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,12 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,16 (1 H, s), 8,51 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 10,08 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{20}N_4O_3$ *m/z* 353,15 (M+1).



1068

N-(6-(2-metyloxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3-morpholinopropanamit 1068.

Chất rắn màu be (21,0 mg, 0,057 mmol, hiệu suất 20,9%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,44 (4 H, br s), 2,53 (3 H, s), 2,57 - 2,64 (2 H, m), 2,64 - 2,71 (2 H, m), 3,59 (4 H, t, *J*=4,53 Hz), 7,79 (1 H, s), 7,81 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,10 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,12 (1 H, s), 8,50 (1 H, s), 9,11 (1 H, s), 10,82 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{22}N_4O_3$ *m/z* 367,15 (M+1).

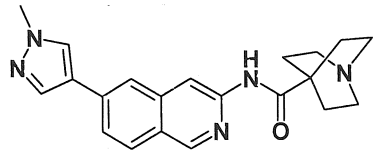


1070

1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl) isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 1070.

Chất rắn màu trắng (26,0 mg, 0,064 mmol, hiệu suất 22,5%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,86 (6 H, d, *J*=6,59 Hz), 1,62 - 1,73 (2 H, m), 1,74 - 1,81 (2 H, m), 1,83 - 1,92 (2 H, m), 2,02 (2 H, d, *J*=7,41 Hz), 2,52 - 2,59 (1 H, m), 2,87 (2 H, br d,

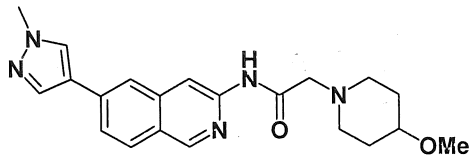
J=11,53 Hz), 4,09 (1 H, s), 4,14 (3 H, s), 8,01 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 8,11 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,28 (1 H, s), 8,51 (1 H, s), 8,73 (1 H, s), 9,11 (1 H, s), 10,52 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{28}N_6O_2$ *m/z* 409,2 (M+1).



1071

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)quinuclidin-4-carboxamit 1071.

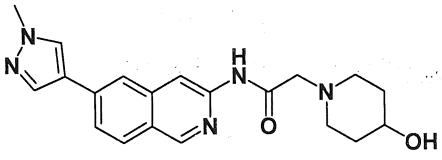
Chất rắn màu be (27,0 mg, 0,075 mmol, hiệu suất 53,8%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,72 - 1,81 (6 H, m), 2,74 - 2,83 (6 H, m), 3,90 (3 H, s), 7,75 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,01 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,04 (1 H, s), 8,07 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,35 (1 H, s), 8,41 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 9,59 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{23}N_5O$ *m/z* 362,2 (M+1).



1077

2-(4-metoxypiperidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit 1077.

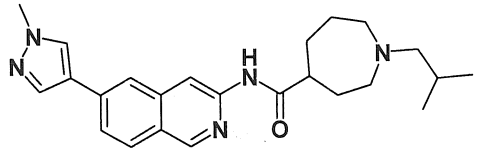
Chất rắn trắng nhạt (79,0 mg, 0,208 mmol, hiệu suất 41,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,48 - 1,57 (2 H, m), 1,83 - 1,93 (2 H, m), 2,32 - 2,41 (2 H, m), 2,73 - 2,82 (2 H, m), 3,18 - 3,27 (1 H, m), 3,20 (2 H, s), 3,24 (3 H, s), 3,90 (3 H, s), 7,77 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,02 (1 H, d, *J*=8,78 Hz), 8,10 (2 H, s), 8,37 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 9,94 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{25}N_5O_2$ *m/z* 380,2 (M+1).



1078

2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit 1078.

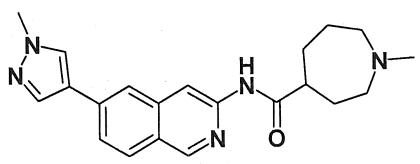
Chất rắn trắng nhạt (84,0 mg, 0,230 mmol, hiệu suất 46,0%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,49 (2 H, dtd, *J*=12,66, 9,52, 9,52, 3,70 Hz), 1,73 - 1,82 (2 H, m), 2,28 - 2,35 (2 H, m), 2,76 - 2,83 (2 H, m), 3,19 (2 H, s), 3,47 - 3,56 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 4,60 (1 H, d, *J*=4,12 Hz), 7,77 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,02 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,10 (2 H, s), 8,37 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 9,93 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{23}N_5O_2$ *m/z* 366,2 (M+1).



1079

1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azepan-4-carboxamit 1079.

Chất rắn màu be (12,0 mg, 0,030 mmol, hiệu suất 14,8%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,86 (3 H, d, *J*=2,20 Hz), 0,88 (3 H, d, *J*=2,20 Hz), 1,53 - 1,62 (1 H, m), 1,64 - 1,82 (4 H, m), 1,82 - 1,93 (2 H, m), 2,13 - 2,25 (2 H, m), 2,54 - 2,62 (3 H, m), 2,66 - 2,74 (1 H, m), 2,80 - 2,89 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,37 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,02 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,42 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 10,42 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{24}H_{31}N_5O$ *m/z* 406,25 (M+1).

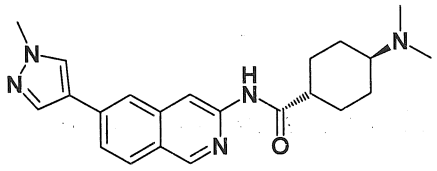


1080

1-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azepan-4-carboxamit 1080.

Chất rắn màu trắng (11,0 mg, 0,030 mmol, hiệu suất 15,1%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,56 - 1,66 (1 H, m), 1,71 - 1,82 (2 H, m), 1,82 - 1,93 (3 H, m), 2,27

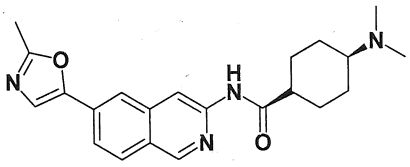
(3 H, s), 2,45 - 2,58 (3 H, m), 2,62 - 2,72 (1 H, m), 2,81 - 2,90 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,37, 1,51 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,03 (1 H, s), 8,08 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,42 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 10,43 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{25}N_5O$ *m/z* 364,2 (M+1).



1081

trans-4-(dimetylamino)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit 1081.

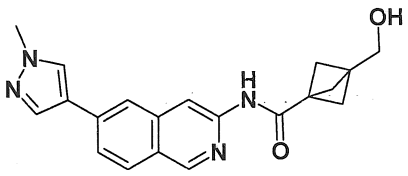
Chất rắn màu be (5,0 mg, 0,013 mmol, hiệu suất 7,7%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 - 1,22 (2 H, m), 1,43 - 1,54 (2 H, m), 1,84 - 1,96 (4 H, m), 2,11 - 2,20 (1 H, m), 2,18 (6 H, s), 2,42 - 2,49 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,02 (1 H, s), 8,07 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,35 (1 H, s), 8,42 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 10,41 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{27}N_5O$ *m/z* 378,2 (M+1).



1082

trans-4-(dimetylamino)-N-(6-(2-metyloxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl) xyclohexan-1-carboxamit1082.

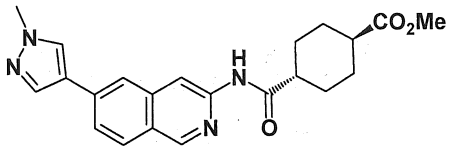
Chất rắn màu nâu (3,0 mg, 0,008 mmol, hiệu suất 4,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 1,35 - 1,46 (2 H, m), 1,60 - 1,72 (2 H, m), 2,04 - 2,12 (4 H, m), 2,37 (6 H, s), 2,39 - 2,44 (1 H, m), 2,44 - 2,53 (1 H, m), 2,58 (3 H, s), 7,61 (1 H, s), 7,80 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,03 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,10 (1 H, s), 8,48 (1 H, s), 9,01 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{26}N_4O_2$ *m/z* 379,2 (M+1).



1083

3-(hydroxymetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) bixyclo[1,1,1]pentan-1-carboxamit 1083.

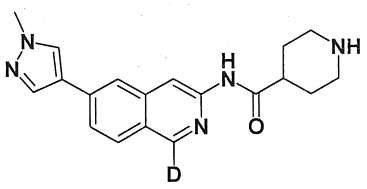
Chất rắn màu trắng (310,4 mg, 0,891 mmol, hiệu suất 96,0%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,97 (6 H, s), 3,41 (2 H, d, *J*=5,76 Hz), 3,90 (3 H, s), 4,56 (1 H, t, *J*=5,49 Hz), 7,76 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,02 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,04 (1 H, s), 8,09 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,37 (1 H, s), 8,40 (1 H, s), 9,05 (1 H, s), 10,13 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{20}N_4O_2$ *m/z* 349,2 (M+1).



1084

Metyl *trans*-4-((6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)carbamoyl) xyclohexan-1-carboxylat 1084.

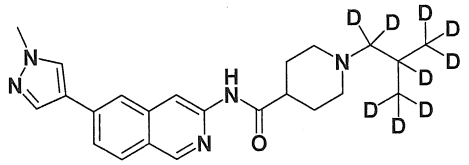
Chất rắn màu vàng nhạt (350,0 mg, 0,892 mmol, hiệu suất 40,0%). ^{1}H NMR (499 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 1,47 - 1,58 (2 H, m), 1,64 (2 H, qd, *J*=12,76, 2,88 Hz), 2,04 (2 H, br dd, *J*=13,31, 2,88 Hz), 2,09 (2 H, br dd, *J*=13,31, 3,16 Hz), 2,39 (1 H, tt, *J*=12,08, 3,57 Hz), 2,51 (1 H, tt, *J*=11,87, 3,36 Hz), 3,68 (3 H, s), 3,96 (3 H, s), 7,73 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,93 - 7,99 (2 H, m), 8,00 (1 H, s), 8,16 (1 H, s), 8,40 (1 H, s), 8,94 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{22}H_{24}N_4O_3$ *m/z* 393,2 (M+1).



1085

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl-1-*d*)piperidin-4-carboxamit 1085.

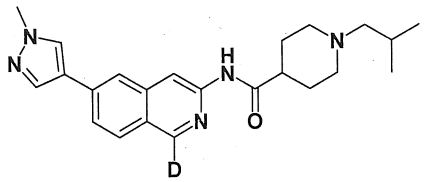
Chất rắn trắng nhạt (105,0 mg, 0,312 mmol, hiệu suất 81,1%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,53 (2 H, qd, *J*=12,12, 3,98 Hz), 1,70 (2 H, br dd, *J*=12,21, 1,78 Hz), 2,44 - 2,49 (2 H, m), 2,64 (1 H, tt, *J*=11,60, 3,64 Hz), 2,94 - 3,01 (2 H, m), 3,90 (3 H, s), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,00 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,03 (1 H, d, *J*=1,37 Hz), 8,08 (1 H, d, *J*=0,82 Hz), 8,35 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 10,40 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{20}[^2H]N_5O$ *m/z* 337,2 (M+1).



1086

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-(metyl-d_3)propyl-1,1,2,3,3,3-d_6)piperidin-4-carboxamit 1086.

Chất rắn màu be (160,0 mg, 0,399 mmol, hiệu suất 67,0%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,61 - 1,73 (2 H, m), 1,74 - 1,80 (2 H, m), 1,86 (2 H, td, *J*=11,66, 2,20 Hz), 2,51 - 2,58 (1 H, m), 2,86 (2 H, br d, *J*=11,25 Hz), 3,90 (3 H, s), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,04 (1 H, s), 8,08 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 10,45 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{23}H_{20}[^2H_9]N_5O$ *m/z* 401,3 (M+1).

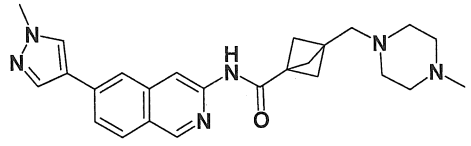


1087

1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl-1-*d*)piperidin-4-carboxamit 1087.

Chất rắn màu trắng (75,0 mg, 0,191 mmol, hiệu suất 64,3%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,86 (6 H, d, *J*=6,59 Hz), 1,63 - 1,73 (2 H, m), 1,74 - 1,80 (3 H, m), 1,83 - 1,90 (2 H, m), 2,02 (2 H, d, *J*=7,41 Hz), 2,51 - 2,57 (1 H, m), 2,86 (2 H, br d,

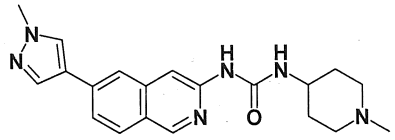
J=11,25 Hz), 3,90 (3 H, s), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,00 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,04 (1 H, d, *J*=1,37 Hz), 8,08 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 10,45 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{23}H_{28}[^2H]N_5O$ *m/z* 393,25 (M+1).



1088

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)bixyclo[1,1,1]pentan-1-carboxamit 1088.

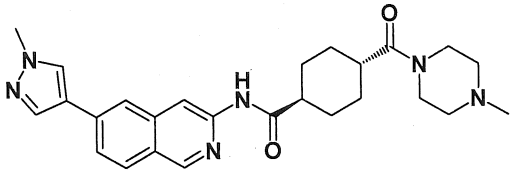
Chất rắn vô định hình màu nâu nhạt (13,9 mg, 0,032 mmol, hiệu suất 30,2%). ^1H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,04 (6 H, s), 2,14 (3 H, s), 2,31 (4 H, br d, *J*=1,92 Hz), 2,36 - 2,46 (4 H, m), 2,38 (2 H, s), 3,90 (3 H, s), 7,76 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,01 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,04 (1 H, s), 8,09 (1 H, s), 8,36 (1 H, s), 8,39 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 10,13 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{25}H_{30}N_6O$ *m/z* 431,25 (M+1).



1090

1-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)ure 1090.

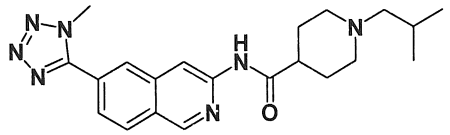
Chất rắn màu be (35,0 mg, 0,096 mmol, hiệu suất 87,3%). ^1H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 - 1,49 (2 H, m), 1,77 - 1,88 (2 H, m), 1,98 - 2,09 (2 H, m), 2,17 (3 H, s), 2,63 (2 H, ddd, *J*=5,35, 3,43, 1,65 Hz), 3,54 (1 H, br dd, *J*=4,12, 1,65 Hz), 3,90 (3 H, s), 7,15 - 7,24 (1 H, m), 7,65 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,93 (3 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,07 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 8,88 - 8,96 (2 H, m); ESIMS được phát hiện cho $C_{20}H_{24}N_6O$ *m/z* 365,2 (M+1).



1091

trans-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-cacbonyl)xyclohexan-1-carboxamit 1091.

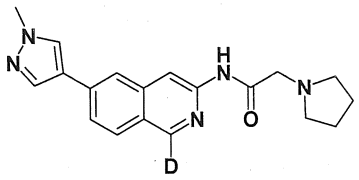
Chất rắn màu be (80,0 mg, 0,174 mmol, hiệu suất 50,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 - 1,47 (2 H, m), 1,57 (2 H, qd, *J*=12,76, 2,88 Hz), 1,69 - 1,75 (2 H, m), 1,84 - 1,93 (2 H, m), 2,18 (3 H, s), 2,23 (2 H, br s), 2,30 (2 H, br s), 2,51 - 2,60 (1 H, m), 2,64 (1 H, tt, *J*=11,73, 3,22 Hz), 3,44 (2 H, br s), 3,50 (2 H, br s), 3,90 (3 H, s), 7,74 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,04 (1 H, s), 8,08 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 10,43 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{26}H_{32}N_6O_2$ *m/z* 461,3 (M+1).



1092

1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit 1092. N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl-1-*d*)-2-(pyrolidin-1-yl)axetamit

Chất rắn trắng nhạt (18,0 mg, 0,046 mmol, hiệu suất 7,1%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,86 (6 H, d, *J*=6,59 Hz), 1,61 - 1,72 (2 H, m), 1,74 - 1,82 (3 H, m), 1,82 - 1,94 (2 H, m), 2,02 (2 H, d, *J*=7,41 Hz), 2,52 - 2,61 (1 H, m), 2,87 (2 H, br d, *J*=11,53 Hz), 4,29 (3 H, s), 7,92 (1 H, dd, *J*=8,51, 1,65 Hz), 8,26 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,44 (1 H, s), 8,67 (1 H, s), 9,27 (1 H, s), 10,67 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{21}H_{27}N_7O$ *m/z* 394,2 (M+1).



1093

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl-1-*d*)-2-(pyrolidin-1-yl) axetamit 1093.

Chất rắn màu be (45,0 mg, 0,134 mmol, hiệu suất 44,6%). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,78 (4 H, dt, *J*=6,59, 3,29 Hz), 2,63 - 2,69 (4 H, m), 3,35 (2 H, s), 3,90 (3 H, s), 7,77 (1 H, dd, *J*=8,64, 1,51 Hz), 8,02 (1 H, d, *J*=8,51 Hz), 8,10 (2 H, s), 8,37 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 9,92 (1 H, s); ESIMS được phát hiện cho $C_{19}H_{20}[^2H]N_5O$ *m/z* 337,2 (M+1).

Ví dụ 13

Phân tích sàng lọc đối với hoạt tính Wnt được mô tả sau đây. Dòng tế bào thông báo có thể được sinh ra bởi dòng tế bào ung thư tải nạp ổn định (ví dụ, ung thư kết tràng) hoặc các tế bào nguyên bản (ví dụ, các tế bào trong ruột IEC-6) với cấu trúc lentivirut bao gồm chất hoạt hóa động đáp lại Wnt dẫn đến sự biểu hiện của gen luciferaza đom đóm.

Tế bào ung thư biểu bì kết tràng SW480 được tải nạp bằng vectơ lentivirut biểu hiện luciferaza với chất hoạt hóa Sp5 của người gồm trình tự của 8 vị trí liên kết TCF/LEF. Các tế bào SW480 biểu hiện ổn định gen thông báo Sp5-Luc và gen kháng hygromyxin được lựa chọn bằng cách xử lý với 150 µg/mL hygromyxin trong 7 ngày. Tế bào SW480 được chuyển đổi ổn định được nhân lên trong nuôi cấy tế bào và được sử dụng cho tất cả các hoạt động sàng lọc sau. Mỗi hợp chất được hòa tan trong DMSO là thể mẹ 10 mM và được sử dụng để tạo các đĩa hợp chất nguồn. Sự pha loãng hàng loạt (1:3, đường cong đáp ứng liều 10 điểm bắt đầu từ 10 µM) và sự chuyển hợp chất được tiến hành sử dụng ECHO 550 (Labcyte, Sunnyvale, CA) vào trong đĩa phân tích đáy rắn màu trắng 384 giếng (Greiner Bio-Onee) với sự lấp đầy DMSO thích hợp để cho nồng độ DMSO cuối là 0,1%. Đối với phép phân tích gen thông báo Sp5-Luc, tế bào được cấy ở 4.000 tế bào/giếng trong đĩa 384 giếng với môi trường DMEM chứa huyết thanh nhau thai bò 1%, và Penixilin-Streptomyxin 1% và được ủ trong 36 đến 48 giờ ở 37°C và CO_2 5%. Sau khi ủ, 15 µl chất phản ứng phát quang BriteLite Plus (Perkin Elmer) được bổ sung vào mỗi giếng của đĩa phân tích 384 giếng. đĩa được đặt trên máy lắc quỹ đạo trong 2 phút và sau đó sự phát quang được định lượng sử dụng máy đọc đĩa Envision (Perkin Elmer). Các phép đọc được chuẩn hóa bằng các tế bào được xử lý chỉ bằng DMSO, và các hoạt động chuẩn hóa được sử dụng cho các phép tính EC_{50} sử dụng đặc tính hồi quy không tuyến tính log đáp ứng liều (chất ức chế) so với độ dốc thay đổi

đáp ứng (bốn tham số) sẵn có trong GraphPad Prism 5.0 (hoặc Dotmatics). Đối với EC_{50} >10 μM, phần trăm ức chế ở 10 μM được đưa ra.

Bảng 2 thể hiện hoạt tính của hợp chất tiêu biểu được đo có công thức I như được mô tả ở đây.

Bảng 2

Hợp chất	EC_{50} (μM)	Hợp chất	EC_{50} (μM)	Hợp chất	EC_{50} (μM)	Hợp chất	EC_{50} (μM)
1	0,650	302	3,646	523	0,683	993	7,974
3	1,700	303	9,831	527	>10 (23,5%)	994	7,901
4	0,983	304	2,317	528	1,154	995	>10 (43,8%)
6	1,111	305	1,942	531	1,062	996	4,389
10	0,277	306	3,698	535	>10 (44,9%)	997	3,886
14	0,354	307	>10 (25,9%)	537	4,800	998	2,249
16	>10	308	1,809	547	2,226	999	3,100
69	3,700	309	>10 (43,5%)	554	0,272	1000	4,324
71	3,900	310	1,462	561	1,456	1001	0,593
72	0,920	311	0,578	579	0,899	1002	1,916
73	0,485	312	>10 (23,8%)	643	0,129	1003	1,315
75	0,520	313	0,577	699	0,541	1004	0,618
76	0,705	314	0,859	700	0,771	1005	1,396
77	0,610	315	1,588	704	>10 (10,2%)	1006	0,704
78	1,000	316	2,845	707	0,472	1007	1,130
81	0,735	317	1,266	711	0,703	1008	3,350
82	4,950	318	0,442	713	9,246	1009	1,108
83	2,900	320	1,142	718	0,589	1010	2,021
84	1,900	324	0,145	731	3,046	1011	>10 (25,0%)
85	1,200	325	0,552	737	1,291	1012	2,718
86	4,000	326	0,438	741	0,444	1013	>10 (42,9%)
87	1,000	327	0,258	743	9,487	1014	2,364
89	0,765	328	0,804	758	1,253	1015	3,734
90	1,100	329	1,173	760	3,970	1016	4,057
91	>10	330	0,449	767	3,225	1017	0,621
92	1,600	331	2,988	773	6,549	1018	0,608

96	>10	332	0,662	784	5,885	1019	3,799
110	1,100	333	0,384	785	2,837	1020	1,142
111	0,743	334	0,787	791	0,212	1021	>10 (16,5%)
112	3,200	335	0,993	795	0,471	1022	1,370
113	>10	336	0,395	798	0,594	1023	>10 (38,2%)
114	0,835	338	7,369	803	3,551	1024	3,510
115	2,400	340	0,932	822	0,517	1025	>10
116	7,100	341	4,097	826	0,603	1026	0,513
118	3,600	342	7,215	831	0,706	1027	0,875
119	1,060	343	3,587	839	0,776	1028	3,870
120	2,205	344	5,468	851	>10 (6,4%)	1029	3,336
121	3,500	345	2,123	883	>10 (43,2%)	1030	>10 (44,8%)
188	>10	346	4,358	885	4,475	1031	3,969
248	>10	347	9,442	888	1,038	1032	>10 (27,4%)
262	1,700	348	>10 (36,9%)	900	1,013	1034	2,040
263	1,300	349	0,712	921	0,779	1035	1,374
264	>10	350	1,005	932	0,946	1037	3,643
265	1,243	351	2,521	939	2,072	1040	1,211
266	2,441	352	2,958	946	1,881	1041	0,776
267	1,379	353	5,711	952	1,469	1047	>10 (32,6%)
268	2,072	354	2,320	953	>10 (48,7%)	1048	9,381
269	3,624	355	3,512	959	4,235	1049	2,544
270	>10	358	0,413	960	1,658	1051	0,480
271	1,715	359	0,669	962	>10 (45,0%)	1052	2,285
272	3,753	360	0,690	963	1,199	1057	>10 (5,0%)
273	1,511	362	0,951	964	1,449	1061	1,614
274	3,720	363	2,359	965	3,175	1064	4,119
275	1,917	364	>10 (24,1%)	966	1,592	1067	>10 (48,7%)
276	5,183	365	0,381	967	4,423	1068	3,718
277	5,264	366	0,334	968	>10 (38,0%)	1070	0,738
278	0,413	367	0,524	969	3,926	1071	>10 (43,2%)
279	5,650	368	0,689	970	1,356	1073	>10 (5,9%)

280	2,325	369	0,743	971	0,720	1074	>10 (19,7%)
281	>10 (47,0%)	370	0,608	972	0,420	1075	2,542
282	>10 (49,3%)	371	0,643	973	0,609	1076	0,640
283	2,486	372	3,398	974	3,742	1077	5,189
284	1,874	376	2,206	975	0,423	1078	4,033
285	3,405	433	0,191	976	2,965	1079	1,429
286	3,143	441	1,214	977	0,875	1080	1,218
287	7,330	443	0,397	978	2,223	1081	2,734
288	1,197	448	0,289	979	4,093	1082	9,902
289	2,647	452	0,787	980	>10 (40,5%)	1083	8,209
290	5,231	468	0,363	981	1,085	1084	3,407
291	4,641	470	1,184	982	2,709	1085	2,195
292	3,385	472	0,382	983	5,533	1086	0,485
293	3,222	475	0,701	984	2,987	1087	0,514
294	5,186	477	0,327	985	1,160	1088	7,403
295	2,571	481	1,536	986	1,380	1090	0,722
296	3,479	483	1,872	987	>10 (10,7%)	1091	2,949
297	4,811	487	0,446	988	>10 (11,1%)	1092	0,247
298	3,229	500	3,232	989	4,320	1093	1,781
299	1,529	513	6,428	990	2,865		
300	1,117	517	>10 (35,8%)	991	1,705		
301	0,467	521	1,805	992	3,209		

Ví dụ 14

Hợp chất tiêu biểu được sàng lọc sử dụng quy trình phân tích cho hoạt tính kinaza DYRK1 A như được mô tả bên dưới.

Mỗi hợp chất được hòa tan trong DMSO là thể mẹ 10 mM và được sử dụng để tạo đĩa hợp chất nguồn. Sự pha loãng hàng loạt (1:3, đường cong đáp ứng liều 11 điểm từ 10 µM đến 0,00016 µM) và sự chuyển hợp chất được tiến hành sử dụng ECHO 550 (Labcyte, Sunnyvale, CA) bên trong các đĩa đáy tròn thành màu đen 1536 giếng (Corning).

Thử nghiệm kinaza DYRK1A được chạy sử dụng kit phân tích Z-lyte peptit Ser/Thr 18 theo chỉ dẫn của nhà sản xuất (Life Technologies- Phòng Thermo-Fisher).

Đây là thử nghiệm không phát xạ sử dụng chuyển năng lượng cộng hưởng huỳnh quang (FRET) giữa cumarin và floesxein để dò hoạt tính kinaza được thể hiện là tỉ lệ của phát cumarin /phát floesxein.

Tóm tắt, DYRK1A kinaza tái tổ hợp, ATP và Ser/Thr peptit 18 được tạo ra trong đệm kinaza 1X đến nồng độ cuối lần lượt là 0,19 µg/mL, 30 µM, và 4 µM. Hỗn hợp được cho phép ủ với hợp chất tiêu biểu trong một giờ ở nhiệt độ phòng. Tất cả các phản ứng được tiến hành lặp lại. Các dạng không được phosphoryl hóa ("đối chứng 0%") và được phosphoryl hóa ("đối chứng 100%") của Ser/Thr 18 được phục vụ là các phản ứng đối chứng. Ngoài ra, đường cong đáp ứng liều 11 điểm của Staurosporin (tối đa 1uM) được chạy để phục vụ là đối chứng hợp chất dương.

Sau khi ủ, chất phản ứng phát triển A được pha loãng trong đệm phát triển sau đó được bổ sung vào phản ứng và cho phép ủ thêm trong một giờ ở nhiệt độ phòng. Đĩa được đọc ở Ex 400 Em 455 để dò tín hiệu cumarin và Ex 400 Em 520 để đo tín hiệu (Máy đọc đĩa đa nhãn EnVision, PerkinElmer).

Tỉ lệ phát (Em) được tính là tỉ lệ của tín hiệu phát cumarin (C) (ở 445 nm)/tín hiệu phát floesxein (F) (ở 520 nm). Phần trăm phosphoryl hóa được tính sử dụng công thức sau: [1 - ((tỉ lệ Em X F100%)-C100%)/ ((C0%-C100%) + (tỉ lệ Em X (F100% - F0%)))]. Các đường cong đáp ứng liều được sinh ra và các giá trị nồng độ ức chế (IC_{50}) được tính sử dụng độ khít đường cong hồi quy không tuyến tính trong phần mềm nghiên cứu của Dotmatics (Bishops Stortford, Vương Quốc Anh).

Bảng 3 thể hiện hoạt tính đo được đối với các hợp chất tiêu biểu có công thức I như được mô tả ở đây.

Bảng 3

Hợp chất	EC_{50} (µM)	Hợp chất	EC_{50} (µM)	Hợp chất	EC_{50} (µM)	Hợp chất	EC_{50} (µM)
1	0,0040	302	0,0077	523	0,0029	993	0,0147
3	0,0037	303	0,0080	527	0,0098	994	0,0129
4	0,0018	304	0,0027	528	0,0008	995	0,0133
6	0,0013	305	0,0082	531	0,0009	996	0,0134
10	0,0013	306	0,0072	535	0,0045	997	0,1864
14	0,0015	307	6,2229	537	0,0089	998	0,0062
16	0,0039	308	0,0024	547	0,0034	999	0,0209
69	0,0062	309	0,0343	554	0,0014	1000	0,0111

71	0,0136	310	0,0062	561	0,0015	1001	0,0073
72	0,0025	311	0,0019	579	0,0250	1002	0,0285
73	0,0017	312	0,0127	643	0,0018	1003	0,0021
75	0,0026	313	0,0025	699	0,0021	1004	0,0020
76	0,0023	314	0,0221	700	0,0022	1005	0,0015
77	0,0016	315	0,0123	704	0,0082	1006	0,0030
78	0,0047	316	0,0042	707	0,0009	1007	0,0024
81	0,0015	317	0,0370	711	0,0010	1008	0,0075
82	0,0009	318	0,0588	713	0,0031	1009	0,0062
83	0,0012	320	0,0099	718	0,0013	1010	0,0026
84	0,0013	324	0,0021	731	0,0014	1011	0,0026
85	0,0014	325	0,0021	737	0,0010	1012	0,0130
86	0,0025	326	0,0029	741	0,0009	1013	0,0171
87	0,0033	327	0,0017	743	0,0013	1014	0,0094
89	0,0027	328	0,0019	758	0,0243	1015	0,0058
90	0,0030	329	0,0027	760	0,0038	1016	0,0291
91	0,0105	330	0,0016	767	0,0043	1017	0,0031
92	0,0065	331	0,0018	773	0,0038	1018	0,0025
96	0,0071	332	0,0035	784	0,0108	1019	0,0289
110	0,0047	333	0,0012	785	0,0101	1020	0,0104
111	0,0039	334	0,0016	791	0,0022	1021	0,0422
112	0,0206	335	0,0038	795	0,0024	1022	0,0042
113	0,0241	336	0,0029	798	0,0031	1023	0,0087
114	0,0019	338	0,0062	803	0,0126	1024	0,0170
115	0,0034	340	0,0019	822	0,0041	1025	0,0780
116	0,0043	341	0,0056	826	0,0039	1026	0,0050
118	0,0096	342	0,0065	831	0,0032	1027	0,0500
119	0,0029	343	0,0099	839	0,0038	1028	0,0225
120	0,0048	344	0,0105	851	5,0052	1029	0,0257
121	0,0034	345	0,0040	883	0,0089	1030	0,1938
188	0,0286	346	0,0099	885	0,0346	1031	0,0704
248	0,0374	347	0,0104	888	0,0014	1032	0,0012
262	0,0015	348	0,0775	900	0,0029	1034	0,0019
263	0,0013	349	0,0065	921	0,0021	1035	0,0026
264	0,3476	350	0,0062	932	0,0169	1037	0,0102
265	0,0037	351	0,0136	939	0,0139	1040	0,0048
266	0,0174	352	0,0215	946	0,0230	1041	0,0033
267	0,0294	353	0,0086	952	0,0072	1047	0,4629
268	0,0058	354	0,0044	953	0,0168	1048	0,5407
269	0,0050	355	0,0064	959	0,0154	1049	0,0069
270	0,9524	358	0,0006	960	0,0171	1051	0,0146
271	0,0021	359	0,0030	962	0,0236	1052	0,0180
272	0,0140	360	0,0019	963	0,0267	1057	0,0027
273	0,0107	362	0,1319	964	0,0052	1061	0,0043
274	0,0059	363	0,0503	965	0,0106	1064	0,0067

275	0,0047	364	0,8403	966	0,0020	1067	0,0188
276	0,0051	365	0,0027	967	0,0019	1068	0,0053
277	0,0023	366	0,0106	968	0,0314	1070	0,0076
278	0,0032	367	0,0111	969	0,0500	1071	0,0165
279	0,0078	368	0,0079	970	0,0023	1073	1,5241
280	0,0108	369	0,0028	971	0,0342	1074	0,0069
281	0,0081	370	0,0031	972	0,0030	1075	0,0137
282	0,0115	371	0,0024	973	0,0029	1076	0,0084
283	0,0070	372	0,0106	974	0,0135	1077	0,0045
284	0,0071	376	0,0055	975	0,0120	1078	0,0060
285	0,0442	433	0,0019	976	0,0061	1079	0,0057
286	0,0649	441	0,0091	977	0,0032	1080	0,0032
287	5,1353	443	0,0022	978	0,0039	1081	0,0022
288	0,0273	448	0,0012	979	0,0100	1082	0,0102
289	0,0137	452	0,0004	980	0,0191	1083	0,0042
290	0,0058	468	0,0049	981	0,0137	1084	0,0017
291	0,0082	470	0,0027	982	0,0192	1085	0,0024
292	0,0078	472	0,0032	983	0,0223	1086	0,0025
293	0,0050	475	0,0032	984	0,0055	1087	0,0035
294	0,0124	477	0,0011	985	0,0041	1088	0,0093
295	0,0028	481	0,0043	986	0,0110	1090	0,0069
296	0,0143	483	0,0113	987	0,0428	1091	0,0014
297	0,0237	487	0,0077	988	0,0249	1092	0,0627
298	0,0135	500	0,0106	989	0,0162	1093	0,0117
299	0,0067	513	0,0104	990	0,0213		
300	0,0082	517	0,0096	991	0,0033		
301	0,0020	521	0,0016	992	0,0253		

Ví dụ 15

Hợp chất tiêu biểu được sàng lọc sử dụng quy trình phân tích đối với hoạt tính kinaza GSK3β như được mô tả bên dưới.

Mỗi hợp chất được hòa tan trong DMSO là thể mẹ 10 mM và được sử dụng để tạo đĩa hợp chất nguồn. Sự pha loãng hàng loạt (1:3, đường cong đáp ứng liều 11 điểm từ 10 μM đến 0,0003 μM) và sự chuyển hợp chất được tiến hành sử dụng ECHO 550 (Labcyte, Sunnyvale, CA) bên trong đĩa đáy tròn thành màu đen 1536 giếng (Corning).

Thử nghiệm kinaza GSK3β được chạy sử dụng kit phân tích Z-lyte peptit Ser/Thr 09 theo chỉ dẫn của nhà sản xuất (Life Technologies- Bộ môn Thermo-Fisher). Đây là phân tích không phát xạ sử dụng chuyển năng lượng cộng hưởng huỳnh quang (FRET)

giữa cumarin và floesxein để dò hoạt tính kinaza được thể hiện là tỉ lệ của phát cumarin /phát floesxein.

Tóm lại, kinaza GSK3β tái tổ hợp, ATP và peptit Ser/Thr 09 được tạo ra trong đệm Kinaza 1X đến các nồng độ cuối lần lượt là 0,04 µg/mL, 46 µM, và 4 µM. Hỗn hợp được cho phép ủ với các hợp chất tiêu biểu trong một giờ ở nhiệt độ phòng. Tất cả các phản ứng được tiến hành lặp lại. Các dạng không được phosphoryl hóa ("đối chứng 0%") và được phosphoryl hóa ("đối chứng 100%") của Ser/Thr 18 phục vụ là các phản ứng đối chứng.

Sau khi ủ, đệm phát triển được pha loãng được bổ sung vào phản ứng và cho phép ủ thêm trong một giờ ở nhiệt độ phòng. Đĩa được đọc ở Ex 400 Em 455 để dò tín hiệu cumarin và Ex 400 Em 520 để đo tín hiệu (máy đọc đĩa đa nhãn EnVision, PerkinElmer).

Tỉ lệ phát (Em) được tính là tỉ lệ của tín hiệu phát cumarin (C) (ở 445 nm)/tín hiệu phát floesxein (F) (ở 520 nm). Phần trăm phosphoryl hóa sau đó được tính sử dụng công thức sau: [1 - ((tỉ lệ Em X F100%)-C100%)/ ((C0%-C100%) + (tỉ lệ Em X (F100% - F0%)))].

Đường cong đáp ứng liều được sinh ra và các giá trị nồng độ ức chế (IC_{50}) được tính sử dụng độ khít đường cong hồi quy không tuyến tính trong phần mềm nghiên cứu của Dotmatics (Bishops Stortford, Vương Quốc Anh).

Bảng 4 thể hiện hoạt tính của các hợp chất tiêu biểu có công thức I như được đưa ra trong đây.

Bảng 4

Hợp chất	EC_{50} (µM)	Hợp chất	EC_{50} (µM)	Hợp chất	EC_{50} (µM)	Hợp chất	EC_{50} (µM)
1	0,008	302	0,038	523	0,042	993	0,087
3	0,038	303	0,089	527	0,415	994	0,110
4	0,080	304	0,029	528	0,096	995	0,177
6	0,065	305	0,051	531	0,050	996	0,141
10	0,051	306	0,066	535	0,087	997	0,033
14	0,059	307	5,256	537	0,095	998	0,102
16	0,024	308	0,107	547	0,104	999	0,086
69	0,013	309	0,120	554	0,038	1000	0,270
71	0,062	310	0,105	561	0,012	1001	0,009

72	0,064	311	0,020	579	0,048	1002	0,425
73	0,049	312	0,031	643	0,049	1003	0,043
75	0,064	313	0,039	699	0,024	1004	0,037
76	0,031	314	0,012	700	0,049	1005	0,032
77	0,024	315	0,044	704	1,831	1006	0,050
78	0,063	316	0,509	707	0,046	1007	0,083
81	0,030	317	0,030	711	0,067	1008	0,091
82	0,022	318	0,012	713	0,098	1009	0,015
83	0,034	320	0,010	718	0,079	1010	0,053
84	0,020	324	0,030	731	0,042	1011	0,030
85	0,029	325	0,003	737	0,062	1012	0,155
86	0,048	326	0,019	741	0,107	1013	1,429
87	0,032	327	0,066	743	0,063	1014	0,096
89	0,064	328	0,016	758	0,050	1015	0,101
90	0,042	329	0,029	760	0,133	1016	0,087
91	0,838	330	0,015	767	0,157	1017	0,076
92	0,361	331	0,055	773	0,219	1018	0,054
96	0,350	332	0,039	784	0,133	1019	0,158
110	0,034	333	0,060	785	0,044	1020	0,013
111	0,040	334	0,047	791	0,005	1021	1,585
112	0,292	335	0,071	795	0,033	1022	0,124
113	0,586	336	0,083	798	0,031	1023	0,838
114	0,032	338	0,067	803	0,164	1024	0,150
115	0,030	340	0,257	822	0,009	1025	0,100
116	0,024	341	0,089	826	0,007	1026	0,508
118	0,079	342	0,137	831	0,010	1027	3,073
119	0,007	343	0,071	839	0,017	1028	0,104
120	0,138	344	0,175	851	5,005	1029	0,018
121	0,053	345	0,026	883	0,076	1030	0,390
188	0,265	346	0,084	885	0,046	1031	0,380
248	0,266	347	0,165	888	0,008	1032	0,072
262	0,024	348	0,221	900	0,011	1034	0,027
263	0,018	349	0,066	921	0,005	1035	0,010
264	>10	350	0,033	932	0,014	1037	1,923
265	0,007	351	0,130	939	0,013	1040	0,098
266	0,038	352	0,110	946	0,038	1041	0,058
267	0,039	353	0,029	952	0,008	1047	4,745
268	0,017	354	0,037	953	0,023	1048	5,812
269	1,022	355	0,228	959	0,045	1049	0,012
270	5,310	358	0,080	960	0,015	1051	0,009
271	0,003	359	0,082	962	0,057	1052	0,011
272	0,105	360	0,047	963	0,006	1057	0,097
273	0,048	362	1,102	964	0,102	1061	0,008
274	0,025	363	0,035	965	0,079	1064	0,126
275	0,115	364	3,122	966	0,032	1067	0,067

276	0,006	365	0,052	967	0,046	1068	0,036
277	0,104	366	0,116	968	0,061	1070	0,016
278	0,007	367	0,056	969	7,613	1071	2,733
279	0,014	368	0,051	970	0,478	1073	>10
280	0,185	369	0,101	971	0,034	1074	0,278
281	0,071	370	0,089	972	0,064	1075	0,015
282	0,134	371	0,023	973	0,020	1076	0,011
283	0,062	372	0,079	974	0,096	1077	0,032
284	0,037	376	0,710	975	1,094	1078	0,070
285	0,149	433	0,001	976	0,146	1079	0,048
286	0,186	441	0,005	977	0,246	1080	0,056
287	9,838	443	0,013	978	0,220	1081	0,082
288	0,020	448	0,011	979	0,791	1082	0,210
289	0,062	452	0,007	980	0,389	1083	0,914
290	0,075	468	0,007	981	0,141	1084	0,040
291	0,043	470	0,004	982	0,265	1085	0,083
292	0,173	472	0,008	983	0,303	1086	0,028
293	0,059	475	0,023	984	0,236	1087	0,037
294	0,041	477	0,006	985	0,283	1088	0,937
295	0,020	481	0,004	986	0,021	1090	0,288
296	0,080	483	0,045	987	2,316	1091	0,069
297	0,155	487	0,007	988	1,093	1092	0,132
298	0,125	500	0,023	989	0,298	1093	0,047
299	0,044	513	0,043	990	0,100		
300	0,031	517	0,470	991	0,029		
301	0,010	521	0,234	992	0,014		

Ví dụ 16

Các hợp chất tiêu biểu được sàng lọc sử dụng quy trình phân tích cho hoạt tính phosphoryl hóa tau được mô tả bên dưới.

Các tế bào SH-SY5Y (u nguyên bào thần kinh của người) được nuôi cấy trong môi trường DMEM/F-12 được bổ sung FBS 15%, axit amin không thiết yếu và penixilin/streptomyxin. Hai ngày trước khi xử lý, các tế bào được cấy bên trên các đĩa 96 giếng ở 5 x 10^4 tế bào/giếng.

Các hợp chất được tổng hợp ở trên được sàng lọc sử dụng quy trình thử nghiệm tế bào để đánh giá sự giảm phosphoryl hóa Tau ở Ser396 (pSer396) được mô tả bên dưới.

Hợp chất được tái tạo huyền phù trong DMSO được phân phối đến 8 giếng là sự chuẩn độ hàng loạt từ 10 µM đến nồng độ cuối 4,6 nM trong môi trường và tế bào được

để phơi qua đêm (16-18 giờ) trong máy ủ tạo ẩm ở 36,6c trước khi thu hoạch. Giếng được kiểm tra bằng mắt đối với sự chết tế bào hoặc thay đổi trong hình thái và các dịch nổi được kiểm tra tính độc tế bào bằng phép đo sự giải phóng lactat dehyđroaza (LDH, kit CytoToxOne, Promega) nếu cần. Đối với các đối chứng, chất ức chế DYRK1A sẵn có thương mại, Harmine và Indy được thể hiện có sự ức chế DYRK1A tốt trong phân tích kinaza không có hoạt tính CDK1 (EC_{50} 18 và 53 nM tương ứng, 6 μM đối với CDK1) nhưng EC_{50} yếu trong thử nghiệm Tau >10 μM.

Các tế bào được dung giải bằng đệm RIPA được bổ sung chất ức chế phosphataza và proteaza sau đó chất dung giải được quay ly tâm ở 12.000g trong 10 phút để loại bỏ bất kỳ các mảnh vụn tế bào. Chất dung giải sau đó được kiểm tra trực tiếp đối với pSer396 bằng ELISA (Life Technology, Kit KHB7031) hoặc được nạp trên gel NuPage Bis-Tris để phân tích thẩm tách Western. Phép dò so màu tín hiệu ELISA được tiến hành bằng máy đọc đĩa Cytation3 (Biotek) và tín hiệu phát quang hóa đối với các kháng thể liên kết HRP được sử dụng trong thẩm tách Western được dò bằng cách sử dụng Carestream Image Station. Kháng thể pSer396 tương tự được sử dụng để dò pTau trong cả hai thử nghiệm.

Đo mật độ điểm đối với pSer396 và β-actin được phân tích sử dụng ImageJ (NIH) và tín hiệu pSer396 Tau ELISA được sử dụng để lập biểu đồ, vẽ sự khít đường cong, và xác định mỗi EC_{50} hợp chất trong Prism (GraphPad).

Bảng 5 thể hiện hoạt tính của các hợp chất tiêu biểu như được đưa ra trong đây.

Bảng 5

Hợp chất	pSer396 Tau EC_{50} (μM)	Hợp chất	pSer396 Tau EC_{50} (μM)	Hợp chất	pSer396 Tau EC_{50} (μM)	Hợp chất	pSer396 Tau EC_{50} (μM)
1	0,149	301	0,108	513	0,864	988	>10
3	0,288	302	0,628	517	1,300	989	>10
4	0,671	303	0,783	521	1,100	990	1,800
6	0,475	304	0,210	523	2,200	991	10,000
10	0,227	305	0,247	527	2,400	992	0,350
14	0,408	306	0,592	528	0,323	993	0,702
16	>10	307	2,080	531	0,146	994	1,900
69	0,383	308	0,361	535	6,200	995	2,400
71	1,510	309	1,220	537	0,451	996	3,100

72	0,757	310	0,628	547	0,379	997	1,300
73	0,199	311	0,163	554	0,095	998	0,638
75	0,227	312	0,762	561	0,395	999	0,659
76	0,219	313	0,330	579	0,062	1000	1,500
77	0,184	314	0,128	643	0,049	1001	3,300
78	0,265	315	0,346	699	0,423	1002	1,900
81	0,452	316	8,780	700	0,513	1003	0,732
82	0,315	317	0,200	704	10,000	1004	0,667
83	0,432	318	0,072	707	0,449	1005	0,898
84	0,454	320	0,280	711	0,443	1006	0,296
85	0,392	324	0,180	713	5,000	1007	0,435
86	0,682	325	0,440	718	0,294	1008	0,643
87	0,414	326	0,574	731	0,450	1009	0,068
89	0,364	327	0,411	737	0,865	1010	0,622
90	0,302	328	0,231	741	0,528	1011	>10
91	4,700	329	0,524	743	0,432	1012	0,555
92	3,900	330	0,246	758	0,384	1013	4,200
96	2,000	331	0,311	760	1,200	1014	0,767
110	0,636	332	0,249	767	1,000	1015	0,523
111	0,597	333	1,100	773	2,200	1016	0,631
112	1,750	334	0,820	784	2,200	1017	0,320
113	3,800	335	0,289	785	0,485	1018	0,280
114	0,286	336	0,820	791	0,055	1019	1,500
115	0,311	338	1,700	795	0,401	1020	0,049
116	0,870	340	2,300	798	0,320	1021	5,700
118	1,200	341	1,600	803	3,700	1022	9,600
119	0,418	342	3,600	822	0,247	1023	1,800
121	1,030	343	2,400	826	0,568	1024	1,200
188	4,220	344	3,500	831	0,189	1025	>10
248	0,905	345	0,774	839	0,254	1027	2,200
262	0,174	346	1,800	851	0,350	1028	0,536
263	0,119	347	4,400	883	1,100	1029	0,239
264	>10	348	2,000	885	0,878	1030	1,200
265	0,656	349	0,351	888	0,195	1031	0,969
266	1,200	350	0,417	900	0,180	1034	0,430
267	0,555	351	0,846	921	0,109	1035	0,129
268	0,478	352	1,300	932	0,357	1037	>10
269	4,300	353	0,724	939	0,274	1040	1,600
270	>10	354	1,200	946	0,571	1041	1,300
271	0,124	355	1,700	952	0,269	1047	>10
272	1,660	358	0,353	953	0,398	1048	4,700
273	0,492	359	0,521	959	0,443	1049	0,319
274	0,535	360	0,659	960	0,233	1051	0,147
275	0,232	363	0,406	962	0,447	1052	0,254
276	0,150	364	>10	963	0,252	1057	0,342

277	1,080	365	1,200	964	0,576	1061	0,058
278	0,076	366	1,100	965	1,000	1064	0,109
279	0,498	367	0,258	966	0,236	1067	0,729
280	0,677	368	0,660	967	0,373	1068	0,689
281	0,518	369	0,970	968	2,700	1070	0,091
282	0,973	370	0,256	970	0,862	1071	6,900
283	0,411	371	0,581	971	0,191	1074	1,300
284	0,359	372	1,100	972	0,355	1075	0,709
285	1,580	376	7,900	973	0,102	1076	0,041
286	1,150	433	0,032	974	2,000	1077	0,425
288	0,159	441	0,073	975	4,600	1078	0,458
289	0,185	443	0,289	976	0,536	1079	0,190
290	0,490	448	0,106	977	0,426	1080	0,251
291	0,716	452	0,912	978	0,274	1081	0,470
292	1,350	468	0,039	979	0,569	1082	1,100
293	0,668	470	0,095	980	2,100	1086	0,168
294	0,905	472	0,200	981	1,100	1087	0,160
295	0,430	475	1,800	982	1,100	1088	8,600
296	0,978	477	0,188	983	1,500	1090	0,969
297	1,420	481	0,662	984	2,100	1091	0,869
298	1,390	483	0,611	985	3,200	1092	0,131
299	0,573	487	0,161	986	0,387	1093	0,422
300	0,222	500	0,388	987	>10		

Ví dụ 17

Các hợp chất tiêu biểu được sàng lọc sử dụng quy trình phân tích dựa trên tế bào cho peptit β-amyloit 40 (Aβ40) được tiết trong dòng tế bào biểu hiện quá mức APP được mô tả bên dưới.

Các tế bào SH-SY5Y (u nguyên bào thần kinh của người) được nuôi cấy trong môi trường DMEM/F-12 1:1 được bổ sung FBS 15%, các axit amin 1% không thiết yếu, và penixilin/streptomyxin 1%. Các tế bào HEK293T (thận người) được nuôi cấy trong môi trường DMEM được bổ sung FBS 10% và penixilin/streptomyxin 1%.

Các tế bào SH-SY5Y được lây nhiễm với lentivirut để biểu hiện quá mức protein tiền chất dạng tinh bột (A4) beta (APP), sau đây được gọi là các tế bào SH-SY5Y-APP. Cụ thể là, trong đĩa 10 cm, các tế bào HEK293T được cấy ở $2,5x10^5$ $\frac{\text{tế bào}}{mL}$ và được biến nạp với APP (được gắn thẻ Myc-DDK)-protein tiền chất dạng tinh bột beta (A4) (APP) của người, cấu trúc biểu hiện pLenti-ORF biến thể phiên mã 3 (được cải biến tùy chỉnh của RC215147 để bao gồm IRES-puromyxin bixitron,

OriGene). Môi trường nuôi cấy được thay đổi 18 giờ sau biến nạp trước khi mẻ dịch nổi virut đầu tiên sau đó được thu ở 42 giờ sau biến nạp. Môi trường nuôi cấy được bổ sung thêm một lần nữa trước khi mẻ dịch nổi virut thứ hai được thu hoạch 66 giờ sau biến nạp. Hai mẻ dịch nổi virut được kết hợp và được quay ở 1800g, sau đó được lọc qua bộ lọc PVDF 0,45µm.

Các tế bào SH-SY5Y được cấy bên trên đĩa 6 giếng ở $5{,}0x10^5$ $\frac{\text{tế bào}}{\text{giếng}}$ và được ủ qua đêm ở 37°C. Các tế bào sau đó được lây nhiễm bằng dịch nổi virut ở nồng độ ngưỡng từ dịch nổi virut 10%→100% (được pha loãng trong Opti-MEM khi thích hợp), với polybren 10 $\frac{\mu g}{mL}$ được bổ sung cho tính thấm (H9268, Sigma). 24 giờ sau biến nạp, toàn bộ thể tích từ mỗi giếng được thay thế bằng môi trường SH-SY5Y thông thường. 4 ngày sau biến nạp, các tế bào SH-SY5Y biểu hiện quá mức APP được chọn lọc bằng cách bổ sung puromyxin (A11138-03, Gibco) vào mỗi giếng ở nồng độ cuối là 2 $\frac{\mu g}{mL}$. Các tế bào kháng puromyxin sau đó được nhân lên, thu hoạch và được gửi vào ngân hàng gen. Sự biểu hiện quá mức APP được kiểm soát bằng cách tạo điểm miễn dịch đối với toàn bộ APP và Myc-DDK.

Quy trình phân tích tế bào bắt đầu 18 giờ trước khi xử lý, là các tế bào SH-SY5Y-APP được cấy bên trên các đĩa 96 giếng ở $2{,}0x10^4$ $\frac{\text{tế bào}}{\text{giếng}}$. Toàn bộ thể tích 200 µL môi trường được loại bỏ từ tất cả các giếng, và được bổ sung để đặt lại peptit Aβ40 bất kỳ có thể được tiết trước khi xử lý. Hợp chất được tái tạo huyền phù trong DMSO được phân tán đến tám giếng là sự pha loãng hàng loạt từ 10 µM đến nồng độ cuối 4,6 nM trong môi trường. Ở thời gian này, giếng được chỉ định được cấy bằng các tế bào SH-SY5Y được cấy và được xử lý bằng puromyxin ở 10 $\frac{\mu g}{mL}$. Các tế bào được lộ ra qua đêm (16-18 giờ) trong tủ ủ nhiệt độ 37°C trước khi dịch nổi được thu hoạch. Giếng được kiểm tra bằng mắt đối với sự chết tế bào trước khi 150 µL dịch nổi được thu hoạch từ mỗi giếng bên trong các đĩa 96 giếng đáy chữ V (3894, Corning). Các đĩa gốc với các tế bào được cấy được kiểm tra tính độc tế bào bằng việc đo sự giải phòng adenosin triphosphat (ATP) bằng cách bổ sung CellTiter-Glo® được pha loãng 1:4 trong nước cất (G7573, Promega) và chuyển các tế bào được dung giải vào đĩa 96 giếng màu đen hoàn

toàn để đọc được bằng Cytation3. Các đĩa chứa dịch nổi được quay ly tâm ở 1200g trong 10 phút để loại các mảnh vụn tế bào. Dịch nổi sau đó được pha loãng 1:2 với chất pha loãng từ kit V-PLEX Aβ40 Peptide (6E10) và được kiểm tra trực tiếp đối với peptit Aβ40 được tiết (K150SKE, Meso Scale Discovery). Tín hiệu được sử dụng để vẽ đồ thị, vẽ độ khít đường cong, và xác định mỗi EC_{50} hợp chất trong Prism (GraphPad).

Bảng 6 thể hiện hoạt tính của các hợp chất tiêu biểu như được đưa ra trong đây.

Bảng 6

Hợp chất	Aβ40 IC_{50} (μM)	Hợp chất	Aβ40 IC_{50} (μM)	Hợp chất	Aβ40 IC_{50} (μM)	Hợp chất	Aβ40 IC_{50} (μM)
1	3,96	81	2,3	111	0,272	269	>10
72	2,1	82	5,1	115	0,956	271	4,6
76	1,2	83	>10	248	>10		
77	1,1	84	4,4	262	2,2		
78	0,889	85	1,3	263	5,3		

Ví dụ 18

Các hợp chất tiêu biểu được sàng lọc sử dụng quy trình phân tích để đánh giá hiệu quả trên khả năng sống của tế bào như được mô tả bên dưới.

Các tế bào ung thư biểu bì kết tràng SW480 được tải nạp bằng vectơ lentivirut biểu hiện luciferaza với chất hoạt hóa Sp5 của người gồm trình tự 8 vị trí liên kết TCF/LEF. Các tế bào SW480 biểu hiện ổn định gen thông báo Sp5-Luc và gen kháng hygromyxin được chọn lọc bằng bằng cách xử lý với 150 μg/mL hygromyxin trong 7 ngày. Các tế bào SW480 được tải nạp ổn định được nhân lên trong nuôi cây tế bào và được sử dụng cho tất cả các hoạt động sàng lọc thêm. Mỗi hợp chất được hòa tan trong DMSO là thể mẹ 10 mM và được sử dụng để tạo ra đĩa hợp chất nguồn. Sự pha loãng hàng loạt (1:3, đường cong đáp ứng liều 8 điểm từ 10 μM đến 0,0045 μM) và sự chuyển hợp chất được tiến hành sử dụng ECHO 550 (Labcyte, Sunnyvale, CA) bên trong đĩa phân tích đáy rắn màu trắng 384 giếng (Greiner Bio-One) với sự lấp đầy DMSO thích hợp đối với nồng độ DMSO cuối là 0,1%.

Đối với phép phân tích khả năng sống được của tế bào, tế bào được cấy ở 2.000 tế bào/giếng trong đĩa 384 giếng với môi trường DMEM chứa huyết thanh nhau tai bò 1%, và Penixilin-Streptomyxin 1% và được ủ trong bốn ngày giờ ở nhiệt độ 37°C và

CO_2 5%. Tám lần lặp của các tế bào được xử lý bằng DMSO được phục vụ là đối chứng và tế bào được xử lý bằng hợp chất được tiến hành lặp lại.

Sau khi ủ, 10 µL CellTiter-Glo (Promega) được bổ sung vào mỗi giếng cho phép ủ trong khoảng 12 phút. Chất phản ứng này dẫn đến sự dung giải tế bào và sinh ra tín hiệu phát quang cân xứng với lượng ATP có mặt. Lượng ATP tỉ lệ trực tiếp với số lượng tế bào có mặt trong nuôi cấy, phù hợp với các báo cáo trước đó. Phép phân tích CellTiter-Glo® sinh ra tín hiệu phát quang "kiểu thấp", được tạo ra bởi phản ứng luciferaza (Promega.com)".

Sau khi ủ, đĩa được đọc ở Ex 560 nm Em 590 nm (Cytation 3, BioTek). Các đường cong đáp ứng liều được sinh ra và các giá trị nồng độ EC_{50} được tính sử dụng độ khít đường cong hồi quy không tuyến tính trong GraphPad Prism (San Diego, CA) hoặc phần mềm nghiên cứu của Dotmatics (Bishops Stortford, Vương Quốc Anh). Đối với EC_{50} >10 µM, phần trăm ức chế ở 10 µM được đưa ra.

Bảng 7 thể hiện hoạt tính của các hợp chất tiêu biểu có công thức I như được đưa ra trong đây.

Bảng 7

Hợp chất	EC_{50} (µM)	Hợp chất	EC_{50} (µM)	Hợp chất	EC_{50} (µM)	Hợp chất	EC_{50} (µM)
1	0,130	302	>10 (34,9%)	521	3,629	991	3,957
3	2,802	303	7,804	523	0,447	992	5,599
4	1,937	304	1,338	527	>10 (43,6%)	993	6,585
6	1,256	305	1,651	528	1,415	994	>10 (36,8%)
10	0,324	306	3,199	531	0,989	995	>10 (47,6%)
14	0,898	307	>10	535	>10 (42,0%)	996	>10 (32,2%)
16	7,845	308	>10 (32,0%)	537	8,303	997	5,060
69	3,931	309	>10 (9,6%)	547	0,931	998	4,753
71	8,098	310	5,347	554	0,366	999	7,514
72	0,911	311	0,751	561	0,924	1000	7,295
73	0,769	312	>10	579	0,954	1001	0,677

75	1,322	313	0,711	643	0,115	1002	>10 (37,6%)
76	1,556	314	1,196	699	0,834	1003	0,804
77	0,767	315	1,251	700	0,623	1004	0,678
78	1,844	316	2,340	704	>10 (18,1%)	1005	1,126
81	0,949	317	6,336	707	0,947	1006	0,584
82	2,710	318	0,940	711	0,706	1007	0,922
83	6,336	320	1,784	713	6,976	1008	>10 (37,2%)
84	1,954	324	0,266	718	0,483	1009	2,351
85	1,637	325	0,526	731	1,103	1010	3,965
86	>10	326	0,400	737	4,342	1011	>10 (25,0%)
87	3,156	327	1,585	741	0,462	1012	3,195
89	0,738	328	0,929	743	1,544	1013	5,498
90	1,174	329	4,119	758	1,336	1014	5,417
91	9,592	330	6,784	760	3,284	1015	6,419
92	0,983	331	3,115	767	9,054	1016	6,136
96	>10	332	1,003	773	>10 (48,4%)	1017	0,659
110	1,049	333	0,641	784	>10 (39,7%)	1018	0,498
111	0,526	334	7,370	785	2,860	1019	9,381
112	6,425	335	1,120	791	0,137	1020	1,032
113	>10	336	0,510	795	0,806	1021	>10 (11,6%)
114	3,892	338	9,332	798	0,613	1022	3,337
115	3,505	340	2,232	803	4,533	1023	>10 (39,9%)
116	6,495	341	>10 (33,9%)	822	0,708	1024	6,773
118	5,936	342	>10 (40,0%)	826	0,897	1026	0,554
119	0,525	343	7,886	831	0,911	1027	0,488
120	2,486	344	7,678	839	1,177	1028	3,523
121	4,307	345	3,076	851	>10 (30,4%)	1029	>10 (34,6%)
188	>10	346	9,663	883	>10 (35,5%)	1030	>10 (19,3%)
248	>10	347	>10 (48,5%)	885	7,720	1031	3,892
262	1,391	348	>10 (22,4%)	888	2,471	1032	>10 (34,7%)
263	1,287	349	0,704	900	3,883	1034	3,242
264	8,750	350	1,081	921	1,624	1035	2,463

265	4,348	351	6,882	932	5,449	1037	>10 (32,7%)
266	6,316	352	8,599	939	>10 (31,6%)	1040	2,684
267	2,025	353	8,225	946	>10 (42,6%)	1041	2,763
268	2,774	354	4,992	952	7,090	1047	>10 (41,7%)
269	2,3303	355	8,634	953	>10 (40,3%)	1048	4,057
270	>10	358	2,372	959	>10 (45,0%)	1049	>10 (31,3%)
271	2,962	359	0,261	960	6,673	1051	>10 (22,5%)
272	5,869	360	0,570	962	>10 (30,9%)	1052	>10 (40,7%)
273	1,184	362	5,476	963	>10 (49,2%)	1057	4,505
274	4,051	363	3,057	964	3,828	1061	1,595
275	1,275	364	5,601	965	8,630	1064	4,851
276	>10 (29,6%)	365	0,522	966	0,259	1067	>10 (43,1%)
277	1,401	366	0,910	967	0,459	1068	>10 (46,0%)
278	1,232	367	8,240	968	>10 (14,5%)	1070	8,388
279	>10 (52,4%)	368	0,651	969	2,885	1071	>10 (26,2%)
280	9,566	369	0,864	970	1,255	1073	>10 (8,5%)
281	>10	370	1,246	971	1,197	1074	>10 (25,0%)
282	6,613	371	1,063	972	0,757	1075	5,281
283	3,121	372	8,816	973	0,391	1076	1,576
284	2,670	376	4,195	974	3,161	1077	5,246
285	7,023	433	0,615	975	0,334	1078	4,407
286	3,292	441	5,268	976	3,878	1079	2,605
287	>10 (47,8%)	443	1,676	977	0,615	1080	1,380
288	2,660	448	0,626	978	1,577	1081	4,648
289	7,755	452	1,453	979	2,223	1082	7,100
290	3,783	468	2,507	980	5,743	1083	0,901
291	>10 (24,4%)	470	4,187	981	0,546	1084	3,666
292	2,821	472	5,093	982	1,212	1085	1,240
293	2,857	475	1,063	983	4,619	1086	0,592

294	4,154	477	0,719	984	3,128	1087	0,746
296	3,465	481	1,368	985	1,722	1088	9,194
297	5,718	483	7,343	986	3,305	1090	0,994
298	2,381	487	2,684	987	>10 (10,6%)	1091	1,246
299	2,237	500	>10 (25,1%)	988	>10 (18,0%)	1092	2,984
300	1,298	513	9,064	989	>10 (36,4%)		
301	0,550	517	>10 (27,5%)	990	3,547		

Ví dụ 19

Các hợp chất tiêu biểu được sàng lọc sử dụng nguyên bào sợi nguyên thủy của người (thu được từ bệnh nhân IPF) được xử lý bằng TGF-β1 để xác định khả năng ức chế quá trình xơ hóa.

Nuôi cấy tế bào nguyên bào sợi của người: Các nguyên bào sợi nguyên thủy của người nguồn gốc từ bệnh nhân IPF (tế bào LL29) [[1]Xiaoqiu Liu, et.al., "Fibrotic Lung Fibroblasts Show Blunted Inhibition by cAMP Due to Deficient cAMP Response Element-Binding Protein Phosphorylation", Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2005), 315(2), 678-687; [2]Watts, K. L., et.al., "RhoA signaling modulates cyclin D1 expression in human lung fibroblasts; implications for idiopathic pulmonary fibrosis", Respiratory Research (2006), 7(1), 88] thu được từ Bộ sưu tập nuôi cấy typ Mỹ (American Type Culture Collection - ATCC) và được nhân lên trong môi trường F12 được bổ sung huyết thanh nhau thai bò 15% và penixilin/streptomyxin 1%.

Sàng lọc hợp chất: Mỗi hợp chất được hòa tan trong DMSO là thể mẹ 10 mM và được sử dụng để tạo ra đĩa hợp chất nguồn. Sự pha loãng hàng loạt (1:2, đường cong đáp ứng liều 11 điểm từ 10 µM đến 0,94 nM) và chuyển hợp chất được tiến hành sử dụng ECHO 550 (Labcyte, Sunnyvale, CA) bên trong đĩa phân tích đáy trong 384 giếng (Greiner Bio-One) với sự lấp đầy DMSO thích hợp cho nồng độ DMSO cuối là 0,1%. Tế bào LL29 được cấy trên đĩa ở 1.500 tế bào/giếng trong 70 µL/giếng môi trường F12 được bổ sung huyết thanh nhau thai bò 1%. TGF-β1 (Peprotech; 20 ng/mL) được bổ sung vào đĩa để tạo sự xơ hóa (tài liệu tham khảo 1 và 2 ở trên). Các giếng được xử lý bằng TGF-β1 và chứa DMSO được sử dụng là đối chứng dương, và tế bào với chỉ DMSO là đối chứng âm. Tế bào được ủ ở 37°C và CO_2 5% trong 4 ngày. Sau khi ủ trong

4 ngày, thuốc nhuộm axit nucleic màu xanh SYTOX (Life Technologies [Thermo Fisher Scientific]) được bổ sung vào các giếng ở nồng độ cuối là 1 μM và được ủ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Các tế bào sau đó được cố định sử dụng formaldehyt 4% (Electron Microscopy Sciences), được rửa 3 lần bằng PBS sau đó được phong bế và tạo tính thấm hóa sử dụng albumin huyết thanh bò 3% (BSA; Sigma) và Triton X-100 0,3% (Sigma) trong PBS. Các tế bào sau đó được nhuộm với kháng thể đặc hiệu với α-actin cơ trơn (αSMA; Abcam) (tài liệu tham khảo 1 và 2 ở trên) trong albumin huyết thanh bò 3% (BSA; Sigma) và Triton X-100 0,3% (Sigma) trong PBS, và được ủ qua đêm ở 4°C. Các tế bào sau đó được rửa 3 lần bằng PBS, sau đó được ủ với kháng thể thứ cấp được liên hợp với Alexa Flor-647 (Life Technologies [Thermo Fisher Scientific]) và DAPI trong albumin huyết thanh bò 3% (BSA; Sigma) và Triton X-100 0,3% (Sigma) trong PBS ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tế bào sau đó được rửa 3 lần bằng PBS và các đĩa được bịt kín cho chụp hình. Nhuộm αSMA được chụp hình bằng kích thích ở 630 nm và phát ở 665 nm và được định lượng sử dụng chương trình Compartmental Analysis trên CellInsight CX5 (Thermo Scientific). Các tế bào chết hoặc chết theo chương trình được loại khỏi phân tích dựa vào việc nhuộm xanh SYTOX dương tính. % của tổng số tế bào dương tính với αSMA được đếm trong mỗi giếng và được chuẩn hóa thành giá trị trung bình của 11 giếng được xử lý bằng TGF-β1 trên cùng đĩa sử dụng phần mềm nghiên cứu của Dotmatics. Giá trị trung bình chuẩn hóa (thay đổi gấp lên qua không được xử lý) của 3 giếng lặp lại đối với mỗi nồng độ hợp chất được sử dụng để tạo các đường cong đáp ứng liều và các giá trị EC_{50} được tính sử dụng độ khít đường cong hồi quy không tuyến tính trong phần mềm nghiên cứu của Dotmatics. Đối với EC_{50} >10 μM, phần trăm ức chế ở 10 μM được đưa ra.

Bảng 8 thể hiện hoạt tính của các hợp chất tiêu biểu có công thức I như được đưa ra trong đây.

Bảng 8

Hợp chất	EC_{50} (μM)	Hợp chất	EC_{50} (μM)	Hợp chất	EC_{50} (μM)	Hợp chất	EC_{50} (μM)
1	0,135	290	1,056	367	0,211	965	1,369
3	0,103	291	>10 (49,6%)	368	0,272	966	0,014
4	0,068	292	2,216	369	0,295	967	0,079

6	>10 (45,6%)	293	7,768	370	0,379	968	>10 (24,1%)
10	>10 (39,6%)	294	>10 (41,3%)	371	0,394	969	0,935
14	0,035	295	4,465	372	0,504	970	1,239
16	1,266	296	1,964	376	>10 (21,0%)	971	0,866
69	0,394	297	0,447	433	0,052	972	0,754
71	>10 (33,4%)	298	1,340	441	0,057	973	0,134
72	0,096	299	1,208	443	0,371	974	>10 (49,6%)
73	0,169	300	0,511	448	0,059	975	0,138
75	0,148	301	4,807	452	0,220	976	1,174
76	0,087	302	0,901	470	0,387	977	0,136
77	0,146	303	0,817	472	0,243	978	0,722
78	0,108	304	0,150	475	0,140	979	1,032
81	0,104	305	5,510	477	0,077	980	>10 (40,3%)
82	0,156	306	0,282	481	1,021	981	0,605
83	0,067	307	7,150	483	0,315	982	0,767
84	0,148	308	>10 (27,6%)	487	0,367	983	0,679
85	0,097	309	0,014	500	0,675	984	1,239
86	>10 (14,6%)	310	0,294	513	1,353	985	>10 (38,0%)
87	0,081	311	0,076	517	>10 (29,9%)	986	0,158
89	0,137	312	>10 (36,5%)	521	1,991	987	>10 (42,0%)
90	0,096	313	0,105	523	>10 (32,6%)	988	>10 (46,5%)
91	>10 (17,3%)	314	0,045	527	>10 (37,3%)	989	4,418
92	>10 (16,7%)	315	1,822	528	0,103	990	0,782
96	0,677	316	1,082	531	0,153	991	2,678
110	0,286	317	0,174	535	>10 (17,7%)	992	2,972
111	0,280	318	0,073	537	0,599	993	1,487
112	0,546	320	0,069	547	0,160	994	0,567
113	2,113	324	0,068	554	0,190	995	1,254
114	0,735	325	1,304	561	0,600	996	1,204
115	0,605	326	>10 (47,2%)	579	0,167	997	0,567
116	0,830	327	0,058	643	0,138	998	0,260

118	0,821	328	>10 (34,5%)	699	0,234	999	0,779
119	1,410	329	0,212	700	0,275	1000	2,957
120	2,133	330	0,020	704	4,383	1001	0,065
121	1,083	331	0,096	707	4,242	1002	>10 (27,5%)
188	>10 (12,4%)	332	0,291	711	0,540	1003	0,049
248	7,922	333	0,061	713	>10 (37,6%)	1004	5,041
262	0,043	334	0,063	718	0,168	1005	0,072
263	0,134	335	0,111	737	0,080	1006	0,061
264	>10 (11,7%)	336	>10 (38,4%)	741	0,175	1007	0,942
265	2,563	338	0,643	743	0,447	1008	0,318
266	0,697	340	0,413	758	0,265	1009	>10 (22,4%)
267	0,590	341	2,372	760	0,765	1010	0,103
268	0,073	342	0,948	767	>10 (33,2%)	1011	>10 (15,9%)
269	0,396	343	0,446	773	>10 (30,3%)	1012	>10 (10,2%)
270	>10 (11,4%)	344	>10 (24,3%)	784	>10 (37,4%)	1013	2,436
271	0,064	345	>10 (38,0%)	785	1,174	1014	0,695
272	2,543	346	0,965	791	0,067	1015	>10 (9,7%)
273	0,515	347	5,220	795	0,227	1016	2,132
274	0,195	348	1,457	803	>10 (27,8%)	1017	0,097
275	0,431	349	0,145	822	0,212	1018	0,088
276	0,336	350	0,100	826	0,149	1019	6,529
277	0,245	351	>10 (38,8%)	831	0,244	1020	>10 (30,6%)
278	0,211	352	1,322	851	0,692	1021	4,494
279	1,202	353	>10 (31,7%)	883	>10 (14,0%)	1022	0,222
280	0,909	354	0,346	885	2,620	1023	4,671
281	0,486	355	6,191	900	0,449	1024	0,549
282	1,937	358	0,145	921	0,075	1025	>10 (31,4%)
283	0,782	359	0,127	932	0,594	1026	2,255
284	2,338	360	0,094	939	1,137	1029	>10 (31,8%)
285	1,473	362	0,782	946	0,970	1030	2,806

286	>10 (16,4%)	363	0,387	952	0,741	1031	>10 (39,2%)
287	2,347	364	>10 (15,0%)	960	0,957	1071	0,712
288	0,532	365	4,799	963	1,187	1073	>10
289	>10 (14,3%)	366	0,173	964	>10 (19,7%)	1074	>10

Ví dụ 20

Các hợp chất tiêu biểu được sàng lọc sử dụng quy trình phân tích sau để xác định khả năng ức chế IL-6 của chúng và do đó thể hiện các tính chất kháng viêm của chúng.

Tế bào đơn nhân máu ngoại biên của người: PB MNC tươi bình thường (Catalog # PB001, AllCells, Alameda, CA) được vận chuyển qua đêm ở 4°C và được tái tạo huyền phù trong môi trường RosWell Park Memorial Institute (RPMI) 1640, với sự bổ sung GlutaMAX (Catalog #61870127, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA) được bổ sung các môi phân tích Penixilin-Streptomyxin 1% (Catalog# 15140163, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA) và huyết thanh nhau thai bò (FBS) 1% (Catalog # 16140089, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA).

Sàng lọc hợp chất: các tế bào đơn nhân máu ngoại biên tươi bình thường của người (huPBMCs) được tái tạo huyền phù trong các môi trường phân tích FBS-RPMI 1% với 1% penixilin-streptomyxin 1% vào nồng độ tế bào 1 x 10e6 tế bào/mL. Mỗi hợp chất được hòa tan trong DMSO (Catalog # D8418-100ml, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) là thể mẹ 10 mM và được sử dụng để tạo ra đĩa hợp chất nguồn. Sự pha loãng hàng loạt (1:3, đường cong đáp ứng liều 10 điểm bắt đầu từ 10 µM) và chuyển hợp chất được được tiến hành sử dụng ECHO 550 (Labcyte, Sunnyvale, CA) vào trong các đĩa phân tích Proxiplate-Plus màu trắng 384 giếng (Catalog #6008289, PerkinElmer, Shelton, CT) với sự lấp đầy DMSO thích hợp đối với nồng độ DMSO cuối là 0,25%. huPBMCs được cấy ở 5000 tế bào/giếng trong đĩa phân tích Proxiplate-Plus 384 giếng và được ủ ở 37°C-CO_2 5% trong 2 giờ. 50 ng/mL Lipopolysaccarit từ Escherichia coli 0111:B4 (Catalog #L5293-2ML, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) được bổ sung sau 2 giờ và tế bào được ủ trong 22 giờ nữa ở 37°C-CO_2 5%. Sau 22 giờ ủ, hỗn hợp chứa Cryptate kháng IL6 XL665 và kháng IL-6 được pha loãng trong đệm hoàn nguyên (Catalog #62IL6PEC, Cisbio Inc., Bedford, MA) được bổ sung vào mỗi giếng. Sau khi ủ trong 3

giờ ở nhiệt độ phòng, Homogeneous Time-Resolved Fluorescence (HTRF) được đo sử dụng Envision (Perkin Elmer, Shelton, CT) ở 665 nm và 620 nM. Tỉ lệ của sự phát huỳnh quang ở 665 nm đến 620 nm được sử dụng là kết quả đọc đối với sự định lượng IL-6. Tất cả các mẫu được xử lý lặp lại. Các phép đọc được chuẩn hóa thành các tế bào được xử lý DMSO và các hoạt động được chuẩn hóa được sử dụng cho tính toán EC_{50}. EC_{50} được xác định sử dụng phần mềm được tạo ra bởi Dotmatics Limited (Windhill Bishops Stortford Herts, UK) sử dụng quy trình làm khít 4 tham số Levenberg-Marquardt với các gradien khác hạn chế. Đối với EC_{50} >10 µM, phần trăm ức chế ở 10 µM được đưa ra.

Bảng 9 thể hiện hoạt tính của các hợp chất tiêu biểu có công thức I như được đưa ra trong đây.

Bảng 9

Hợp chất	EC_{50} (µM)	Hợp chất	EC_{50} (µM)	Hợp chất	EC_{50} (µM)	Hợp chất	EC_{50} (µM)
1	0,338	300	2,739	487	3,299	988	>10 (8,8%)
3	0,792	301	0,393	500	>10 (4,0%)	989	>10 (12,5%)
4	1,131	302	7,698	513	>10 (14,5%)	990	>10 (0%)
6	1,286	303	5,235	517	9,068	991	3,236
10	0,399	304	1,144	521	3,248	992	>10 (2,6%)
14	0,643	305	1,144	523	0,201	993	8,836
16	2,166	306	2,517	527	9,975	994	>10 (31,8%)
69	2,157	307	>10 (4,3%)	528	1,785	995	8,930
71	6,733	308	9,229	531	0,698	996	>10 (10,6%)
72	1,127	309	>10 (4,5%)	535	>10 (3,1%)	997	>10 (28,6%)
73	0,963	310	1,167	537	1,243	998	7,082
75	0,806	311	0,396	547	1,119	999	>10 (30,3%)
76	1,127	312	>10 (3,9%)	554	0,439	1000	8,724
77	0,958	313	1,009	561	0,634	1001	>10 (49,7%)

78	2,941	314	1,273	579	1,017	1002	>10 (5,9%)
81	0,395	315	0,819	643	0,129	1003	1,146
82	1,186	316	0,395	699	0,410	1004	1,177
83	2,152	317	1,897	700	0,380	1005	2,890
84	2,463	318	1,031	704	>10 (4,8%)	1006	1,128
85	1,148	320	1,264	707	0,446	1007	1,262
86	1,772	324	0,321	711	1,080	1008	7,591
87	2,939	325	0,357	713	3,633	1009	1,840
89	1,136	326	0,380	718	0,406	1010	1,170
90	1,083	327	0,947	731	1,179	1011	>10 (15,3%)
91	>10 (40,0%)	328	0,398	737	1,179	1012	3,122
92	>10 (33,0%)	329	1,158	741	0,380	1013	6,824
96	>10 (5,8%)	330	1,157	743	1,127	1014	3,201
110	0,484	331	0,882	758	2,871	1015	3,119
112	2,989	332	1,066	760	1,245	1016	>10 (5,4%)
113	1,917	333	0,790	767	3,817	1017	0,655
114	1,140	334	0,263	773	3,481	1018	0,441
115	1,913	335	0,401	784	>10 (3,7%)	1019	8,973
116	1,334	336	0,569	785	9,147	1020	1,181
118	3,606	338	4,458	791	0,350	1021	>10 (5,1%)
119	1,198	340	0,562	795	1,218	1022	3,288
120	2,291	341	>10 (46,1%)	798	1,268	1023	>10 (20,7%)
121	3,653	342	4,167	803	3,317	1024	>10 (33,1%)
188	9,975	343	>10 (47,4%)	822	3,260	1025	>10 (13,6%)
248	9,730	344	9,133	826	3,294	1026	9,523
262	1,092	345	4,167	831	0,812	1027	>10 (0%)
263	0,451	346	9,438	839	3,276	1028	1,934
264	>10 (4,0%)	347	>10 (4,5%)	851	>10 (2,9%)	1029	>10 (7,3%)
265	2,997	348	>10 (19,0%)	883	>10 (9,1%)	1030	>10 (7,7%)
266	1,933	349	0,307	885	>10 (7,0%)	1031	>10 (2,0%)

267	9,407	350	0,578	888	3,944	1032	3,323
268	8,174	351	3,009	900	9,862	1034	3,325
269	3,389	352	5,026	921	>10 (9,9%)	1035	1,027
270	9,975	353	>10 (39,9%)	932	>10 (7,5%)	1037	7,521
271	3,084	354	7,000	939	>10 (3,6%)	1040	1,177
272	3,095	355	9,133	946	>10 (18,2%)	1041	0,941
273	0,842	358	0,613	952	>10 (10,1%)	1047	>10 (4,5%)
274	3,223	359	1,026	959	>10 (6,1%)	1048	>10 (4,3%)
275	1,142	360	1,167	960	>10 (8,2%)	1049	>10 (10,4%)
276	2,920	362	9,153	962	>10 (9,6%)	1057	3,202
277	>10 (4,0%)	363	1,223	963	>10 (8,2%)	1061	0,947
278	3,988	364	>10 (5,8%)	964	>10 (6,8%)	1064	3,505
279	>10 14,2%)	365	0,526	965	3,263	1067	8,940
280	>10 (11,6%)	366	1,120	967	1,130	1068	3,404
281	>10 (0%)	367	1,153	968	9,238	1070	6,470
282	>10 (2,4%)	368	1,186	969	9,123	1071	>10 (8,8%)
283	5,452	369	1,128	970	1,132	1073	>10 (3,3%)
284	1,182	370	3,708	971	1,220	1074	>10 (5,6%)
285	2,273	371	1,209	972	1,134	1075	3,266
286	1,227	372	3,656	973	0,395	1076	>10 (3,0%)
287	9,578	376	>10 (11,8%)	974	>10 (45,9%)	1077	3,167
288	1,236	433	0,411	975	0,425	1078	3,242
289	3,195	441	3,351	977	0,404	1079	1,214
290	4,782	443	3,289	978	3,364	1080	1,073
291	9,827	448	2,185	979	4,303	1081	1,097
292	1,116	452	2,973	980	3,680	1082	2,929
293	1,170	468	5,776	981	1,104	1083	8,734
294	6,228	470	3,550	982	2,787	1084	0,752

295	>10 (5,9%)	472	5,409	983	>10 (9,1%)	1085	0,453
296	1,575	475	2,562	984	8,760	1086	0,394
297	1,170	477	2,994	985	3,891	1087	0,470
298	5,533	481	1,143	986	>10 (13,4%)	1088	5,978
299	4,528	483	9,616	987	>10 (6,5%)	1090	0,484

Ví dụ 21

Các hợp chất tiêu biểu được sàng lọc sử dụng quy trình phân tích dựa trên tế bào đối với xytokin được tiết trong dòng tế bào thần kinh đệm của chuột được kích thích bằng lipopolysaccarit được mô tả bên dưới.

Các tế bào BV-2 (các tế bào vi thần kinh đệm của chuột) được nuôi cấy trong môi trường DMEM 1:1 được bổ sung FBS 10%, và Penixilin/Streptomyxin 1%.

Sàng lọc hợp chất: các tế bào BV-2 được cấy trên đĩa ở nhiệt độ 35,000 tế bào/giếng ở thể tích 100ul trong ít nhất 4 giờ trước khi hợp chất được bổ sung. Hợp chất được tái tạo huyền phù bằng DMSO đầu tiên được phân tác trong đĩa 96 giếng và được pha loãng hàng loạt từ 10 µM đến nồng độ cuối 4,6 nM trong môi trường. Hợp chất được bổ sung vào qua đêm. Hai trăm năm mươi ng trên mililít lipopolysaccarit (Escherichia coli O55:B5, SIGMA) được bổ sung trong 5 giờ. Dịch nổi được loại bỏ và được để dành cho phép dò xytokin thêm. Các đĩa gốc được cấy tế bào được kiểm tra khả năng gây độc tế bào bằng phép đo sự giải phóng adenosin triphosphat (ATP) bằng cách bổ sung CellTiter-Glo® được pha loãng 1:4 trong nước cất (G7573, Promega) và chuyển các tế bào được dung giải đến đĩa 96 giếng đen hoàn toàn để đọc bằng Cytation3. Dịch nổi sau đó được pha loãng 1:2 bằng chất pha loãng từ kit xytokin V-PLEX và được kiểm tra trực tiếp đối với xytokin TNFα, IL-6 và KC-GRO được tiết sử dụng phát quang hóa điện (Meso Scale Discovery). Đường cong chuẩn cho mỗi xytokin được sử dụng để chuyển đổi tín hiệu phát quang hóa điện thành pg của protein trên mỗi mL. Tín hiệu được sử dụng để vẽ đồ thị, vẽ tạo khít đường cong, và xác định mỗi EC_{50} hợp chất trong Prism (GraphPad).

Bảng 10 thể hiện hoạt tính của các hợp chất tiêu biểu có công thức I như được đưa ra trong đây.

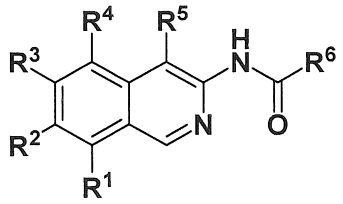
Bảng 10

Hợp chất	TNFα EC_{50} (μM)	IL-6 EC_{50} (μM)	KC/Gro EC_{50} (μM)	Hợp chất	TNFα EC_{50} (μM)	IL-6 EC_{50} (μM)	KC/Gro EC_{50} (μM)
73	0,023	0,080	ND	500	1,2	0,034	0,007
81	>10	0,030	ND	966	0,060	0,022	0,071
83	ND	0,006	ND	1006	0,024	0,011	0,027
262	3,2	1,5	ND	1017	0,029	0,024	0,022
278	>10	0,217	ND	1020	0,597	0,087	0,708
324	0,033	0,020	ND	1064	0,030	0,006	0,014
338	0,724	0,144	ND	1070	ND	0,014	ND
468	2,1	0,023	ND	1076	1,8	0,008	0,291

ND = Không được xác định

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất, hoặc muối dược dụng của nó, có công thức I:

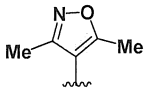


I

trong đó:

R^1, R^2, R^4, và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogenua, –(C_{1-3} haloalkyl) không được thế, và –(C_{1-3} alkyl) không được thế;

R^3 là heteroaryl có 5 cạnh được thế tùy ý bằng 1-4 R^{45};

với điều kiện là R^3 không phải là  ;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{36}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{37}, –(C_{1-4} alkylen)N(R^{46})(R^{47}), –N(R^{48})(R^{49}), –CF(C_{1-9} alkyl)$_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$O(C_{3-9} alkyl), và –(C_{2-9} alkynyl) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua; trong đó mỗi alkyl của –CF(C_{1-9} alkyl)$_2$ độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

với điều kiện là R^6 không phải là –(CH_2)tetrahydropyranyl không được thế;

mỗi R^{36} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{43}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}, –C(=O)(R^{50}), –(C_{1-4} alkylen)C(=O)OR^{51}, –(C_{1-4} alkylen)aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều

halogenua, và $-SO_2(R^{52})$; trong đó mỗi $-(C_{1-4}$ alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

ngoài ra, hai R^{36} được gắn với cùng nguyên tử cacbon có thể cùng là =O để tạo thành nhóm cacbonyl;

mỗi R^{37} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, $-(C_{1-9}$ alkyl) không được thế, $-(C_{2-9}$ alkenyl) không được thế, $-(C_{2-9}$ alkynyl) không được thế, $-(C_{1-9}$ haloalkyl) không được thế, $-(C_{1-4}$ alkylen)$_p$OR^{42}, $-N(R^{53})_2$, $-C(=O)(R^{50})$, $-C(=O)OR^{51}$, $-(C_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{43}, và $-(C_{1-4}$ alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi $-(C_{1-4}$ alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

mỗi R^{38} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, $-(C_{1-5}$ alkyl) không được thế, $-(C_{2-5}$ alkenyl) không được thế, $-(C_{2-5}$ alkynyl) không được thế, $-(C_{1-5}$ haloalkyl) không được thế, –CN, và $-(C_{1-4}$ alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi $-(C_{1-4}$ alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

mỗi R^{39} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, $-(C_{1-5}$ alkyl) không được thế, $-(C_{2-5}$ alkenyl) không được thế, $-(C_{2-5}$ alkynyl) không được thế, $-(C_{1-5}$ haloalkyl) không được thế, –CN, và $-(C_{1-4}$ alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi $-(C_{1-4}$ alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

mỗi R^{40} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, $-(C_{1-5}$ alkyl) không được thế, $-(C_{2-5}$ alkenyl) không được thế, $-(C_{2-5}$ alkynyl) không được thế, $-(C_{1-5}$ haloalkyl) không được thế, –CN, và $-(C_{1-4}$ alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi $-(C_{1-4}$ alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

mỗi R^{41} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, $-(C_{1-5}$ alkyl) không được thế, $-(C_{2-5}$ alkenyl) không được thế, $-(C_{2-5}$ alkynyl) không được thế, $-(C_{1-5}$ haloalkyl) không được thế, và –CN;

mỗi R^{42} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

mỗi R^{43} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –CN, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

mỗi R^{44} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, và –CN;

mỗi R^{45} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$$OR^{42}$, –($C_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

ngoài ra, hai R^{45} kề cận cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

R^{46} được gắn với nitơ và được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

R^{47} được gắn với nitơ và được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl)

không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

R^{48} được gắn với nitơ và được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, và –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế;

R^{49} được gắn với nitơ và được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và —(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

R^{50} được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{3-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc một hoặc nhiều –(C_{1-5} alkyl) không được thế; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

R^{51} được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc một hoặc nhiều –(C_{1-5} alkyl) không được thế; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

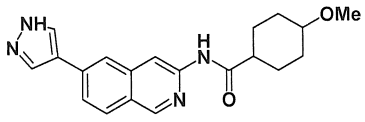
R^{52} được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế

tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc một hoặc nhiều –(C_{1-5} alkyl) không được thế; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

mỗi R^{53} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, và –(C_{2-5} alkynyl) không được thế;

mỗi p độc lập là 0 hoặc 1; và

với điều kiện là công thức I không phải là cấu trúc được chọn từ nhóm bao gồm:



, và

trong đó, mỗi heteroxyclyl độc lập là hệ vòng có vòng không thơm chứa ít nhất một nguyên tử khác loại trong khung hệ vòng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1, R^2, R^4, và R^5 là H.

3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó R^3 là pyrazolyl được thế tùy ý bằng 1-4 R^{45}.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^3 là pyrazolyl không được thế.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^3 là pyrazolyl được thế bằng một –(C_{1-3} alkyl).

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó R^3 là imidazolyl được thế tùy ý bằng 1-4 R^{45}.

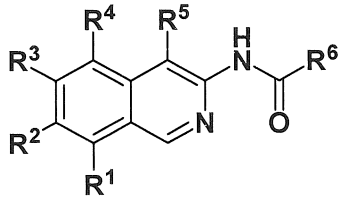
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2 và 6, trong đó R^3 là imidazolyl được thế bằng một –(C_{1-3} alkyl).

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó R^3 là triazolyl được thế tùy ý bằng 1-4 R^{45}.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2 và 8, trong đó R^3 là triazolyl không được thế.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2 và 8, trong đó R^3 là triazolyl được thế bằng một –(C_{1-3} alkyl).

11. Hợp chất, hoặc muối dược dụng của nó, có công thức I:

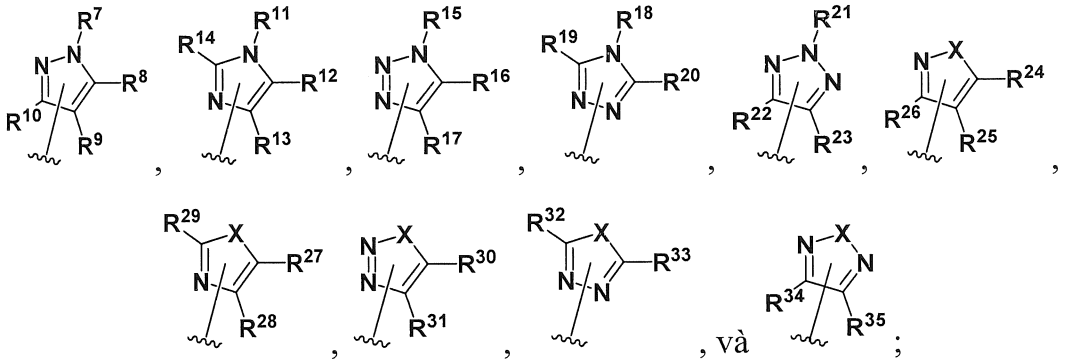


I

trong đó:

R^1, R^2, R^4, và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogenua, –(C_{1-3} haloalkyl) không được thế, và –(C_{1-3} alkyl) không được thế;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó mỗi R^7-R^{35} độc lập là phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này hoặc liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin; trong đó chỉ một R^7-R^{10} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{11}-R^{14} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{15}-R^{17} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{18}-R^{20} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{21}-R^{23} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{24}-R^{26} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{27}-R^{29} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{30}-R^{31} (khi có mặt) là liên kết, chỉ một R^{32}-R^{33} (khi có mặt) là liên kết, và chỉ một R^{34}-R^{35} (khi có mặt) là liên kết; trong đó một nguyên tử nitơ bất kỳ trong số các nguyên tử nitơ gắn với R^7, R^{11}, R^{15}, R^{18}, hoặc R^{21} có thể đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin; trong đó một nguyên tử cacbon bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon gắn với R^8, R^9, R^{10}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{16}, R^{17}, R^{19}, R^{20}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, hoặc R^{35} có thể đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin; do đó

khi nguyên tử nitơ được gắn với R^7 đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^7 là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^8 đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^8 là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^9 đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^9 là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{10} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{10} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử nitơ được gắn với R^{11} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{11} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{12} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{12} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{13} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{13} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{14} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{14} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử nitơ được gắn với R^{15} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{15} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{16} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{16} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{17} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{17} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử nitơ được gắn với R^{18} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{18} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{19} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{19} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{20} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{20} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử nitơ được gắn với R^{21} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{21} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{22} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{22} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{23} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{23} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{24} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{24} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{25} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{25} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{26} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{26} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{27} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{27} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{28} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{28} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{29} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{29} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{30} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{30} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{31} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{31} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{32} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{32} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{33} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{33} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{34} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{34} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

khi nguyên tử cacbon được gắn với R^{35} đóng vai trò là điểm gắn kết của R^3 với vòng isoquinolin, sau đó R^{35} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{36}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{37}, –(C_{1-4} alkylen)N(R^{46})(R^{47}), –N(R^{48})(R^{49}), –CF(C_{1-9} alkyl)$_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$O(C_{3-9} alkyl), và –(C_{2-9} alkynyl) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua; trong đó mỗi alkyl của –CF(C_{1-9} alkyl)$_2$ độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

với điều kiện là R^6 không phải là –(CH_2)tetrahydropyranyl không được thế;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

R^8, R^9, và R^{10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –N(R^{53})$_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

ngoài ra, một R^7 và R^8, R^8 và R^9, hoặc R^9 và R^{10} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

R^{11} được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được

thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

R^{12}, R^{13}, và R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$$OR^{42}$, –($C_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

ngoài ra, một R^{11} và R^{12}, R^{12} và R^{13}, hoặc R^{14} và R^{11} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

R^{15} được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

R^{16} và R^{17} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$$OR^{42}$, –($C_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

ngoài ra, một R^{15} và R^{16} hoặc R^{16} và R^{17} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

R^{18} được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng

1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

R^{19} và R^{20} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$$OR^{42}$, –($C_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

ngoài ra, một R^{18} và R^{19} hoặc R^{18} và R^{20} cùng với nhau tạo thành a heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40};

R^{21} được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

R^{22} và R^{23} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$$OR^{42}$, –($C_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

ngoài ra, R^{22} và R^{23} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

R^{24}, R^{25}, và R^{26} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$$OR^{42}$, –($C_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –

carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

với điều kiện là khi R^{25} là liên kết đơn kết nối R^3 với vòng isoquinolin, R^{24} và R^{26} không phải là metyl;

ngoài ra, một R^{24} và R^{25} hoặc R^{25} và R^{26} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

R^{27}, R^{28}, và R^{29} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$$OR^{42}$, –($C_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

ngoài ra, R^{27} và R^{28} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

R^{30} và R^{31} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$$OR^{42}$, –($C_{1-4}$ alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

ngoài ra, R^{30} và R^{31} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

R^{32} và R^{33} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –$N(R^{53})_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$$OR^{42}$, –($C_{1-4}$

alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

R^{34} và R^{35} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn, H, halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –N(R^{53})$_2$, –(C_{1-4} alkylen)$_p$OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

ngoài ra, R^{34} và R^{35} cùng với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{40} và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{41};

mỗi R^{36} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$OR^{42}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{43}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}, –C(=O)(R^{50}), –(C_{1-4} alkylen)C(=O)OR^{51}, –(C_{1-4} alkylen)aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua, và –SO_2(R^{52}); trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

ngoài ra, hai R^{36} được gắn với cùng nguyên tử cacbon có thể cùng là =O để tạo thành nhóm cacbonyl;

mỗi R^{37} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$OR^{42}, –N(R^{53})$_2$, –C(=O)(R^{50}), –C(=O)OR^{51}, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{43}, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

mỗi R^{38} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –CN, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

mỗi R^{39} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –CN, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

mỗi R^{40} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –CN, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

mỗi R^{41} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, và –CN;

mỗi R^{42} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

mỗi R^{43} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –CN, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{44}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

mỗi R^{44} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogenua, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, và –CN;

R^{46} được gắn với nitơ và được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

R^{47} được gắn với nitơ và được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-9} alkyl) không được thế, –(C_{2-9} alkenyl) không được thế, –(C_{2-9} alkynyl) không được thế, –(C_{1-9} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và –carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

R^{48} được gắn với nitơ và được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, và –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế;

R^{49} được gắn với nitơ và được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{38}, và —(C_{1-4} alkylen)$_p$carboxyclyl được thế tùy ý bằng 1-12 R^{39}; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

R^{50} được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{3-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc một hoặc nhiều –(C_{1-5} alkyl) không được thế; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

R^{51} được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc một hoặc nhiều –(C_{1-5} alkyl) không được thế; trong đó mỗi –(C_{1-4} alkylen) độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

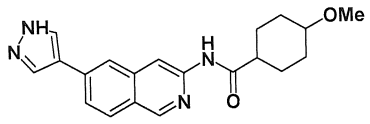
R^{52} được chọn từ nhóm bao gồm –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, –(C_{2-5} alkynyl) không được thế, –(C_{1-5} haloalkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc –(C_{1-5} alkyl) không được thế, và –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogenua hoặc một hoặc nhiều –(C_{1-5} alkyl) không được thế; trong đó –(C_{1-4} alkylen) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này;

mỗi R^{53} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, –(C_{1-5} alkyl) không được thế, –(C_{2-5} alkenyl) không được thế, và –(C_{2-5} alkynyl) không được thế;

mỗi X là O hoặc S; và

mỗi p độc lập là 0 hoặc 1; và

với điều kiện là công thức I không phải là cấu trúc được chọn từ nhóm bao gồm:

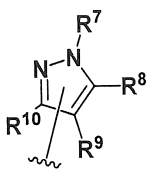
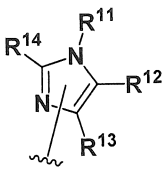
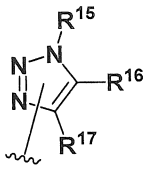
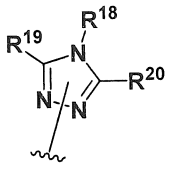
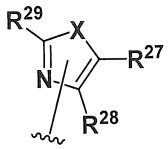
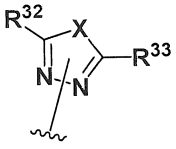


, và

trong đó, mỗi heteroxyclyl độc lập là hệ vòng có vòng không thơm chứa ít nhất một nguyên tử khác loại trong khung hệ vòng.

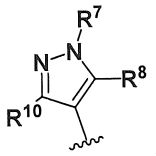
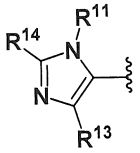
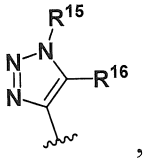
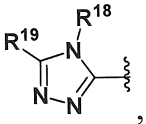
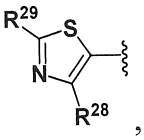
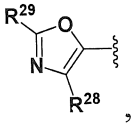
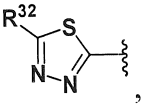
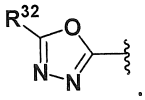
12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó R^1, R^2, R^4, và R^5 là H.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 11 đến 12, trong đó R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:

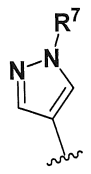
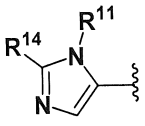
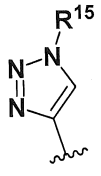
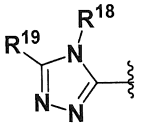
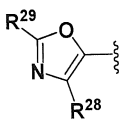
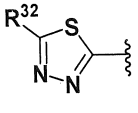
 ,  ,  ,  ,  , và  ; và

X là O hoặc S.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 11 đến 13, trong đó R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  .

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 11 đến 14, trong đó R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:

 ,  ,  ,  ,  , và  , trong đó R^7, R^{11}, R^{14}, R^{15}, R^{18}, R^{19}, R^{28}, R^{29}, và R^{32} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và –(C_{1-3} alkyl).

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó R^6 là –(C_{1-4} alkylen)$_p$heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-10 R^{36}.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó R^6 là –heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-2 R^{36}.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó R^6 là –CH_2heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1-2 R^{36}.

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, trong đó R^6 là piperidinyl hoặc pyrolidinyl đều được thế tùy ý bằng 1-2 R^{36}.

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17 và 19, trong đó R^6 là piperidinyl được thế bằng một –(C_{1-5} alkyl).

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17 và 19, trong đó R^6 là piperidinyl được thế bằng một –(C_{1-3} haloalkyl).

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó R^6 là –CH_2piperidinyl hoặc –CH_2pyrolidinyl được thế tùy ý bằng 1-2 R^{36}.

23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, và 22, trong đó R^6 là –CH_2piperidinyl được thế bằng một –(C_{1-5} alkyl).

24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, và 22, trong đó R^6 là –CH_2piperidinyl được thế bằng một –(C_{1-3} haloalkyl).

25. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm:

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclopropancarboxamit [1];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexancarboxamit [2];

4,4-diflo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [3];

trans-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-morpholinoxyclohexan-1-carboxamit [6];

cis-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-morpholinoxyclohexan-1-carboxamit [7];

trans-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclohexan-1-carboxamit [8];

cis-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclohexan-1-carboxamit [9];

trans-4-((3-floazetidin-1-yl)metyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [10];

cis-4-((3-floazetidin-1-yl)metyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [11];

trans-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-(morpholinometyl)xyclohexan-1-carboxamit [12];

cis-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-(morpholinometyl)xyclohexan-1-carboxamit [13];

trans-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl) xyclohexan-1-carboxamit [14];

cis-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl) xyclohexan-1-carboxamit [15];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [16];

1-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [17];

1-etyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [18];

1-Isopropyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [19];

1-xyclopropyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [20];

1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [21];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-neopentylazetidin-3-carboxamit [22];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-metylxyclopropyl)metyl)azetidin-3-carboxamit [23];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)azetidin-3-carboxamit [24];

1-(2-floetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [25];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)azetidin-3-carboxamit [26];

1-(2,2-difloetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [27];

1-(2-flo-2-metylpropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [28];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-carboxamit [29];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)azetidin-3-carboxamit [30];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)azetidin-3-carboxamit [31];

1-(2-metoxyetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [32];

1-(2-isopropoxyetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [33];

3-flo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [34];

3-flo-1-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [35];

1-etyl-3-flo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [36];

3-flo-1-isopropyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [37];

1-xyclopropyl-3-flo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [38];

3-flo-1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [39];

3-flo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-neopentylazetidin-3-carboxamit [40];

3-flo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-metylxyclopropyl)metyl)azetidin-3-carboxamit [41];

3-flo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl) azetidin-3-carboxamit [42];

3-flo-1-(2-floetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [43];

1-(2,2-difloetyl)-3-flo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [44];

3-flo-1-(2-flo-2-metylpropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [45];

3-flo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-carboxamit [46];

3-flo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)azetidin-3-carboxamit [47];

3-flo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)azetidin-3-carboxamit [48];

3-flo-1-(2-metoxyetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [49];

3-flo-1-(2-isopropoxyetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [50];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-3-carboxamit [51];

1-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-3-carboxamit [52];

1-etyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-3-carboxamit [53];

1-isopropyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-3-carboxamit [54];

1-xyclopropyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-3-carboxamit [55];

1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-3-carboxamit [56];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-neopentylpyrolidin-3-carboxamit [57];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-metylxyclopropyl)metyl)pyrolidin-3-carboxamit [58];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)pyrolidin-3-carboxamit [59];

1-(2-floetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-3-carboxamit [60];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)pyrolidin-3-carboxamit [61];

1-(2,2-difloetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-3-carboxamit [62];

1-(2-flo-2-metylpropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-3-carboxamit [63];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-carboxamit [64];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxamit [65];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)pyrolidin-3-carboxamit [66];

1-(2-metoxyetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-3-carboxamit [67];

1-(2-isopropoxyetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-3-carboxamit [68];

(S)-2-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [69];

(R)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)tetrahydrofuran-2-carboxamit [70];

(S)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)tetrahydrofuran-2-carboxamit [71];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [72];

1-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [73];

1-etyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [74];

1-isopropyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [75];

1-xyclopropyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [76];

1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [77];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-neopentylpiperidin-4-carboxamit [78];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-metylxyclopropyl)metyl)piperidin-4-carboxamit [79];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)piperidin-4-carboxamit [80];

1-(2-floetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [81];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit [82];

1-(2,2-diflopropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [83];

1-(2,2-difloetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [84];

1-(2-flo-2-metylpropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [85];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-carboxamit [86];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)piperidin-4-carboxamit [87];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)piperidin-4-carboxamit [88];

1-(2-metoxyetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [89];

1-(2-isopropoxyetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [90];

4-flo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [91];

4-flo-1-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [92];

1-etyl-4-flo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [93];

4-flo-1-isopropyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [94];

1-xyclopropyl-4-flo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [95];

4-flo-1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [96];

4-flo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-neopentylpiperidin-4-carboxamit [97];

4-flo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-metylxyclopropyl)metyl)piperidin-4-carboxamit [98];

4-flo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl) piperidin-4-carboxamit [99]; và

4-flo-1-(2-floetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [100]; hoặc muối dược dụng của nó.

26. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm:

4-flo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit [101];

1-(2,2-diflopropyl)-4-flo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [102];

1-(2,2-difloetyl)-4-flo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [103];

4-flo-1-(2-flo-2-metylpropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [104];

4-flo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-carboxamit [105];

4-flo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)piperidin-4-carboxamit [106];

4-flo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)piperidin-4-carboxamit [107];

4-flo-1-(2-metoxyetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [108];

4-flo-1-(2-isopropoxyetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [109];

(S)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit [110];

(R)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit [111];

(S)-1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit [112];

(R)-1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit [113];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)axetamit [115];

2-(4-flopiperidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [116];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperidin-1-yl)axetamit [117];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)axetamit [118];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclopropancarboxamit [119];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexancarboxamit [120];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4,4-difloxyclohexan-1-carboxamit [121];

trans-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-metoxyxyclohexan-1-carboxamit [122];

cis-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-metoxyxyclohexan-1-carboxamit [123];

trans-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-morpholinoxyclohexan-1-carboxamit [124];

cis-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-morpholinoxyclohexan-1-carboxamit [125];

trans-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclohexan-1-carboxamit [126];

cis-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclohexan-1-carboxamit [127];

trans-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-((3-floazetidin-1-yl)metyl) xyclohexan-1-carboxamit [128];

cis-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-((3-floazetidin-1-yl)metyl) xyclohexan-1-carboxamit [129];

trans-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-(morpholinometyl)xyclohexan-1-carboxamit [130];

cis-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-(morpholinometyl)xyclohexan-1-carboxamit [131];

trans-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl) xyclohexan-1-carboxamit [132];

cis-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl) xyclohexan-1-carboxamit [133];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [134];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-metylazetidin-3-carboxamit [135];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-etylazetidin-3-carboxamit [136];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-isopropylazetidin-3-carboxamit [137];

1-xyclopropyl-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [138];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-isobutylazetidin-3-carboxamit [139];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-neopentylazetidin-3-carboxamit [140];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-metylxyclopropyl)metyl)azetidin-3-carboxamit [141];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl) azetidin-3-carboxamit [142];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-floetyl)azetidin-3-carboxamit [143];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)azetidin-3-carboxamit [144];

1-(2,2-difloetyl)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [145];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-flo-2-metylpropyl)azetidin-3-carboxamit [146];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-carboxamit [147];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)azetidin-3-carboxamit [148];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)azetidin-3-carboxamit [149];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-metoxyetyl)azetidin-3-carboxamit [150];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-isopropoxyetyl)azetidin-3-carboxamit [151];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3-floazetidin-3-carboxamit [152];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3-flo-1-metylazetidin-3-carboxamit [153];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-etyl-3-floazetidin-3-carboxamit [154];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3-flo-1-isopropylazetidin-3-carboxamit [155];

1-xyclopropyl-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3-floazetidin-3-carboxamit [156];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3-flo-1-isobutylazetidin-3-carboxamit [157];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3-flo-1-neopentylazetidin-3-carboxamit [158];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3-flo-1-((1-metylxyclopropyl)metyl) azetidin-3-carboxamit [159];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3-flo-1-((1-(triflometyl)xyclopropyl) metyl)azetidin-3-carboxamit [160];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3-flo-1-(2-floetyl)azetidin-3-carboxamit [161];

1-(2,2-difloetyl)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3-floazetidin-3-carboxamit [162];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3-flo-1-(2-flo-2-metylpropyl)azetidin-3-carboxamit [163];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3-flo-1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-carboxamit [164];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3-flo-1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl) azetidin-3-carboxamit [165];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3-flo-1-(oxetan-2-ylmetyl)azetidin-3-carboxamit [166];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3-flo-1-(2-metoxyetyl)azetidin-3-carboxamit [167];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3-flo-1-(2-isopropoxyetyl)azetidin-3-carboxamit [168];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-3-carboxamit [169];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-metylpyrolidin-3-carboxamit [170];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-etylpyrolidin-3-carboxamit [171];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-isopropylpyrolidin-3-carboxamit [172];

1-xyclopropyl-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-3-carboxamit [173];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-isobutylpyrolidin-3-carboxamit [174];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-neopentylpyrolidin-3-carboxamit [175];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-metylxyclopropyl)metyl)pyrolidin-3-carboxamit [176];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl) pyrolidin-3-carboxamit [177];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-floetyl)pyrolidin-3-carboxamit [178];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)pyrolidin-3-carboxamit [179];

1-(2,2-difloetyl)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-3-carboxamit [180];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-flo-2-metylpropyl)pyrolidin-3-carboxamit [181];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-carboxamit [182];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)pyrolidin-3-carboxamit [183];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)pyrolidin-3-carboxamit [184];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-metoxyetyl)pyrolidin-3-carboxamit [185];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-isopropoxyetyl)pyrolidin-3-carboxamit [186];

(R)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)tetrahydrofuran-2-carboxamit [187];

(S)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)tetrahydrofuran-2-carboxamit [188];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [189];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-metylpiperidin-4-carboxamit [190];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-etylpiperidin-4-carboxamit [191];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-isopropylpiperidin-4-carboxamit [192];

1-xyclopropyl-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [193];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-isobutylpiperidin-4-carboxamit [194];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-neopentylpiperidin-4-carboxamit [195];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-metylxyclopropyl)metyl)piperidin-4-carboxamit [196];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl) piperidin-4-carboxamit [197];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-floetyl)piperidin-4-carboxamit [198];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit [199]; và

1-(2,2-diflopropyl)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [200]; hoặc muối dược dụng của nó.

27. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm:

1-(2,2-difloetyl)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [201];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-carboxamit [202];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-carboxamit [203];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)piperidin-4-carboxamit [204];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxetan-2-ylmetyl)piperidin-4-carboxamit [205];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-metoxyetyl)piperidin-4-carboxamit [206];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-isopropoxyetyl)piperidin-4-carboxamit [207];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flopiperidin-4-carboxamit [208];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flo-1-metylpiperidin-4-carboxamit [209];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-etyl-4-flopiperidin-4-carboxamit [210];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flo-1-isopropylpiperidin-4-carboxamit [211];

1-xyclopropyl-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flopiperidin-4-carboxamit [212];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flo-1-isobutylpiperidin-4-carboxamit [213];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flo-1-neopentylpiperidin-4-carboxamit [214];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flo-1-((1-metylxyclopropyl)metyl) piperidin-4-carboxamit [215];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flo-1-((1-(triflometyl)xyclopropyl) metyl)piperidin-4-carboxamit [216];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flo-1-(2-floetyl)piperidin-4-carboxamit [217];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flo-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit [218];

1-(2,2-diflopropyl)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flopiperidin-4-carboxamit [219];

1-(2,2-difloetyl)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flopiperidin-4-carboxamit [220];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flo-1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-carboxamit [221];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-carboxamit [222];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flo-1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl) piperidin-4-carboxamit [223];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flo-1-(oxetan-2-ylmetyl)piperidin-4-carboxamit [224];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flo-1-(2-metoxyetyl)piperidin-4-carboxamit [225];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flo-1-(2-isopropoxyetyl)piperidin-4-carboxamit [226];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamit [227];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)axetamit [228];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-flopiperidin-1-yl)axetamit [229];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperidin-1-yl)axetamit [230];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclopropancarboxamit [231];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexancarboxamit [232];

4,4-diflo-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [233];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [234];

1-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [235];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-3-carboxamit [236];

1-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-3-carboxamit [237];

1-(2-floetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-3-carboxamit [238];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)pyrolidin-3-carboxamit [239];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [240];

1-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [241];

1-etyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [242];

1-isopropyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [243];

1-xyclopropyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [244];

1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [245];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-neopentylpiperidin-4-carboxamit [246];

1-(2-floetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [247];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit [248];

1-(2,2-diflopropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [249];

1-(2,2-difloetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [250];

1-(2-flo-2-metylpropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [251];

4-flo-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [252];

4-flo-1-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [253];

4-flo-1-(2-floetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [254];

4-flo-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit [255];

1-(2,2-diflopropyl)-4-flo-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [256];

1-(2,2-difloetyl)-4-flo-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [257];

4-flo-1-(2-flo-2-metylpropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [258];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)axetamit [259];

2-(4-flopiperidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [260];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperidin-1-yl)axetamit [261];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit [262];

4,4-diflo-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [263];

1-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [264];

N-(6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)xyclopropancarboxamit [265];

N-(6-(7-metyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)xyclopropancarboxamit [266];

3,3-diflo-N-(6-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)xyclobutan-1-carboxamit [267];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3,3-difloxyclobutan-1-carboxamit [268];

2,2,3,3-tetrametyl-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclopropan-1-carboxamit [269];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit [270];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit [271];

2-(4-isobutylpiperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [272];

2-(3,3-dimetylazetidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [273];

(R)-2-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [274];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)axetamit [275];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)axetamit [276];

2,2,3,3-tetrametyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclopropan-1-carboxamit [277];

N-(6-(4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit [278];

N-(6-(4,5-dimetyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit [279];

4-flo-1-isobutyl-N-(6-(4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [280];

4-flo-1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [281];

1-etyl-4-flo-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [282];

4,4-diflo-N-(6-(5-(2-floetyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl) xyclohexan-1-carboxamit [283];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)axetamit [284];

N-(6-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)axetamit [285];

N-(6-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)axetamit [286];

2-(pyrolidin-1-yl)-N-(6-(5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [287];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)propanamit [288];

(R)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-metylpyrolidin-1-yl)axetamit [289];

(S)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-metylpyrolidin-1-yl)axetamit [290];

2-(3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [291];

2-(7-azabixyclo[2,2,1]heptan-7-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [292];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperidin-1-yl)axetamit [293];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-(triflometyl)piperidin-1-yl)axetamit [294];

2-(4-(diflometyl)piperidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [295];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(6-azaspiro[2,5]octan-6-yl)axetamit [296];

N-(6-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit [297];

N-(6-(5-(azetidin-1-ylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4,4-difloxyclohexan-1-carboxamit [298];

4,4-diflo-N-(6-(1-metyl-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [299]; và

4,4-diflo-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [300]; hoặc muối dược dụng của nó.

28. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm:

7-(2-floetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-7-azaspiro[3,5]nonan-2-carboxamit [301];

2-(xyclobutyl(metyl)amino)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [302];

2-(dietylamino)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [303];

N-(6-(1-(metyl-*d3*)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit [304];

N-(6-(1-(metyl-*d3*)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)axetamit [305];

N-(6-(1-(metyl-*d3*)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)axetamit [306];

N-(6-(3-metylisoxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit [307];

N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit [308];

4-flo-1-isobutyl-N-(6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [309];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)piperidin-4-carboxamit [310];

(S)-1-(2-flopropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [311];

2-flo-2-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)propanamit [312];

(R)-1-(2-flopropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [313];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)propanamit [314];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl-2,2,5,5-*d4*)axetamit [315];

4-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperazin-1-carboxamit [316];

(S)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)propanamit [317];

(R)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)propanamit [318];

2-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)propanamit [319];

(R)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-2-carboxamit [320];

2-flo-2-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)propanamit [321];

1-flo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [322];

3,3-diflo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclobutan-1-carboxamit [323];

2-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit [324];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2,2,2-trifloaxetyl)-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit [325];

2-(2-floetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit [326];

trans-4-(dimetylamino)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [327];

1-benzoyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [328];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-carboxamit [330];

1'-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-[1,4'-bipiperidin]-4-carboxamit [331];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-carboxamit [332];

trans-4-(hydroxymetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [333];

metyl 2-(4-((6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)axetat [334];

1-benzyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [335];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-(pyrolidin-1-yl)axetyl)piperidin-4-carboxamit [336];

1-flo-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclopropan-1-carboxamit [337];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinoaxetamit [338];

trans-4-formyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [339];

(S)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-2-carboxamit [340];

(S)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(3-metylmorpholino)axetamit [341];

(R)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(3-metylmorpholino)axetamit [342];

(S)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-metylmorpholino)axetamit [343];

2-((2R,6S)-2,6-dimetylmorpholino)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [344];

2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [345];

2-((1R,4R)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [346];

2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [347];

(S)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinopropanamit [348];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(morpholin-2-yl)axetamit [349];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylmorpholin-2-yl)axetamit [350];

2-(4-etylpiperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [351];

2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [352];

2-(4-xyclopropylpiperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [353];

2-(4-(2-floetyl)piperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [354];

(S)-2-(2,4-dimetylpiperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [355];

7-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-7-azaspiro[3,5]nonan-2-carboxamit [356];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [357];

1-(2-hydroxyetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [358];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-carboxamit [359];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxazol-2-ylmetyl)piperidin-4-carboxamit [360];

2-(3,3-dimetylazetidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [361];

(R)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-oxotetrahydro-1H-pyrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-carboxamit [362];

(R)-1-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-2-carboxamit [363];

N-(4-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclopropancarboxamit [364];

trans-4-amino-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [365];

N-(8-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [366];

N-(8-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-isobutylpiperidin-4-carboxamit [367];

N-(8-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-floetyl)piperidin-4-carboxamit [368];

N-(7-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [369];

N-(7-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-isobutylpiperidin-4-carboxamit [370];

N-(7-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-floetyl)piperidin-4-carboxamit [371];

N-(7-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)axetamit [372];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-flo-2-metylpropanamit [373];

2-(dietylamino)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [374];

2-(xyclobutyl(metyl)amino)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [375];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-floxyclopropan-1-carboxamit [376];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-metyl-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit [377];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-floetyl)-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit [378];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2,2,2-trifloaxetyl)-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit [379];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-7-metyl-7-azaspiro[3,5]nonan-2-carboxamit [380];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-floxyclohexan-1-carboxamit [381];

trans-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-(dimetylamino)xyclohexan-1-carboxamit [382];

trans-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-formylxyclohexan-1-carboxamit [383];

trans-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-(hydroxymetyl)xyclohexan-1-carboxamit [384];

(R)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-2-carboxamit [385];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [386];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-hydroxyetyl)piperidin-4-carboxamit [387];

metyl 2-(4-((6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)axetat [388];

(R)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-flopropyl)piperidin-4-carboxamit [389];

(S)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-flopropyl)piperidin-4-carboxamit [390];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-carboxamit [391];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-(pyrolidin-1-yl)axetyl)piperidin-4-carboxamit [392];

1-benzoyl-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [393];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1'-metyl-[1,4'-bipiperidin]-4-carboxamit [394];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-carboxamit [395];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxazol-2-ylmetyl)piperidin-4-carboxamit [396];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-carboxamit [397];

(S)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit [398];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-isobutylpiperidin-3-carboxamit [399]; và

(R)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-isobutylpiperidin-3-carboxamit [400]; hoặc muối dược dụng của nó.

29. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm:

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-metylpiperazin-1-carboxamit [401];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(3,3-dimetylazetidin-1-yl)axetamit [402];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)axetamit [403];

(S)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(3-flopyrolidin-1-yl)axetamit [404];

(R)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(3-flopyrolidin-1-yl)axetamit [405];

(R)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-metylpyrolidin-1-yl)axetamit [406];

(S)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-metylpyrolidin-1-yl)axetamit [407];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)propanamit [408];

2-(3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [409];

2-(4-(diflometyl)piperidin-1-yl)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [410];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-(triflometyl)piperidin-1-yl)axetamit [411];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(6-azaspiro[2,5]octan-6-yl)axetamit [412];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)propanamit [413];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)axetamit [414];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-etylpiperazin-1-yl)axetamit [415];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-(2-floetyl)piperazin-1-yl)axetamit [416];

(S)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2,4-dimetylpiperazin-1-yl)axetamit [417];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)axetamit [418];

2-(4-xyclopropylpiperazin-1-yl)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [419];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinoaxetamit [420];

(R)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(3-metylmorpholino)axetamit [421];

(S)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(3-metylmorpholino)axetamit [422];

(S)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-metylmorpholino)axetamit [423];

(S)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinopropanamit [424];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(morpholin-2-yl)axetamit [425];

N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylmorpholin-2-yl)axetamit [426];

2-(7-azabixyclo[2,2,1]heptan-7-yl)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [427];

2-((1R,4R)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [428];

2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [429];

2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl)-N-(6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [430];

2-(dietylamino)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [431];

2-(xyclobutyl(metyl)amino)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [432];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclopropancarboxamit [433];

1-flo-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclopropan-1-carboxamit [434];

3,3-diflo-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclobutan-1-carboxamit [435];

2-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit [436];

2-(2-floetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit [437];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2,2,2-trifloaxetyl)-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit [438];

7-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-7-azaspiro[3,5]nonan-2-carboxamit [439];

1-flo-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [440];

4,4-diflo-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [441];

trans-4-metoxy-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [442];

trans-4-(dimetylamino)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [443];

trans-4-formyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [444];

trans-4-(hydroxymetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [445];

trans-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-morpholinoxyclohexan-1-carboxamit [446];

trans-4-((3-floazetidin-1-yl)metyl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) xyclohexan-1-carboxamit [447];

trans-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)xyclohexan-1-carboxamit [448];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [449];

(R)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-2-carboxamit [450];

(R)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)tetrahydrofuran-2-carboxamit [451];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [452];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [453];

1-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [454];

4-flo-1-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [455];

1-(2-floetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [456];

4-flo-1-(2-floetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [457];

1-(2,2-difloetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [458];

1-(2-hydroxyetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [459];

1-(2-metoxyetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [460];

metyl 2-(4-((6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)axetat [461];

1-isopropyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [462];

1-xyclopropyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [463];

(R)-1-(2-flopropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [464];

(S)-1-(2-flopropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [465];

1-(2,2-diflopropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [466];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit [467];

1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [468];

1-(2-flo-2-metylpropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [469];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl) piperidin-4-carboxamit [470];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-carboxamit [471];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)piperidin-4-carboxamit [472];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-neopentylpiperidin-4-carboxamit [473];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-carboxamit [474];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-(pyrolidin-1-yl)axetyl)piperidin-4-carboxamit [475];

1-benzoyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [476];

1'-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-[1,4'-bipiperidin]-4-carboxamit [477];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-carboxamit [478];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxazol-2-ylmetyl)piperidin-4-carboxamit [479];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-carboxamit [480];

(R)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit [481];

1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit [482];

(R)-1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit [483];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamit [484];

4-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperazin-1-carboxamit [485];

2-(3,3-dimetylazetidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [486];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)axetamit [487];

(S)-2-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [488];

(R)-2-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [489];

(R)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-metylpyrolidin-1-yl)axetamit [490];

(S)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-metylpyrolidin-1-yl)axetamit [491];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)propanamit [492];

2-(3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [493];

2-(4-flopiperidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [494];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperidin-1-yl)axetamit [495];

2-(4-(diflometyl)piperidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [496];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-(triflometyl)piperidin-1-yl)axetamit [497];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(6-azaspiro[2,5]octan-6-yl)axetamit [498];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)propanamit [499]; và

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)axetamit [500]; hoặc muối dược dụng của nó.

30. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm:

2-(4-etylpiperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [501];

2-(4-(2-floetyl)piperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [502];

(S)-2-(2,4-dimetylpiperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [503];

2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [504];

2-(4-xyclopropylpiperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [505];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinoaxetamit [506];

(R)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(3-metylmorpholino)axetamit [507];

(S)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(3-metylmorpholino)axetamit [508];

(S)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-metylmorpholino)axetamit [509];

(S)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinopropanamit [510];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(morpholin-2-yl)axetamit [511];

N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylmorpholin-2-yl)axetamit [512];

2-(7-azabixyclo[2,2,1]heptan-7-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [513];

2-((1R,4R)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [514];

2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [515];

2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [516];

2-flo-2-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)propanamit [517];

2-(dietylamino)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [518];

2-(xyclobutyl(metyl)amino)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [519];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclopropancarboxamit [520];

1-flo-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclopropan-1-carboxamit [521];

3,3-diflo-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclobutan-1-carboxamit [522];

2-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit [523];

2-(2-floetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit [524];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2,2,2-trifloaxetyl)-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit [525];

7-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-7-azaspiro[3,5]nonan-2-carboxamit [526];

1-flo-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [527];

trans-4-metoxy-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [528];

trans-4-(dimetylamino)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [529];

trans-4-formyl-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [530];

trans-4-(hydroxymetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [531];

trans-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-morpholinoxyclohexan-1-carboxamit [532];

trans-4-((3-floazetidin-1-yl)metyl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [533];

trans-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)xyclohexan-1-carboxamit [534];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [535];

(R)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-2-carboxamit [536];

(R)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)tetrahydrofuran-2-carboxamit [537];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [538];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [539];

1-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [540];

4-flo-1-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [541];

1-etyl-4-flo-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [542];

1-(2-floetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [543];

4-flo-1-(2-floetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [544];

1-(2,2-difloetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [545];

1-(2-hydroxyetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [546];

1-(2-metoxyetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [547];

metyl 2-(4-((6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)axetat [548];

1-isopropyl-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [549];

1-xyclopropyl-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [550];

(R)-1-(2-flopropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [551];

(S)-1-(2-flopropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [552];

1-(2,2-diflopropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [553];

1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [554];

4-flo-1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [555];

1-(2-flo-2-metylpropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [556];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl) piperidin-4-carboxamit [557];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-carboxamit [558];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)piperidin-4-carboxamit [559];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-neopentylpiperidin-4-carboxamit [560];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-carboxamit [561];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-(pyrolidin-1-yl)axetyl)piperidin-4-carboxamit [562];

1-benzoyl-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [563];

1'-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-[1,4'-bipiperidin]-4-carboxamit [564];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-carboxamit [565];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxazol-2-ylmetyl)piperidin-4-carboxamit [566];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-carboxamit [567];

(S)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit [568];

1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit [569];

(R)-1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit [570];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamit [571];

4-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperazin-1-carboxamit [572];

2-(3,3-dimetylazetidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [573];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)axetamit [574];

(S)-2-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [575];

(R)-2-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [576];

(R)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-metylpyrolidin-1-yl)axetamit [577];

(S)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-metylpyrolidin-1-yl)axetamit [578];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)propanamit [579];

2-(3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [580];

2-(4-flopiperidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [581];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperidin-1-yl)axetamit [582];

2-(4-(diflometyl)piperidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [583];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-(triflometyl)piperidin-1-yl)axetamit [584];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(6-azaspiro[2,5]octan-6-yl)axetamit [585];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)propanamit [586];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)axetamit [587];

2-(4-etylpiperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [588];

2-(4-(2-floetyl)piperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [589];

(S)-2-(2,4-dimetylpiperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [590];

2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [591];

2-(4-xyclopropylpiperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [592];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinoaxetamit [593];

(R)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(3-metylmorpholino)axetamit [594];

(S)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(3-metylmorpholino)axetamit [595];

(S)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-metylmorpholino)axetamit [596];

(S)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinopropanamit [597];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(morpholin-2-yl)axetamit [598];

N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylmorpholin-2-yl)axetamit [599]; và

2-(7-azabixyclo[2,2,1]heptan-7-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [600]; hoặc muối dược dụng của nó.

31. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm:

2-((1R,4R)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl) axetamit [601];

2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl) axetamit [602];

2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [603];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-flo-2-metylpropanamit [604];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(dietylamino)axetamit [605];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(xyclobutyl(metyl)amino)axetamit [606];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclopropancarboxamit [607];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-floxyclopropan-1-carboxamit [608];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-3,3-difloxyclobutan-1-carboxamit [609];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-metyl-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit [610];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-floetyl)-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit [611];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2,2,2-trifloaxetyl)-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit [612];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-7-metyl-7-azaspiro[3,5]nonan-2-carboxamit [613];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-floxyclohexan-1-carboxamit [614];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4,4-difloxyclohexan-1-carboxamit [615];

trans-N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-(dimetylamino)xyclohexan-1-carboxamit [617];

trans-N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-formylxyclohexan-1-carboxamit [618];

trans-N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-(hydroxymetyl)xyclohexan-1-carboxamit [619];

trans-N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-morpholinoxyclohexan-1-carboxamit [620];

trans-N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-((3-floazetidin-1-yl)metyl)xyclohexan-1-carboxamit [621];

trans-N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)xyclohexan-1-carboxamit [622];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [623];

(R)-N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-2-carboxamit [624];

(R)-N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)tetrahydrofuran-2-carboxamit [625];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [626];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [627];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-metylpiperidin-4-carboxamit [628];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flo-1-metylpiperidin-4-carboxamit [629];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-etyl-4-flopiperidin-4-carboxamit [630];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-floetyl)piperidin-4-carboxamit [631];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flo-1-(2-floetyl)piperidin-4-carboxamit [632];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2,2-difloetyl)piperidin-4-carboxamit [633];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-hydroxyetyl)piperidin-4-carboxamit [634];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-metoxyetyl)piperidin-4-carboxamit [635];

metyl 2-(4-((6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)axetat [636];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-isopropylpiperidin-4-carboxamit [637];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-xyclopropylpiperidin-4-carboxamit [638];

(R)-N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-flopropyl)piperidin-4-carboxamit [639];

(S)-N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-flopropyl)piperidin-4-carboxamit [640];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2,2-diflopropyl)piperidin-4-carboxamit [641];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit [642];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-isobutylpiperidin-4-carboxamit [643];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flo-1-isobutylpiperidin-4-carboxamit [644];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-carboxamit [645];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)piperidin-4-carboxamit [646];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-carboxamit [647];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)piperidin-4-carboxamit [648];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-neopentylpiperidin-4-carboxamit [649];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-carboxamit [650];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-(pyrolidin-1-yl)axetyl)piperidin-4-carboxamit [651];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-benzoylpiperidin-4-carboxamit [652];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1'-metyl-[1,4'-bipiperidin]-4-carboxamit [653];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-carboxamit [654];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxazol-2-ylmetyl)piperidin-4-carboxamit [655];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-carboxamit [656];

(S)-N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit [657];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-isobutylpiperidin-3-carboxamit [658];

(R)-N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-isobutylpiperidin-3-carboxamit [659];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-metylpiperazin-1-carboxamit [661];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(3,3-dimetylazetidin-1-yl)axetamit [662];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)axetamit [663];

(S)-N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(3-flopyrolidin-1-yl)axetamit [664];

(R)-N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(3-flopyrolidin-1-yl)axetamit [665];

(R)-N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-metylpyrolidin-1-yl)axetamit [666];

(S)-N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-metylpyrolidin-1-yl)axetamit [667];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)propanamit [668];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)axetamit [669];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)axetamit [670];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-flopiperidin-1-yl)axetamit [671];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperidin-1-yl)axetamit [672];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-(diflometyl)piperidin-1-yl)axetamit [673];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-(triflometyl)piperidin-1-yl)axetamit [674];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(6-azaspiro[2,5]octan-6-yl)axetamit [675];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)propanamit [676];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)axetamit [677];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-etylpiperazin-1-yl)axetamit [678];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-(2-floetyl)piperazin-1-yl)axetamit [679];

(S)-N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2,4-dimetylpiperazin-1-yl)axetamit [680];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)axetamit [681];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-xyclopropylpiperazin-1-yl)axetamit [682];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinoaxetamit [683];

(R)-N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(3-metylmorpholino)axetamit [684];

(S)-N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(3-metylmorpholino)axetamit [685];

(S)-N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-metylmorpholino)axetamit [686];

(S)-N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinopropanamit [687];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(morpholin-2-yl)axetamit [688];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylmorpholin-2-yl)axetamit [689];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(7-azabixyclo[2,2,1]heptan-7-yl)axetamit [690];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-((1R,4R)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)axetamit [691];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)axetamit [692];

N-(6-(1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl)axetamit [693];

2-flo-2-metyl-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)propanamit [694];

2-(dietylamino)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [695];

2-(xyclobutyl(metyl)amino)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [696];

N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclopropancarboxamit [697];

1-flo-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclopropan-1-carboxamit [698];

3,3-diflo-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclobutan-1-carboxamit [699]; và

2-metyl-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit [700]; hoặc muối dược dụng của nó.

32. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm:

2-(2-floetyl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit [701];

N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2,2,2-trifloaxetyl)-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit [702];

7-metyl-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-7-azaspiro[3,5]nonan-2-carboxamit [703];

1-flo-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [704];

4,4-diflo-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [705];

trans-4-metoxy-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [706];

trans-4-(dimetylamino)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [707];

trans-4-formyl-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [708];

trans-4-(hydroxymetyl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [709];

trans-4-morpholino-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [710];

trans-4-((3-floazetidin-1-yl)metyl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [711];

trans-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [712];

N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [713];

(R)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-2-carboxamit [714];

(R)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)tetrahydrofuran-2-carboxamit [715];

N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [716];

N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [717];

1-metyl-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [718];

4-flo-1-metyl-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [719];

1-etyl-4-flo-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [720];

1-(2-floetyl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [721];

4-flo-1-(2-floetyl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [722];

1-(2,2-difloetyl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [723];

1-(2-hydroxyetyl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [724];

1-(2-metoxyetyl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [725];

metyl 2-(4-((6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)axetat [726];

1-isopropyl-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [727];

1-xyclopropyl-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [728];

(R)-1-(2-flopropyl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [729];

(S)-1-(2-flopropyl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [730];

1-(2,2-diflopropyl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [731];

N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit [732];

1-isobutyl-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [733];

4-flo-1-isobutyl-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [734];

1-(2-flo-2-metylpropyl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [735];

N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)piperidin-4-carboxamit [736];

1-(oxetan-3-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [737];

1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [738];

1-neopentyl-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [739];

1-(metylsulfonyl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [740];

1-(2-(pyrolidin-1-yl)axetyl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [741];

1-benzoyl-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [742];

1'-metyl-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-[1,4'-bipiperidin]-4-carboxamit [743];

1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [744];

1-(oxazol-2-ylmetyl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [745];

1-(pyridin-2-ylmetyl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [746];

(S)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit [747];

1-isobutyl-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit [748];

(R)-1-isobutyl-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit [749];

N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamit [750];

4-metyl-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperazin-1-carboxamit [751];

2-(3,3-dimetylazetidin-1-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [752];

2-(pyrolidin-1-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [753];

(S)-2-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [754];

(R)-2-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [755];

(R)-2-(2-metylpyrolidin-1-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [756];

(S)-2-(2-metylpyrolidin-1-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [757];

2-(pyrolidin-1-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)propanamit [758];

2-(3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [759];

2-(piperidin-1-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [760];

2-(4-flopiperidin-1-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [761];

2-(4-metylpiperidin-1-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [762];

2-(4-(diflometyl)piperidin-1-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [763];

N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-(triflometyl)piperidin-1-yl)axetamit [764];

2-(6-azaspiro[2,5]octan-6-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [765];

2-(piperidin-1-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)propanamit [766];

2-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [767];

2-(4-etylpiperazin-1-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [768];

2-(4-(2-floetyl)piperazin-1-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [769];

(S)-2-(2,4-dimetylpiperazin-1-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [770];

2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [771];

2-(4-xyclopropylpiperazin-1-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [772];

2-morpholino-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [773];

(R)-2-(3-metylmorpholino)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [774];

(S)-2-(3-metylmorpholino)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [775];

(S)-2-(2-metylmorpholino)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [776];

(S)-2-morpholino-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)propanamit [777];

2-(morpholin-2-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [778];

2-(4-metylmorpholin-2-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [779];

2-(7-azabixyclo[2,2,1]heptan-7-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [780];

2-((1R,4R)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [781];

2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [782];

2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl)-N-(6-(thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [783];

2-flo-2-metyl-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) propanamit [784];

2-(dietylamino)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [785];

2-(xyclobutyl(metyl)amino)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) axetamit [786];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclopropancarboxamit [787];

1-flo-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclopropan-1-carboxamit [788];

3,3-diflo-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclobutan-1-carboxamit [789];

2-metyl-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-azaspiro[3,3] heptan-6-carboxamit [790];

2-(2-floetyl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-azaspiro [3,3]heptan-6-carboxamit [791];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2,2,2-trifloaxetyl)-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit [792];

7-metyl-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-7-azaspiro[3,5] nonan-2-carboxamit [793];

1-flo-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [794];

trans-4-metoxy-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [795];

trans-4-(dimetylamino)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) xyclohexan-1-carboxamit [796];

trans-4-formyl-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [797];

trans-4-(hydroxymetyl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) xyclohexan-1-carboxamit [798];

trans-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-morpholinoxyclohexan-1-carboxamit [799]; và

trans-4-((3-floazetidin-1-yl)metyl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl) isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [800]; hoặc muối dược dụng của nó.

33. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm:

trans-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)xyclohexan-1-carboxamit [801];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [802];

(R)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-2-carboxamit [803];

(R)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)tetrahydrofuran-2-carboxamit [804];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [805];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [806];

1-metyl-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [807];

4-flo-1-metyl-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [808];

1-etyl-4-flo-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [809];

1-(2-floetyl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [810];

4-flo-1-(2-floetyl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit [811];

1-(2,2-difloetyl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit [812];

1-(2-hydroxyetyl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit [813];

1-(2-metoxyetyl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit [814];

metyl 2-(4-((6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) carbamoyl)piperidin-1-yl)axetat [815];

1-isopropyl-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [816];

1-xyclopropyl-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [817];

(R)-1-(2-flopropyl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit [818];

(S)-1-(2-flopropyl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit [819];

1-(2,2-diflopropyl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit [820];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit [821];

1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [822];

4-flo-1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit [823];

1-(2-flo-2-metylpropyl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit [824];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-(triflometyl) xyclopropyl)metyl)piperidin-4-carboxamit [825];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-carboxamit [826];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((3-metyloxetan-3-yl) metyl)piperidin-4-carboxamit [827];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-neopentylpiperidin-4-carboxamit [828];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-carboxamit [829];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-(pyrolidin-1-yl)axetyl) piperidin-4-carboxamit [830];

1-benzoyl-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [831];

1'-metyl-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-[1,4'-bipiperidin]-4-carboxamit [832];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl) piperidin-4-carboxamit [833];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxazol-2-ylmetyl) piperidin-4-carboxamit [834];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl) piperidin-4-carboxamit [835];

(R)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit [836];

1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit [837];

(R)-1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit [838];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamit [839];

4-metyl-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperazin-1-carboxamit [840];

2-(3,3-dimetylazetidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) axetamit [841];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)axetamit [842];

(S)-2-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [843];

(R)-2-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [844];

(R)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-metylpyrolidin-1-yl)axetamit [845];

(S)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-metylpyrolidin-1-yl)axetamit [846];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl) propanamit [847];

2-(3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [848];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)axetamit [849];

2-(4-flopiperidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) axetamit [850];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperidin-1-yl) axetamit [851];

2-(4-(diflometyl)piperidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl) isoquinolin-3-yl)axetamit [852];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-(triflometyl) piperidin-1-yl)axetamit [853];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(6-azaspiro[2,5]octan-6-yl) axetamit [854];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl) propanamit [855];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl) axetamit [856];

2-(4-etylpiperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) axetamit [857];

2-(4-(2-floetyl)piperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl) isoquinolin-3-yl)axetamit [858];

(S)-2-(2,4-dimetylpiperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [859];

2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) axetamit [860];

2-(4-xyclopropylpiperazin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [861];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinoaxetamit [862];

(R)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(3-metylmorpholino) axetamit [863];

(S)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(3-metylmorpholino) axetamit [864];

(S)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-metylmorpholino)axetamit [865];

(S)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinopropanamit [866];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(morpholin-2-yl)axetamit [867];

N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylmorpholin-2-yl) axetamit [868];

2-(7-azabixyclo[2,2,1]heptan-7-yl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [869];

2-((1R,4R)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [870];

2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [871];

2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl)-N-(6-(1-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl) isoquinolin-3-yl)axetamit [872];

2-flo-2-metyl-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)propanamit [873];

2-(dietylamino)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [874];

2-(xyclobutyl(metyl)amino)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [875];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)xyclopropancarboxamit [876];

1-flo-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)xyclopropan-1-carboxamit [877];

3,3-diflo-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)xyclobutan-1-carboxamit [878];

2-metyl-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit [879];

2-(2-floetyl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit [880];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2,2,2-trifloaxetyl)-2-azaspiro[3,3]heptan-6-carboxamit [881];

7-metyl-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-7-azaspiro[3,5]nonan-2-carboxamit [882];

1-flo-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [883];

4,4-diflo-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [884];

trans-4-metoxy-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [885];

trans-4-(dimetylamino)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [886];

trans-4-formyl-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [887];

trans-4-(hydroxymetyl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [888];

trans-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-4-morpholinoxyclohexan-1-carboxamit [889];

trans-4-((3-floazetidin-1-yl)metyl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl) xyclohexan-1-carboxamit [890];

trans-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl) xyclohexan-1-carboxamit [891];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)azetidin-3-carboxamit [892];

(R)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-2-carboxamit [893];

(R)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)tetrahydrofuran-2-carboxamit [894];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [895];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [896];

1-metyl-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [897];

4-flo-1-metyl-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [898];

1-etyl-4-flo-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [899]; và

1-(2-floetyl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [900]; hoặc muối dược dụng của nó.

34. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm:

4-flo-1-(2-floetyl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [901];

1-(2,2-difloetyl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [902];

1-(2-hydroxyetyl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [903];

1-(2-metoxyetyl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [904];

metyl 2-(4-((6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)axetat [905];

1-isopropyl-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [906];

1-xyclopropyl-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [907];

(R)-1-(2-flopropyl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [908];

(S)-1-(2-flopropyl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [909];

1-(2,2-diflopropyl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [910];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)piperidin-4-carboxamit [911];

1-isobutyl-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [912];

4-flo-1-isobutyl-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [913];

1-(2-flo-2-metylpropyl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [914];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl) piperidin-4-carboxamit [915];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-carboxamit [916];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)piperidin-4-carboxamit [917];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-1-neopentylpiperidin-4-carboxamit [918];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-carboxamit [919];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-(pyrolidin-1-yl)axetyl)piperidin-4-carboxamit [920];

1-benzoyl-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [921];

1'-metyl-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-[1,4'-bipiperidin]-4-carboxamit [922];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-carboxamit [923];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(oxazol-2-ylmetyl)piperidin-4-carboxamit [924];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-carboxamit [925];

(S)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit [926];

1-isobutyl-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit [927];

(R)-1-isobutyl-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit [928];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamit [929];

4-metyl-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperazin-1-carboxamit [930];

2-(3,3-dimetylazetidin-1-yl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [931];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)axetamit [932];

(S)-2-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [933];

(R)-2-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [934];

(R)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-metylpyrolidin-1-yl)axetamit [935];

(S)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-metylpyrolidin-1-yl)axetamit [936];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)propanamit [937];

2-(3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl) axetamit [938];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)axetamit [939];

2-(4-flopiperidin-1-yl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [940];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperidin-1-yl)axetamit [941];

2-(4-(diflometyl)piperidin-1-yl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl) axetamit [942];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-(triflometyl)piperidin-1-yl) axetamit [943];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(6-azaspiro[2,5]octan-6-yl)axetamit [944];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)propanamit [945];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)axetamit [946];

2-(4-etylpiperazin-1-yl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [947];

2-(4-(2-floetyl)piperazin-1-yl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl) axetamit [948];

(S)-2-(2,4-dimetylpiperazin-1-yl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl) axetamit [949];

2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [950];

2-(4-xyclopropylpiperazin-1-yl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [951];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinoaxetamit [952];

(R)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(3-metylmorpholino)axetamit [953];

(S)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(3-metylmorpholino)axetamit [954];

(S)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(2-metylmorpholino)axetamit [955];

(S)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinopropanamit [956];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(morpholin-2-yl)axetamit [957];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylmorpholin-2-yl)axetamit [958];

2-(7-azabixyclo[2,2,1]heptan-7-yl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl) axetamit [959];

2-((1R,4R)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl) isoquinolin-3-yl)axetamit [960];

2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl) isoquinolin-3-yl)axetamit [961];

2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl) axetamit [962];

N-(8-flo-6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinoaxetamit [963];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(phenylsulfonyl)piperidin-4-carboxamit [964];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-(metyl-*d3*)piperazin-1-yl)axetamit [965];

N-(7-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-metylpiperidin-4-carboxamit [966];

1-etyl-N-(7-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [967];

N-(8-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)axetamit [968];

N-(6-(1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexancarboxamit [969];

N-(6-(isothiazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-metylpiperidin-4-carboxamit [970];

(S)-N-(6-(1-(metyl-*d3*)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)propanamit [971];

1-isobutyl-N-(6-(1-(metyl-*d3*)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [972];

N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclopropancarboxamit [973];

(R)-N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)tetrahydrofuran-2-carboxamit [974];

(R)-N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit [975];

N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamit [976];

N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-(pyrolidin-1-yl)axetyl)piperidin-4-carboxamit [977];

1'-metyl-N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-[1,4'-bipiperidin]-4-carboxamit [978];

cis-4-morpholino-N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [979];

2-(xyclobutyl(metyl)amino)-N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [980];

N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)axetamit [981];

(R)-2-(2-metylpyrolidin-1-yl)-N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [982];

2-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [983];

N-(6-(5-(hydroxymetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamit [984];

N-(6-(5-(hydroxymetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-metylpiperidin-4-carboxamit [985];

3,3-diflo-N-(6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)xyclobutan-1-carboxamit [986];

(R)-N-(6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)pyrolidin-2-carboxamit [987];

(R)-N-(6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-3-carboxamit [988];

1-metyl-N-(6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [989];

N-(6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-(triflometyl) xyclopropyl)metyl)piperidin-4-carboxamit [990];

1-benzoyl-N-(6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [991];

N-(6-(2-metylthiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)axetamit [993];

N-(6-(2-metylthiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinoaxetamit [994];

2-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-(6-(2-metylthiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [995];

2-((1R,4R)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)-N-(6-(2-metylthiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl) axetamit [996];

N-(6-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-(triflometyl) xyclopropyl)metyl)piperidin-4-carboxamit [997];

N-(6-(5-(2-floetyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)-1-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)piperidin-4-carboxamit [998];

N-(6-(5-(2-floetyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)axetamit [999]; và

2-(7-azabixyclo[2,2,1]heptan-7-yl)-N-(6-(5-(2-floetyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a] pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [1000]; hoặc muối dược dụng của nó.

35. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm:

cis-4-metoxy-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [1001];

(R)-N-(6-(5-(2-floetyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)-1-isobutylpiperidin-3-carboxamit [1002];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(pyrimidin-2-ylmetyl)piperidin-4-carboxamit [1003];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(pyrazin-2-ylmetyl)piperidin-4-carboxamit [1004];

1-((5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl) piperidin-4-carboxamit [1005];

1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [1006];

trans-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [1007];

2-isopropoxy-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [1008];

3-isopropoxy-N-(6-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)propanamit [1009];

tert-butyl 2-(4-((6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)axetat [1010];

2-(4-((6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)axit axetic [1011];

2-(4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [1012];

N-(7-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [1013];

N-(6-(1-(metyl-*d3*)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)axetamit [1014];

N-(7-flo-6-(1-(metyl-*d3*)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)axetamit [1015];

N-(8-flo-6-(1-(metyl-*d3*)-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)axetamit [1016];

trans-4-(dimetylamino)-N-(6-(2-metyloxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [1017];

trans-4-((3-floazetidin-1-yl)metyl)-N-(6-(2-metyloxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [1018];

N-(6-(2-metyloxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)axetamit [1019];

1-isobutyl-N-(6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [1020];

4-flo-1-isobutyl-N-(6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [1021];

N-(6-(5-(2-floetyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [1022];

4-flo-N-(6-(5-(2-floetyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)-1-isobutylpiperidin-4-carboxamit [1023];

N-(6-(5-(2-floetyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)axetamit [1024];

tert-butyl (6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)carbamat [1025];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)but-2-ynamit [1026];

N-(7-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-metylpiperidin-4-carboxamit [1027];

N-(6-(2-metyloxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)axetamit [1028];

2-(8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [1029];

(R)-2-(2-metylpyrolidin-1-yl)-N-(6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [1030];

2-(xyclobutyl(metyl)amino)-N-(6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [1031];

trans-4-((6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)carbamoyl)xyclohexan-1-carboxylic acid [1032];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)axetamit-2,2-*d2* [1033];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-3-morpholinopropanamit [1034];

trans-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-3-morpholinoxyclobutan-1-carboxamit [1035];

1-(1-isobutylpiperidin-4-yl)-3-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)ure [1036];

1-metyl-3-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)ure [1037];

1-isobutyl-N-(6-(4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [1038];

1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [1039];

N-(6-(2-(metylamino)thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [1040];

1-metyl-N-(6-(2-(metylamino)thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [1041];

N-(6-(2-(dimetylamino)thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)quinuclidin-4-carboxamit [1042];

N-(6-(2-(dimetylamino)thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)axetamit [1043];

N-(6-(2-(dimetylamino)thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-flopiperidin-1-yl)axetamit [1044];

N-(6-(2-(dimetylamino)thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)axetamit [1045];

N-(6-(2-(dietylamino)thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)axetamit [1046];

N-(6-(2-(dietylamino)thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-flopiperidin-1-yl)axetamit [1047];

N-(6-(2-(dietylamino)thiazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)axetamit [1048];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(1,4-oxazepan-4-yl)axetamit [1049];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)axetamit-2,2-*d2* [1050];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinoaxetamit-2,2-*d2* [1051];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(morpholino-*d8*)axetamit [1052];

N-(7-flo-6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinoaxetamit [1053];

N-(6-(5-(dimetylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [1054];

N-(6-(5-(dimetylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-1-metylpiperidin-4-carboxamit [1055];

N-(6-(5-(dimetylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)quinuclidin-4-carboxamit [1056];

1-(2,2-diflopropyl)-N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [1057];

1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-N-(6-(oxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [1058];

4-metyl-N-(6-(2-metyloxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperazin-1-carboxamit [1059];

trans-N-(6-(2-metyloxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclobutan-1-carboxamit [1060];

trans-N-(6-(2-metyloxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3-morpholinoxyclobutan-1-carboxamit [1061];

trans-N-(6-(2-metyloxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3-(morpholinometyl)bixyclo[1,1,1]pentan-1-carboxamit [1062];

trans-N-(6-(2-metyloxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)bicycle[1,1,1] pentan-1-carboxamit [1063];

trans-N-(6-(2-metyloxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-morpholinoxyclohexan-1-carboxamit [1064];

trans-N-(6-(2-metyloxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclohexan-1-carboxamit [1065];

(S)-N-(6-(2-metyloxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)propanamit [1066];

N-(6-(2-metyloxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-2-morpholinoaxetamit [1067];

N-(6-(2-metyloxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3-morpholinopropanamit [1068];

N-(6-(2-metyloxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)-3-(4-metylpiperazin-1-yl)propanamit [1069];

1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-N-(6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [1070];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)quinuclidin-4-carboxamit [1071];

1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-N-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [1072];

N-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flo-1-isobutylpiperidin-4-carboxamit [1073];

N-(6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)isoquinolin-3-yl)-4-flo-1-isobutylpiperidin-4-carboxamit [1074];

N-(6-(5-(dimetylamino)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [1075];

N-(6-(5-(dimetylamino)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-1-metylpiperidin-4-carboxamit [1076];

2-(4-metoxypiperidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [1077];

2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)axetamit [1078];

1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azepan-4-carboxamit [1079];

1-metyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)azepan-4-carboxamit [1080];

cis-4-(dimetylamino)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [1081];

cis-4-(dimetylamino)-N-(6-(2-metyloxazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)xyclohexan-1-carboxamit [1082];

3-(hydroxymetyl)-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)bixyclo[1,1,1]pentan-1-carboxamit [1083];

metyl *trans*-4-((6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)carbamoyl)xyclohexan-1-carboxylat [1084];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl-1-*d*)piperidin-4-carboxamit [1085];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-1-(2-(metyl-d_3)propyl-1,1,2,3,3,3-d_6)piperidin-4-carboxamit [1086];

1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl-1-d)piperidin-4-carboxamit [1087];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)bixyclo[1,1,1] pentan-1-carboxamit [1088];

N-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(pyrolidin-1-yl)axetamit-2,2-d_2 [1089];

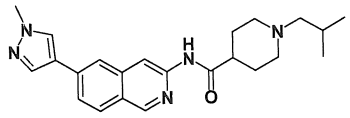
1-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)ure [1090];

trans-N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-cacbonyl) xyclohexan-1-carboxamit [1091]; và

1-isobutyl-N-(6-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)isoquinolin-3-yl)piperidin-4-carboxamit [1092];

N-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoquinolin-3-yl-1-*d*)-2-(pyrolidin-1-yl)axetamit [1093]; hoặc muối dược dụng của nó.

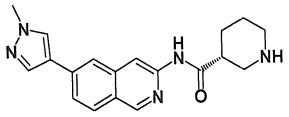
36. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1, 11, và 25, trong đó hợp chất có công thức **I** được chọn từ nhóm bao gồm:



,

hoặc muối dược dụng của nó.

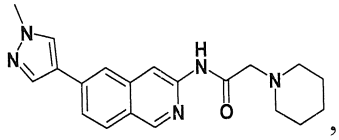
37. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1, 11, và 26, trong đó hợp chất có công thức **I** được chọn từ nhóm bao gồm:



,

hoặc muối dược dụng của nó.

38. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1, 11, và 26, trong đó hợp chất có công thức **I** được chọn từ nhóm bao gồm:



,

hoặc muối dược dụng của nó.

39. Dược phẩm bao gồm lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 38, hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược dược dụng của nó.