



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0041754

(51)^{2021.01} C07D 491/056; A61K 31/4738; A61P
35/00

(13) B

(21) 1-2022-04674

(22) 20/05/2021

(86) PCT/KR2021/095037 20/05/2021

(87) WO 2022/035303 17/02/2022

(30) 10-2020-0102034 13/08/2020 KR

(45) 25/11/2024 440

(43) 25/07/2023 424

(73) HANMI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)

214, Muha-ro, Paltan-myeon Hwaseong-si, Gyeonggi-do 18536, Republic of Korea

(72) JUNG, Seung Hyun (KR); HONG, Dong Jin (KR); HWANG, Ji Young (KR); KIM, Seo Hee (KR); PARK, So Min (KR); MAH, Shin Mee (KR); AHN, Young Gil (KR).

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

(54) CHẤT DẪN XUẤT ĐIOXOLOISOQUINOLINON VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất dẫn xuất đioxoisoquinolinon mới và mô tả việc sử dụng nó. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các hợp chất dẫn xuất đioxoisoquinolinon mới có hoạt tính ức chế hoạt tính EZH1 (chất tăng cường zeste homolog 1) và/hoặc EZH2 (chất tăng cường zeste homolog 2), muối dược dụng của nó, và/hoặc các chế phẩm dược chứa chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất dẫn xuất đioxoisoquinolinon mới và việc sử dụng chúng. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các hợp chất dẫn xuất đioxoisoquinolinon mới có hoạt tính ức chế hoạt tính EZH1 (Chất tăng cường zeste homolog 1) và/hoặc EZH2 (Chất tăng cường zeste homolog 2), các muối được dụng của chúng, và/hoặc các chế phẩm được chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nhiệm sắc thể điều khiển về mặt động học quá trình sao chép hoặc phiên mã của các gen bằng cách thay đổi cấu trúc bậc cao hơn của nó thông qua quá trình metyl hóa ADN, thành phần cấu tạo của nó, hoặc thông qua việc cộng thêm hoặc trừ bớt khác nhau (axetyl hóa, metyl hóa, phosphoryl hóa, ubiquitin hóa, v.v.) của histon (các histon H2A, H2B, H3 và H4)

Nói chung, sự trime hóa lysin thứ tư từ đầu tận N của histon H3 (H3K4me3) có chức năng kích hoạt quá trình phiên mã, và sự trime hóa lysin thứ 27 (H3K27me3) ức chế sự phiên mã, cùng với việc cộng thêm hoặc trừ bớt được thực hiện bởi phức chất trithorax trong quá trình trime hóa lysin thứ tư và phức chất Polycomb Repression Complex 2 (PRC2) trong quá trình trime hóa lysin thứ 27 (Cell 2007, 128, 735-745; Nat. Rev. Cancer 2010, 10, 669-682)

Nhóm gen polycomb được nhận diện là các gen kiểm soát sự hình thành phôi ở bệnh ưa chảy máu và chúng được bảo tồn trong các động vật có dây sống (chordate) (Nat. Rev. Genet. 2007, 8, 9-22). Trong ruồi dấm, chất tăng cường protein zeste là một tiểu đơn vị xúc tác phụ trách quá trình metyl hóa H3K27 của PRC2, và EZH1 (Chất tăng cường zeste homolog 1 (*Drosophila*)) và EZH2 (Chất tăng cường zeste homolog 2 (*Drosophila*)) cùng là những chất tương đồng của động vật có vú của chất tăng cường ruồi giấm của zeste (EMBO J. 1997, 16, 3219-3232; Mamm. Genome. 1999, 10, 311-314). Các vùng có hoạt tính enzyme (vùng SET) của EZH1 và EZH2 có độ tương đồng cao, và ở người và chuột, hai loại PRC2 (PRC2-EZH1 và PRC2-EZH2) trong đó EZH1 hoặc EZH2 là một tiểu

đơn vị xúc tác tồn tại (PRC2-EZH1, PRC2-EZH2) (Mol. Cell 2008, 32, 491-502; Mol. Cell 2008, 32, 503-518).

Trong các tế bào gốc phôi (tế bào ES), EZH1 và EZH2 có chức năng hợp tác hoặc hỗ trợ, và tham gia vào việc duy trì tế bào ES (Mol. Cell 2008, 32, 491-502). EZH1 và EZH2 cũng đã được công bố báo cáo là làm việc hợp tác trong việc hình thành và duy trì các nang tóc, và trong quá trình biệt hóa tế bào Merkel (Genes Dev. 2011, 25, 485-498; EMBO J. 2013, 32, 1990-2000; Blood 2011, 118, 6553-6561; Cell Stem Cell 2012, 11, 649-662; Cell Stem Cell 2014, 14, 68-80).

Sự biểu hiện tăng cao của EZH2 đã được công bố trong nhiều loại ung thư khác nhau bao gồm ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, ung thư dạ dày, ung thư phổi, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy và ung thư đầu và cổ, trong số đó sự biểu hiện EZH2 tăng cao đã được công bố là tương quan với sự tiên lượng xấu (Nature 2002, 419, 624-629; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003, 100, 11606-11611; Asian Pac. J. Cancer Prev. 2012, 13, 3173-3178; Clin. Cancer Res. 2013, 19, 6556-6565; Tế bào ung thư 2010, 18, 185-197; Hum. Pathol. 2010, 41, 1205-1209; BMC Cancer 2010, 10, 524; Cancer 2012, 118, 2858-2871; Mutat. Res. 2008, 647, 21-29).

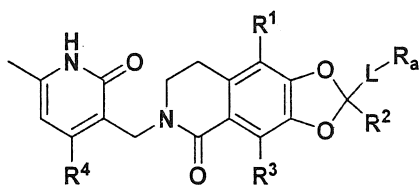
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Bằng cách xác nhận rằng các hợp chất dẫn xuất đioxoisoquinolinon mới có hoạt tính ức chế đối với EZH1 và/hoặc EZH2, các tác giả sáng chế đã hoàn thành sáng chế này.

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất dẫn xuất đioxoisoquinolinon mới có hoạt tính ức chế EZH1 và/hoặc EZH2 vượt trội.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm dược chứa các chất dẫn xuất nêu trên trong liều dùng có hiệu quả trị liệu.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất dẫn xuất đioxoisoquinolinon có Công thức 1a hoặc Công thức 1b dưới đây, và muối dược dụng, chất đồng phân quang học, hydrat và solvat của nó:



Công thức 1a

Trong Công thức 1a:

R^1 là H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkenyl, nitril, aryl, heteroxyclyl thơm có 5 tới 6 cạnh chứa 1 tới 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S, hoặc heteroxyclyl béo bao gồm hoặc không bao gồm các liên kết không no trong các phần của vòng 5 tới 6 cạnh, trong đó vòng này có 1 tới 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm N, O và S; các nhóm C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkenyl, aryl, hoặc heteroxyclyl thơm có 5 tới 6 cạnh chứa 1 tới 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S, hoặc heteroxyclyl béo bao gồm hoặc không bao gồm các liên kết không no trong các phần của vòng 5 tới 6 cạnh, trong đó vòng này có 1 tới 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm N, O và S, được thế hoặc không được thế bởi 1 tới 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm A dưới đây;

L là một liên kết hoặc C_{1-6} alkylen;

R_a là C_{5-9} bixycloalkyl đã được thế, và C_{5-9} bixycloalkyl đã được thế được thế bằng NR^5R^6 , trong đó mỗi R^5 và R^6 độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^2 là H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^3 là H, halogen hoặc C_{1-6} alkyl;

R^4 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy hoặc thio- C_{1-6} alkyl;

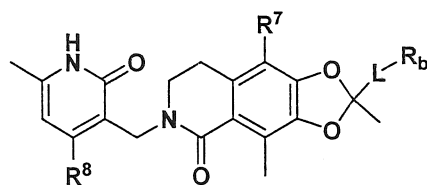
Nhóm A bao gồm halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, heteroxyclyl béo có 5 tới 6 cạnh có vòng có 1 tới 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S, trong đó các nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy và heteroxyclyl béo có 5 tới 6 cạnh được thế hoặc không được thế bằng 1 tới 3 phần tử thế được chọn một cách độc lập từ nhóm B dưới đây;

Nhóm B bao gồm halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, heteroxyclyl béo có 5 tới 6 cạnh có vòng có 1 tới 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao

gồm N, O và S, trong đó các nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy và heterocyclyl béo có 5 tới 6 cạnh được thể hoặc không được thể bằng 1 tới 3 phần tử thể được chọn một cách độc lập từ nhóm C dưới đây; và,

Nhóm C là halogen, C_{1-6} alkyl, hoặc heterocyclyl béo có 5 tới 6 cạnh có vòng có 1 tới 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất dẫn xuất dioxoisoquinolinon có Công thức 1b dưới đây, muối được dụng, chất đồng phân quang học, hydrat và solvat của nó :



Công thức 1b

Trong Công thức 1b:

R_b là cyclohexyl đã được thể;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm H, furan-2-yl, furan-3-yl, 5-methylfuran-2-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, 5-methylthiophen-2-yl, 1-methyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-methyl-1H-pyrol-2-yl, thiazol-5-yl, 1H-imidazol-1-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, 6-flopyridin-3-yl và pyrimidin-5-yl;

L là một liên kết; và,

R^8 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy hoặc thio- C_{1-6} alkyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm được và được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh nêu trên khác nhau có liên quan đến EZH1 và/hoặc EZH2, chế phẩm được hoặc được phẩm chứa các hợp chất nêu trên trong liều dùng có hiệu quả trị liệu.

Chất dẫn xuất dioxoisoquinolinon có Công thức 1a hoặc Công thức 1b được tạo ra theo sáng chế có hoạt tính ức chế EZH1 và/hoặc EZH2 vượt trội, do đó có hoạt tính chống ung thư đối với các bệnh ung thư có liên quan đến EZH1, EZH2 hoặc cả hoạt tính EZH1 lẫn hoạt tính EZH2, và có thể hữu ích như một tác nhân điều trị.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây là định nghĩa của các thuật ngữ khác nhau được sử dụng để mô tả sáng chế. Các định nghĩa này, trừ khi được chỉ rõ, sẽ áp dụng cho bản mô tả sáng chế theo ý nghĩa hiện tại một cách riêng rẽ hoặc là một phần của các thuật ngữ mà chúng được bao gồm.

Thuật ngữ 'halogen' như được sử dụng trong bản mô tả, trừ khi được chỉ rõ, để chỉ flo, clo, brom hoặc iot.

Thuật ngữ 'hydroxy' được sử dụng trong bản mô tả, trừ khi được chỉ rõ, để chỉ nhóm -OH.

Thuật ngữ 'alkyl' được sử dụng trong bản mô tả, trừ khi được chỉ rõ, để chỉ gốc hydrocarbon no, mạch thẳng hoặc có mạch nhánh có công thức C_nH_{2n+1} , và đặc biệt là để chỉ gốc hydrocarbon no, mạch thẳng hoặc có mạch nhánh lần lượt chứa, 1 tới 6, 1 tới 8, và 1 tới 10 hoặc 1 tới 20 nguyên tử cacbon. Các ví dụ không nhằm giới hạn về các gốc như vậy bao gồm các gốc metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, neopentyl, n-hexyl, heptyl và oxyl. Ví dụ, thuật ngữ ' C_{1-6} alkyl', trừ khi được chỉ rõ, để chỉ gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc có mạch nhánh có số lượng nguyên tử cacbon từ 1 tới 6. Các ví dụ không nhằm giới hạn bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl và n-hexyl.

Thuật ngữ 'alkenyl' được sử dụng trong bản mô tả, trừ khi được chỉ rõ, để chỉ nhóm hoá trị một có nguồn gốc từ nhóm hydrocarbon không no, mạch thẳng hoặc có mạch nhánh có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon, cụ thể là nhóm hoá trị một không no, mạch thẳng hoặc có mạch nhánh lần lượt chứa, 2 tới 6, 2 tới 8, và 2 tới 10 hoặc 2 tới 20 nguyên tử cacbon. Các ví dụ không nhằm giới hạn về chúng bao gồm các gốc etenyl, propenyl, butenyl, 1-metyl-2-buten-1-yl, heptenyl và octenyl.

Thuật ngữ 'alkynyl' được sử dụng trong bản mô tả, trừ khi được chỉ rõ, để chỉ nhóm hoá trị một có nguồn gốc từ nhóm hydrocarbon không no, mạch thẳng hoặc có mạch nhánh có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon.

Thuật ngữ 'alkoxy' được sử dụng trong bản mô tả, trừ khi được chỉ rõ, để

chỉ gốc oxy có công thức $\text{OC}_n\text{H}_{2n+1}$ và có nhóm hoá trị một có nguồn gốc từ nhóm hydrocacbon no, mạch thẳng hoặc có mạch nhánh lần lượt chứa, 1 tới 6, 1 tới 8, và 1 tới 10 hoặc 1 tới 20 nguyên tử cacbon. Ví dụ, 'C₁₋₆ alkoxy' được dùng, trừ khi được chỉ rõ, để chỉ gốc oxy có gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc có mạch nhánh có số lượng nguyên tử cacbon từ 1 tới 6. Các ví dụ không nhằm giới hạn bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, t-butoxy, pentoxy và hexoxy, v.v..

Thuật ngữ 'xycloalkyl' được sử dụng trong bản mô tả, trừ khi được chỉ rõ, để chỉ nhóm hoá trị một có nguồn gốc từ hợp chất vòng cacbon vòng đơn no hoặc vòng đơn no một phần. Ví dụ, thuật ngữ 'C₃₋₇ xycloalkyl' được sử dụng trong bản mô tả, trừ khi được chỉ rõ, để chỉ nhóm chức hydrocacbon no hoặc không no một phần vòng đơn có số lượng nguyên tử cacbon từ 3 tới 7. Các ví dụ không nhằm giới hạn về xycloalkyl no bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl, v.v..

Thuật ngữ 'heteroxyclyl' được sử dụng trong bản mô tả, trừ khi được chỉ rõ, để chỉ nhóm hoá trị một vòng đơn có 3 tới 7 cạnh chứa 1 tới 3 nguyên tử khác loại hoặc nhóm chức được chọn trong số N, O, S, SO và SO₂. Các ví dụ không nhằm giới hạn bao gồm oxetan-3-yl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-yl, tetrahydro-2H-pyran-3-yl, oxepan-4-yl, oxepan-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, 1,1-dioxit thiomorpholin-4-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-3-yl, azetidin-1-yl, azetidin-3-yl, aziridin-1-yl, azepan-1-yl, azepan-3-yl và azepan-4-yl.

Thuật ngữ 'aryl' được sử dụng trong bản mô tả, trừ khi được chỉ rõ, để chỉ hệ vòng cacbon một vòng hoặc nhiều vòng có ít nhất một vòng thơm đã ngưng tụ hoặc không ngưng tụ, và các ví dụ không nhằm giới hạn về các aryl bao gồm phenyl, naphtyl, tetrahydronaphtyl, indenyl và antraxenyl, v.v..

Thuật ngữ 'heteroaryl' được sử dụng trong bản mô tả, trừ khi được chỉ rõ, để chỉ nhóm thơm vòng đơn hoặc vòng đôi hoặc đa vòng, có 5 tới 12 cạnh, tốt hơn là 5 tới 7 cạnh chứa ít nhất là 1, ví dụ 1 tới 4, và tốt hơn là 1 tới 3 nguyên tử khác loại được chọn trong số O, N và S. Các ví dụ không nhằm giới hạn về

heteroaryl vòng đơn bao gồm thiazolyl, oxazolyl, thiophenyl, furanyl, pyreryl, imidazolyl, isooxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, oxathiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl và các nhóm tương tự. Các ví dụ không nhằm giới hạn về heteroaryl vòng đôi bao gồm indolyl, benzothiophenyl, benzofuranyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzotriazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, purinyl, puropyridinyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ ‘C₅₋₉ bixycloalkyl’ được sử dụng trong bản mô tả, trừ khi được chỉ rõ, để chỉ nhóm có nguồn gốc từ hợp chất hydrocacbon béo trong đó hai vòng xycloalkyl góp chung hai nguyên tử, và tốt hơn nếu có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bixyclo [2.1.1] hexyl, bixyclo [2.2.1] heptyl, bixyclo [3.2.1] oxtyl, bixyclo [2.2.2] oxtyl, bixyclo [3.2.2] nonanyl, bixyclo [3.3.1] nonanyl, hoặc bixyclo [3.3.2] decanyl, tất cả các nhóm này có thể đã được thế hoặc không được thế.

Thuật ngữ ‘chất đồng phân quang học’ hoặc ‘chất đồng phân đối ảnh’ được sử dụng trong bản mô tả, trừ khi được chỉ rõ, để chỉ cặp chất đồng phân lập thể có ảnh gương không chồng lên nhau, và cụ thể, một hỗn hợp chất đồng phân lập thể có thể là hỗn hợp chất đồng phân lập thể của một hợp chất có nguyên tử cacbon không đối xứng. Cụ thể hơn, hợp chất có nguyên tử cacbon không đối xứng có thể là hợp chất có cấu trúc có Công thức 1a dưới đây hoặc Công thức 1b dưới đây. Đồng thời, hỗn hợp 1:1 của cặp chất đồng phân đối ảnh sẽ được gọi là hỗn hợp “chất triệt quang”.

Thuật ngữ ‘nguyên tử cacbon không đối xứng’ được sử dụng trong bản mô tả, trừ khi được chỉ rõ, để chỉ trường hợp trong đó nguyên tử cacbon trong phân tử được liên kết với bốn loại nguyên tử khác nhau, các nhóm hoặc các nguyên tử, hoặc các nhóm chức. Một hợp chất bao gồm một nguyên tử cacbon không đối xứng như vậy có tính chất chiroptic hoặc có chất đồng phân quang học.

Thuật ngữ ‘lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee)’ được sử dụng trong bản mô tả, trừ khi được chỉ rõ, để chỉ chung tới sự gia tăng về tỷ lệ của chất đồng phân đối ảnh, bao gồm không chỉ các lượng dư các chất đồng phân đối ảnh so với hỗn

hợp triệt quang mà cả các trường hợp trong đó tỷ lệ của các chất đồng phân đối ảnh (trong hỗn hợp triệt quang) không phải là 1:1, trong đó tỷ lệ của một chất đồng phân đối ảnh là lớn hơn tỷ lệ của chất đồng phân đối ảnh kia. Cụ thể, lượng dư chất đồng phân đối ảnh có thể là phân dư có độ tinh khiết quang học (“%ee”) ít nhất là 80%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%.

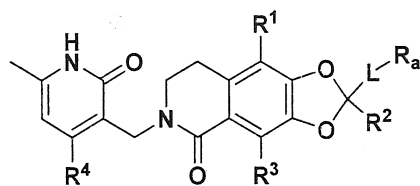
Thuật ngữ ‘hoạt tính enzym EZH1 và/hoặc EZH2’ được sử dụng trong bản mô tả, trừ khi được chỉ rõ, để chỉ hoạt tính enzym kết hợp nhóm metyl ở lysin thứ 27 của histon H3 đã có bởi EZH1 và/hoặc EZH2, và cụm từ ‘sự biểu hiện tăng cao của EZH1 và/hoặc EZH2’ được dùng để chỉ mức độ biểu hiện của protein EZH1 và/hoặc protein EZH2 được tăng lên là nhờ hoạt tính phiên mã tăng cao, thúc đẩy sự dịch mã gen, ức chế sự phân hủy protein, hoặc cải thiện sự ổn định protein

Thuật ngữ ‘EZH1 và/hoặc EZH2 có đột biến’ được sử dụng trong bản mô tả, trừ khi được chỉ rõ, để chỉ sự tồn tại của các đột biến trong trình tự bazơ và/hoặc trình tự axit amin của EZH1 và/hoặc EZH2. Ví dụ bao gồm các đột biến soma (Y641F, Y641N, Y641S, Y641C, A677G và A687V) ở tyrosin thứ 641, alanin thứ 677 và alanin thứ 687 của EZH2

Sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết ở dưới.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất dẫn xuất đioxoisoquinolinon mới và mô tả việc sử dụng chúng. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các hợp chất dẫn xuất đioxoisoquinolinon mới có hoạt tính ức chế hoạt tính EZH1(Chất tăng cường zeste homolog 1) và/hoặc EZH2(Chất tăng cường zeste homolog 2), các muối được dụng của chúng, và/hoặc các chế phẩm được chứa chúng.

Cụ thể, theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn trong số chất dẫn xuất đioxoisoquinolinon có Công thức 1a dưới đây hoặc Công thức 1b dưới đây, và các muối được dụng, các chất đồng phân quang học, các hydrat và các solvat của chúng:



Công thức 1a

Trong Công thức 1a:

R^1 là H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkenyl, nitril, aryl, heteroxyclyl thơm có 5 tới 6 cạnh chứa 1 tới 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S, hoặc heteroxyclyl béo bao gồm hoặc không bao gồm các liên kết không no trong các phần của vòng 5 tới 6 cạnh, trong đó vòng này có 1 tới 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm N, O và S;

C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkenyl, aryl, hoặc heteroxyclyl thơm có 5 tới 6 cạnh chứa 1 tới 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S, hoặc heteroxyclyl béo bao gồm hoặc không bao gồm các liên kết không no trong các phần của vòng 5 tới 6 cạnh, trong đó vòng này có 1 tới 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm N, O và S, được thế hoặc không được thế bởi 1 tới 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm A dưới đây;

L là một liên kết hoặc C_{1-6} alkylen;

R_a là C_{5-9} bixycloalkyl đã được thế, và C_{5-9} bixycloalkyl đã được thế được thế bằng NR^5R^6 , trong đó mỗi R^5 và R^6 độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^2 là H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^3 là H, halogen hoặc C_{1-6} alkyl;

R^4 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy hoặc thio- C_{1-6} alkyl;

Nhóm A bao gồm halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, heteroxyclyl béo có 5 tới 6 cạnh có vòng có 1 tới 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S, trong đó các nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy và heteroxyclyl béo có 5 tới 6 cạnh được thế hoặc không được thế bằng 1 tới 3 phần tử thế được chọn một cách độc lập từ nhóm B dưới đây;

Nhóm B bao gồm halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, heteroxyclyl béo có 5 tới 6 cạnh có vòng có 1 tới 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao

gồm N, O và S, trong đó các nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy và heteroxyclyl béo có 5 tới 6 cạnh được thể hoặc không được thể bằng 1 tới 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm C dưới đây; và,

Nhóm C là halogen, C_{1-6} alkyl, hoặc heteroxyclyl béo có 5 tới 6 cạnh có vòng có 1 tới 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S.

Tốt hơn là, hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất dẫn xuất đioxoisoquinolinon có Công thức 1a theo sáng chế và muối được dụng, chất đồng phân quang học, hydrat và solvat của nó có thể là hợp chất trong đó R_a là bixyclo [2.2.2] octyl, và tốt hơn nữa là, bixyclo [2.2.2] oxyl có thể được thể bằng NR^5R^6 , trong đó mỗi R^5 và R^6 độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Tốt hơn là, hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất dẫn xuất đioxoisoquinolinon có Công thức 1a theo sáng chế và muối được dụng, chất đồng phân quang học, hydrat và solvat của nó có thể là hợp chất trong đó R^1 là H, halogen, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{3-5} xycloalkyl hoặc C_{3-5} xycloalkenyl.

Tốt hơn là, hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất dẫn xuất đioxoisoquinolinon có Công thức 1a theo sáng chế và muối được dụng, chất đồng phân quang học, hydrat và solvat của nó có thể là hợp chất trong đó R^2 là metyl.

Tốt hơn là, hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất dẫn xuất đioxoisoquinolinon có Công thức 1a theo sáng chế và muối được dụng, chất đồng phân quang học, hydrat và solvat của nó có thể là hợp chất trong đó R^3 là metyl hoặc halogen.

Tốt hơn là, hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất dẫn xuất đioxoisoquinolinon có Công thức 1a theo sáng chế và muối được dụng, chất đồng phân quang học, hydrat và solvat của nó có thể là hợp chất trong đó R^4 là metyl, propyl, metoxy hoặc thiometyl.

Các ví dụ được ưu khác về hợp chất có Công thức 1a theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất dưới đây :

9-clo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

chất đồng phân 9-clo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on A;

chất đồng phân 9-clo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on B;

9-clo-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-6-((4-metox-y-6-metyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

chất đồng phân 9-clo-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-6-((4-metox-y-6-metyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on A;

chất đồng phân 9-clo-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-6-((4-metox-y-6-metyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on B;

9-clo-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-6-((6-metyl-4-(metylthio)-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-7,8-đihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

chất đồng phân 9-clo-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-6-((6-metyl-4-(metylthio)-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-7,8-đihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on A;

chất đồng phân 9-clo-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-6-((6-metyl-4-(metylthio)-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-7,8-đihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on B;

9-bromo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

chất đồng phân 9-bromo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on A;

chất đồng phân 9-bromo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on B;

9-xyclopropyl-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-(xyclopent-1-en-1-yl)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-xyclopentyl-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-9-vinyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-9-etyl-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-9-isopropyl-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-9-ethn-yl-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4,9-trimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

chất đồng phân 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4,9-trimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on A;

chất đồng phân 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4,9-trimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on B;

2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-6-((4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

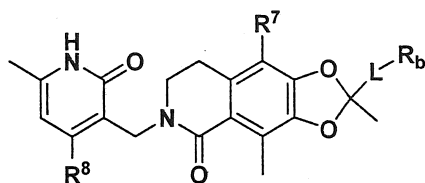
2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4,9-trimetyl-6-((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

4-clo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,9-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

4,9-điclo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2-metyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on; và

9-clo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-4-metyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

Cụ thể, theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất dẫn xuất đioxoisoquinolinon có Công thức 1b dưới đây, và muối được dụng, chất đồng phân quang học, hydrat và solvat của nó :



Công thức 1b

Trong Công thức 1b:

R_b là xyclohexyl đã được thế;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm H, furan-2-yl, furan-3-yl, 5-metylfuran-2-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, 5-metylthiophen-2-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-metyl-1H-pyrol-2-yl, thiazol-5-yl, 1H-imidazol-1-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, 6-flopyridin-3-yl và pyrimidin-5-yl;

L là một liên kết; và,

R^8 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy hoặc thio- C_{1-6} alkyl.

Các ví dụ được ưu tiên về hợp chất có Công thức 1b theo sáng chế gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất dưới đây:

(R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(thiophen-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(pyridin-4-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xclohexyl)-2,4-dimetyl-9-(5-metylfuran-2-yl)-7,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xclohexyl)-2,4-dimetyl-9-(5-metylthiophen-2-yl)-7,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xclohexyl)-2,4-dimetyl-9-(piridin-3-yl)-7,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xclohexyl)-2,4-dimetyl-9-(pirimidin-5-yl)-7,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xclohexyl)-2,4-dimetyl-9-(1-metyl-1H-pyrol-2-yl)-7,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xclohexyl)-2,4-dimetyl-9-(thiophen-3-yl)-7,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xclohexyl)-2,4-dimetyl-9-(thiazol-5-yl)-7,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xclohexyl)-9-(1H-imidazol-1-yl)-2,4-dimetyl-7,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xclohexyl)-9-(furan-3-yl)-2,4-dimetyl-7,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-2-(trans-4-aminoxclohexyl)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-yl)metyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-dimetyl-7,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-đimetyl-2-(trans-4-(metylamino)xyclohexyl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on; và,

(S)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

Các ví dụ được ưu khác về hợp chất có Công thức 1b theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất dưới đây:

6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(thiophen-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(pyridin-4-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(5-metylfuran-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(5-metylthiophen-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(pyrimidin-5-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(1-metyl-1H-pyrol-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-

(đimetylaminocyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(thiophen-3-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylaminocyclohexyl)-9-(1H-imidazol-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

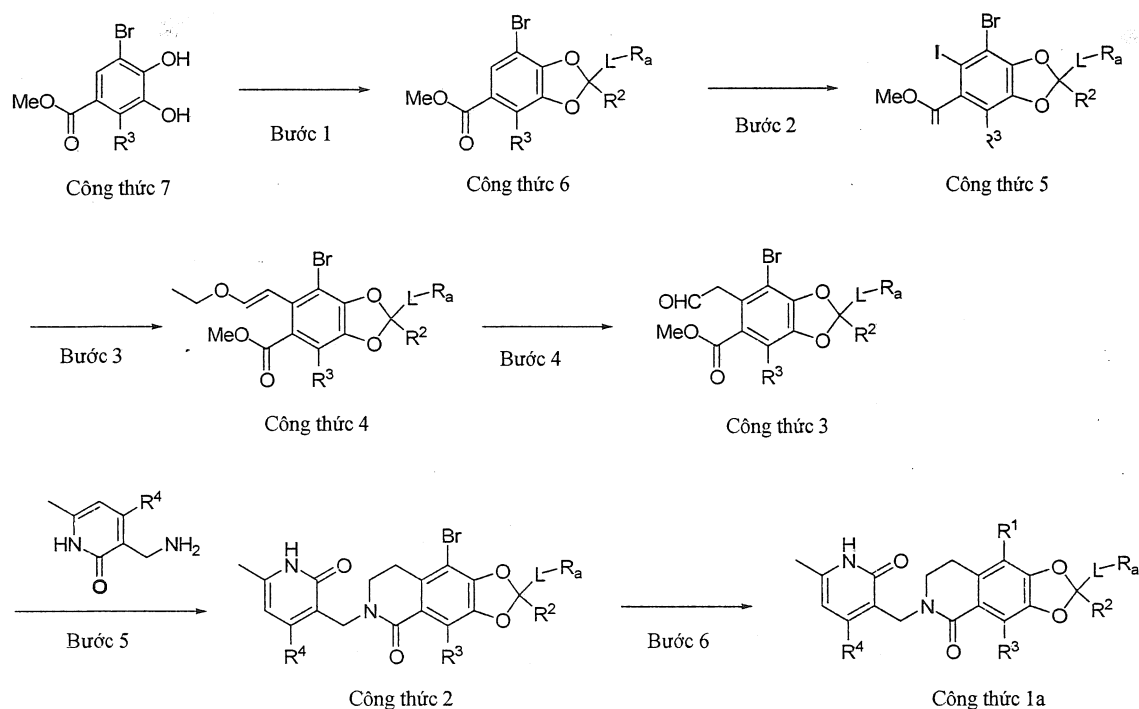
6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylaminocyclohexyl)-9-(furan-3-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

2-(trans-4-aminocyclohexyl)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on; và,

6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-đimetyl-2-(trans-4-(metylaminocyclohexyl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

Theo sáng chế, mặc dù không có một giới hạn cụ thể nào đối với phương pháp điều chế hợp chất có Công thức 1a, song hợp chất này có thể được tổng hợp, ví dụ, bằng cách sử dụng phương pháp điều chế được biểu thị bằng Sơ đồ phản ứng 1 hoặc Sơ đồ phản ứng 2 dưới đây:

Sơ đồ phản ứng 1

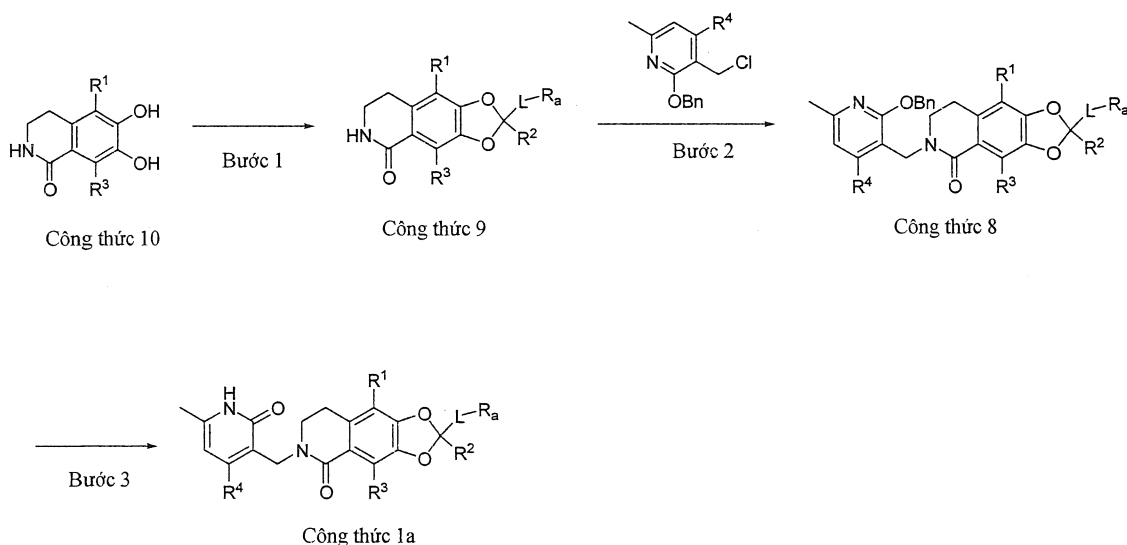


Trong Sơ đồ phản ứng 1 nêu trên, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và R_a là như được xác định trong Công thức 1a.

Trong Sơ đồ phản ứng 1, phản ứng xeton hoá ở bước 1 có thể được thực hiện dưới các điều kiện được đưa ra trong ấn phẩm sau (Ming Li et. al., J. Org. Chem. 2008, 73, 8658-8660). Đây là một quy trình trong đó hợp chất có công thức 7 được khuấy trong 1 tới 24 giờ dưới nhiệt trong môi trường enzym trợ bằng cách sử dụng chất dẫn xuất axetylen dư hoặc tương đương và 0,01 tới 0,03 phần đương lượng chất xúc tác Ru để thu được hợp chất của phương trình hoá học 6. Phản ứng iot hoá của Bước 2 là quá trình trong đó iot và bạc trifloroaxetat dư hoặc tương đương được khuấy trong 1 tới 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong dung môi trợ phản ứng để thu được hợp chất có công thức 5. Phản ứng Suzuki-Miyaura của Bước 3 là quá trình trong đó (E)-2-(2-etoxyvinyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-di-oxaboran dư hoặc tương đương và 0,01 tới 0,3 đương lượng chất xúc tác Pd được khuấy trong 1 tới 24 giờ dưới nhiệt để thu được hợp chất có công thức 4. Phản ứng khử của Bước 4 là quá trình khuấy 0,5 tới 24 giờ trong dung môi phản ứng trợ và với sự có mặt của axit cùng với việc làm lạnh để thu được hợp chất có công thức 3. Phản ứng tạo vòng của Bước 5 là quá trình trong đó amino alkyl và

borohydrua dư hoặc tương đương trong dung môi phản ứng trơ được khuấy trong 1 tới 72 giờ ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất có công thức 2. Phản ứng Suzuki-Miyaura của Bước 6 là quá trình trong đó axit boronic hoặc pinacol este của axit dư hoặc tương đương và 0,01 to 0,3 đương lượng chất xúc tác Pd được khuấy trong 1 tới 24 giờ dưới nhiệt độ để thu được hợp chất có Công thức 1a.

Sơ đồ phản ứng 2

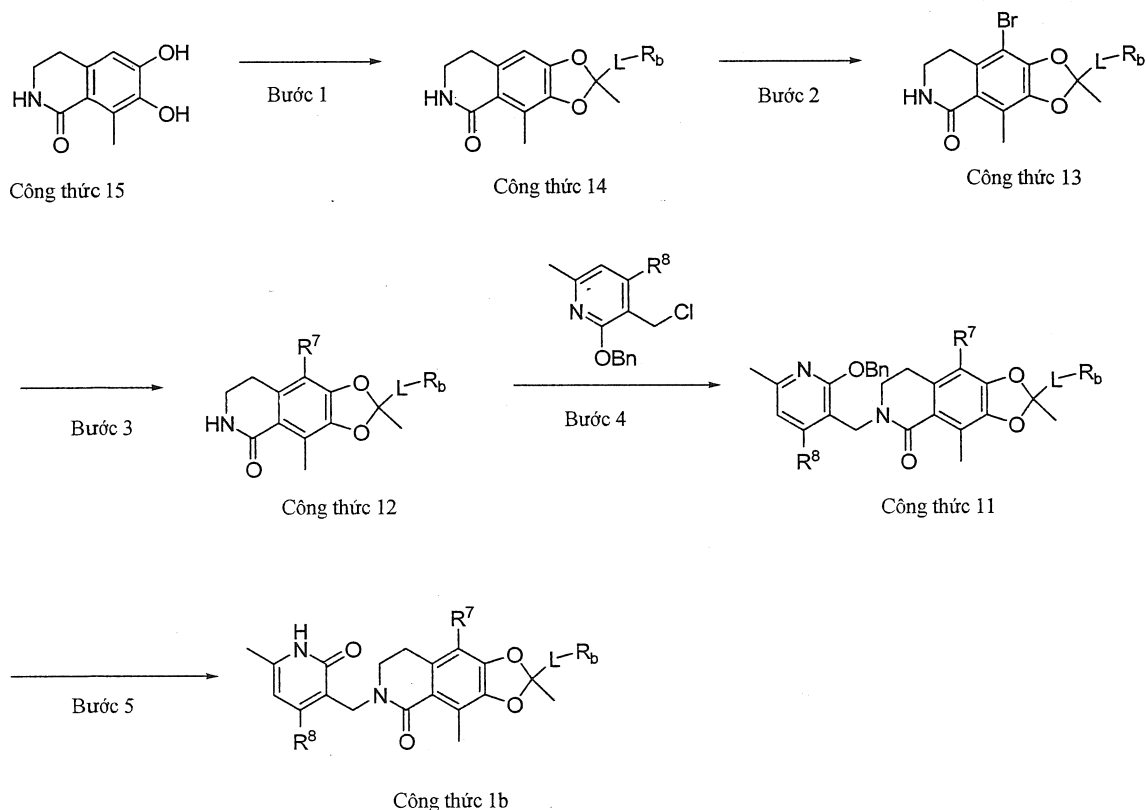


Trong Sơ đồ phản ứng 2, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và R_a là như được xác định trong Công thức 1a.

Trong Sơ đồ phản ứng 2, Bước 1 là quá trình trong đó hợp chất có công thức 9 được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp giống như ở Bước 1 của Sơ đồ phản ứng 2. Phản ứng ngưng tụ của Bước 2 là quá trình trong đó alkyl halogenua với lượng dư hoặc tương đương và muối như kali t-butoxit trong dung môi trơ phản ứng được khuấy với sự làm lạnh trong 1 tới 24 giờ để thu được hợp chất có công thức 8. Phản ứng khử nhóm bảo vệ của Bước 3 là quá trình trong đó hợp chất có công thức 8, bao gồm nhóm benzyl, được khuấy cùng với chất xúc tác Pd trong dung môi phản ứng trơ trong môi trường khí hydro trong 0,5 tới 24 giờ để thu được hợp chất có Công thức 1a.

Ngoài ra, cho dù phương pháp điều chế hợp chất có Công thức 1b không bị giới hạn cụ thể theo sáng chế, song hợp chất này có thể, ví dụ, được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp điều chế theo Sơ đồ phản ứng 3:

Sơ đồ phản ứng 3



Trong Sơ đồ phản ứng 3, R^7 , R^8 , và R_b là như được xác định trong Công thức 1b.

Trong Sơ đồ phản ứng 3, Bước 1 là quá trình trong đó hợp chất có Công thức 14 được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp giống như ở Bước 1 của Sơ đồ phản ứng 1. Phản ứng brom hoá của Bước 2 là quá trình trong đó, trong dung môi phản ứng trơ, N-bromosuccinimide tương đương hoặc dư được khuấy trong 1 tới 24 giờ dưới nhiệt độ thu được hợp chất có Công thức 13. Phản ứng Suzuki-Miyaura của Bước 3 là quá trình trong đó axit boronic hoặc pinacol este của axit dư hoặc tương đương và 0,01 to 0,3 đương lượng chất xúc tác Pd được khuấy trong 1 tới 24 giờ dưới nhiệt độ thu được hợp chất có Công thức 12. Phản ứng ngưng tụ của Bước 4 là quá trình trong đó alkyl halogenua dư hoặc tương đương và muối như kali t-butoxit trong dung môi trơ phản ứng được khuấy với sự làm lạnh trong 1 tới 24 giờ để thu được hợp chất có Công thức 11. Phản ứng khử nhóm bảo vệ của Bước 5 là quá trình trong đó hợp chất có công thức 11, bao gồm

nhóm benzyl, được khuấy cùng với chất xúc tác Pd trong dung môi phản ứng tro trong môi trường khí hydro trong 0,5 tới 24 giờ để thu được hợp chất có Công thức 1b.

Các hợp chất theo sáng chế có thể còn ở dạng muối được dụng. Không có một giới hạn cụ thể nào đối với muối được dụng như vậy, miễn là chúng là các axit tạo ra các muối cộng axit không độc chứa các anion được dụng. Các ví dụ về các muối cộng axit được tạo ra bởi các axit vô cơ như axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, axit hydrobromic, và axit hydroiodic; các axit cacbon hữu cơ như axit tartaric, axit formic, axit xitric, axit axetic, axit trichloroaxetic, axit trifloroaxetic, axit gluconic, axit benzoic, axit lactic, axit fumaric và axit maleic; và, các axit sulfonic như axit metan sulfonic, axit benzen sulfonic, axit p-toluen sulfonic, và axit naphtalen sulfonic.

Trong khi đó, các hợp chất theo sáng chế có Công thức 1a hoặc Công thức 1b có thể có các tâm không đối xứng, do vậy có thể tồn tại dưới dạng các chất đồng phân đối ảnh khác nhau. Cụ thể, các hợp chất có Công thức 1a hoặc Công thức 1b có thể tồn tại dưới dạng tất cả các chất đồng phân quang học và các chất đồng phân đối ảnh R hoặc S, các hỗn hợp triệt quang, các hỗn hợp chất đồng phân lập thể, hoặc các chất đồng phân lập thể riêng rẽ, và tất cả các chất đồng phân như vậy và các hỗn hợp của chúng đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, sáng chế bao gồm việc sử dụng hỗn hợp triệt quang, một hoặc nhiều dạng đồng phân đối ảnh hoặc các hỗn hợp của chúng, và có thể bao gồm các phương pháp phân lập hoặc các quy trình điều chế các chất đồng phân đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Ngoài ra, các dạng solvat và hydrat có Công thức 1a và Công thức 1b cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Một ví dụ khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm được chứa hợp chất được chọn trong số các hợp chất có Công thức 1a hoặc Công thức 1b và muối được dụng của nó trong liều dùng có hiệu quả trị liệu.

Hợp chất có Công thức 1a hoặc Công thức 1b có trong chế phẩm được theo sáng chế ức chế hoạt tính của EZH1 và/hoặc EZH2, và do đó chế phẩm được theo

sáng chế hữu ích trong việc phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh khác nhau có liên quan tới chúng.

Theo một ví dụ khác của sáng chế, chế phẩm được là chế phẩm được để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư hoặc khối u mà có thể điều trị được bởi việc ức chế hoạt tính của enzym EZH1 và/hoặc EZH2.

Theo một ví dụ khác nữa của sáng chế, dược phẩm chứa chế phẩm được được đề xuất.

Dược phẩm theo sáng chế có thể ở dưới các dạng khác nhau để dùng qua đường miệng như thuốc viên, viên nén, bột, viên nang, sirô hoặc nhũ tương, hoặc có thể ở dạng dùng ngoài đường miệng như thuốc tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da. Tốt hơn là, nó có thể ở dạng để dùng qua đường miệng.

Ngoài ra, chế phẩm được có thể được bào chế theo các phương pháp thông thường, bao gồm việc bổ sung ngoài hoạt chất, các chất phụ gia không độc và được dụng thông thường, cụ thể ít nhất một chất được chọn từ một nhóm bao gồm chất mang, chất gia cường và tá dược

Các tá dược có thể được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất tạo ngọt, chất kết dính, chất hòa tan, chất làm tan, chất làm ướt, chất nhũ hóa, chất đặng trương, chất hấp phụ, chất phân hủy, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất bôi trơn, chất độn và chất thơm. Ví dụ, trong số các tá dược, lactoza, dextroza, sucroza, mannitol, sorbitol, xenluloza, glyxin, silic oxit, magie nhôm silicat, tinh bột, gelatin, nhựa tragacan, axit alginic, natri alginat, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, nước, etanol, polyetylen glycol, polyvinyl pyrrolidon, natri clorua, canxi clorua, tinh dầu cam, tinh dầu dâu tây và vani, v.v. có thể được sử dụng.

Trong trường hợp dược phẩm theo sáng chế ở dạng để dùng qua đường miệng, các ví dụ không nhằm giới hạn về các chất mang có thể được sử dụng bao gồm xenluloza, canxi silicat, tinh bột ngô, lactoza, sucroza, dextroza, canxi photphat, axit stearic, magie stearat, canxi stearat, gelatin và bột talc.

Trong trường hợp dược phẩm theo sáng chế ở dạng để dùng tiêm truyền, các ví dụ không nhằm giới hạn về chất mang có thể bao gồm nước, dung dịch

nước muối, dung dịch nước glucoza, dung dịch nước đường tương tự, rượu, glycol, ete, dầu, axit béo, este axit béo, và glyxerit.

Để sử dụng hợp chất theo sáng chế làm thuốc, thuốc được bào chế dưới dạng dược phẩm, ngoài hoạt chất để dùng qua đường miệng hoặc dùng ngoài đường miệng, còn chứa các chất mang vô cơ hoặc hữu cơ trợ phù hợp được dùng, ví dụ nước, gelatin, gôm Arabic, lactoza, tinh bột, dầu thực vật và polyalkylen glycol, v.v .. Dược phẩm này có thể được bào chế ở thể rắn, ví dụ, dưới dạng viên nén, viên nén bao đường, thuốc đạn hoặc viên nang, hoặc ở dạng lỏng, ví dụ, dưới dạng chất lỏng, huyền phù, hoặc nhũ tương. Hơn nữa, chúng có thể chứa, tùy chọn, các chất bổ trợ, ví dụ, chất bảo quản, chất ổn định, chất làm ướt, chất tạo nhũ, muối sinh lý hoặc chất đệm.

Đặc biệt, để dùng qua đường miệng, chất lỏng hoặc hỗn dịch tiêm được ưu tiên sử dụng.

Các chất bổ trợ chất hoạt động bề mặt, ví dụ, muối mật, phospholipit động vật hoặc thực vật, hỗn hợp của chúng, liposom và các thành phần của chúng có thể được sử dụng như một hệ chất mang.

Để dùng qua đường miệng, viên nén, viên nén bao đường hoặc viên nang chứa bột talc và/hoặc hydrocacbon hoặc chất kết dính, ví dụ lactoza hoặc tinh bột ngô hoặc khoai tây là phù hợp. Hơn nữa, liều dùng cũng có thể được sử dụng ở dạng lỏng, ví dụ, ở dạng nước ép trái cây có bổ sung chất làm ngọt.

Tốt hơn, nếu liều dùng cho người của hợp chất có Công thức 1a hoặc Công thức 1b theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,1mg/ngày đến 2000mg/ngày cho bệnh nhân là người trưởng thành có cân nặng 70kg. Hợp chất theo sáng chế có thể được cho dùng thuốc một lần mỗi ngày hoặc được chia nhỏ nhiều liều. Với điều kiện, liều dùng này có thể thay đổi tùy thuộc vào sức khỏe, tuổi tác, cân nặng, giới tính, dạng liều dùng và tình trạng bệnh của bệnh nhân, và do đó phạm vi của sáng chế không chỉ giới hạn ở liều dùng nêu trên.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất được chọn trong số chất dẫn xuất dihydroisoquinolinon hợp chất có Công thức 1a hoặc Công thức 1b và muối được dùng, chất đồng phân đối ảnh, hydrat và solvat của nó để

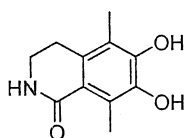
điều trị ung thư hoặc khối u.

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn dựa vào các ví dụ và các phương án theo sáng chế. Chúng chỉ nhằm mục đích minh họa các phương án của sáng chế, và phạm vi của sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ này.

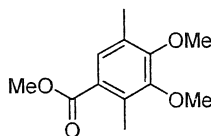
Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ tổng hợp hợp chất trung gian

Hợp chất trung gian 1: 6,7-đihydroxy-5,8-đimetyl-3,4-đihydroisoquinolin-1(2H)-on

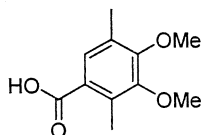


Bước 1. Điều chế methyl 3,4-đimethoxy-2,5-đimetylbenzoat



Methyl 3,4-đihydroxy-2,5-đimetylbenzoat (1,97g, 10,0mmol), kali cacbonat (6,94g, 50,2mmol) và iodiometan (1,88mL, 30,1mmol) lần lượt được bổ sung vào axeton (20mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được chiết. Lớp hữu cơ đã chiết được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, sau đó chưng cất trong chân không. Sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

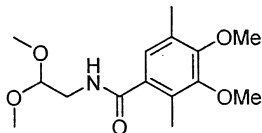
Bước 2. Điều chế axit 3,4-đimethoxy-2,5-đimetylbenzoic



Methyl 3,4-đimethoxy-2,5-đimetylbenzoat (2,25g, 10,4mmol) đã được tổng hợp trong Bước 1 ở trên và natri hydroxit (1,2g, 30,1mmol) được bổ sung vào hỗn hợp metanol/nước (1/1, 50mL), và dung dịch phản ứng được hồi lưu trong 12 giờ ở 100°C. Dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, sau đó dung dịch axit

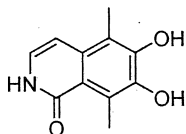
clohydric 6,0N được sử dụng để axit hoá tới độ pH khoảng 1. Chất rắn đã tạo ra được khuấy lạnh trong 1 giờ và sau đó được thu gom, được rửa bằng nước và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,06g).

Bước 3. Điều chế N-(2,2-đimetoxyetyl)-3,4-đimetoxy-2,5-đimetylbenzamid



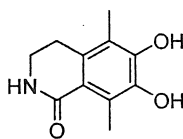
Axit 3,4-đimetoxy-2,5-đimetylbenzoic (2,06g, 9,8mmol) đã được tổng hợp trong Bước 2 ở trên được bổ sung vào N,N-đimetylformamid (20mL), sau đó 1-hydroxybenzotriazol (1,72g, 12,7mmol), 1-etyl-3-(3-đimetylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua (2,44g, 12,7mmol) và triethylamin (1,78mL, 12,7mmol) lần lượt được bổ sung vào trước khi khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp gồm aminoaxetalđehyt đimetyl axetal (1,38mL, 12,7mmol) và triethylamin (1,78mL, 12,7mmol) được bổ sung từng giọt trong khoảng 5 phút, và hỗn hợp này được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm phản ứng được pha loãng bằng diclorometan và nước, và lớp hữu cơ được chiết. Lớp hữu cơ đã chiết được rửa bằng nước và nước muối và được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, sau đó được chưng cất trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục, nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4. Điều chế 6,7-đihydroxy-5,8-đimetylisoquinolin-1-(2H)-on



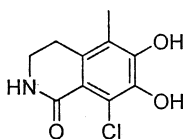
N-(2,2-đimetoxyetyl)-3,4-đimetoxy-2,5-đimetylbenzamid (2,9g, 9,8mmol) đã được tổng hợp trong Bước 3 ở trên được bổ sung vào axit sulfuric đặc (15mL), và dung dịch phản ứng được khuấy trong 24 giờ ở 60°C. Dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng trước khi được rót vào nước đá và được khuấy trong 30 phút. Chất rắn đã tạo ra được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước dư và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục, nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 5. Điều chế 6,7-đihydroxy-5,8-đimetyl-3,4-đihydroisoquinolin-1-(2H)-on

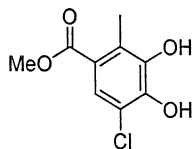


6,7-đihydroxy-5,8-đimetylisoinquinolin-1-(2H)-on (1,8g, 8,8mmol) đã được tổng hợp trong Bước 4 ở trên và 10% paladi/cacbon (885mg) được bổ sung vào hỗn hợp metanol/etanol (1/1, 36mL), và bóng khí hydro được lắp. Dung dịch phản ứng được gia nhiệt tới 60°C, được khuấy trong 48 giờ, sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, được lọc qua xelit, và được chưng cất chân không. Điclorometan được bổ sung vào phần cặn và được khuấy. Chất rắn đã tạo ra được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng điclorometan trước khi được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (776mg).

Hợp chất trung gian 2: 8-clo-6,7-đihydroxy-5-metyl-3,4-đihydroisoinquinolin-1(2H)-on

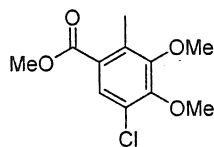


Bước 1. Điều chế metyl 5-clo-3,4-đihydroxy-2-metylbenzoat



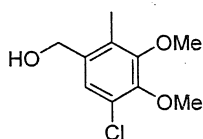
Metyl 3,4-đihydroxy-2-metylbenzoat (2,0g, 11,0mmol) được hoà tan trong etylaxetat (44mL), và N-clorosuxinimit (2,2g, 16,5mmol) được bổ sung vào. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó p-anisol (1,2mL, 11,0mmol) được bổ sung vào. Sau 15 phút khuấy bổ sung, sản phẩm phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được chiết. Lớp hữu cơ đã thu được được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat và được chưng cất chân không. Điclorometan (5mL) được bổ sung vào phần cặn và được khuấy trong 30 phút. Chất rắn đã tạo ra được thu gom bằng cách lọc, sau đó được rửa bằng điclorometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,1g).

Bước 2. Điều chế metyl 5-clo-3,4-đimetoxy-2-metylbenzoat



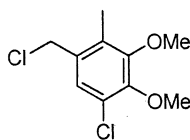
Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra (2,6g) bằng cách thực hiện phản ứng như ở Bước 2 của Hợp chất trung gian 1, chỉ khác là thay cho methyl 3,4-dihydroxy-2,5-dimethylbenzoat, methyl 5-clo-3,4-dihydroxy-2-methylbenzoat đã được điều chế ở Bước 1 ở trên (2,3g, 10,6mmol) được sử dụng.

Bước 3. Điều chế (5-clo-3,4-dimethoxy-2-methylphenyl)metanol



Methyl 5-clo-3,4-dimethoxy-2-methylbenzoat (2,6g, 10,63mmol) đã được tổng hợp trong Bước 2 ở trên được hoà tan trong tetrahydrofuran (26mL) và được thay thế khí argon, sau đó được làm lạnh xuống 0°C. Lithi nhôm hydrua (403mg, 10,63mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, sau đó nước dư và dung dịch natri hydroxit 15% (2,5mL) được bổ sung từng giọt vào. Sau hai giờ khuấy bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, việc lọc qua xelit được thực hiện. Phần cặn được chiết bằng etyl axetat, được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được chưng cất chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,3g), nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

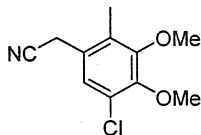
Bước 4. Điều chế 1-clo-5-(clorometyl)-2,3-dimethoxy-4-methylbenzen



(5-clo-3,4-dimethoxy-2-methylphenyl)metanol (2,1g, 9,69mmol) đã được tổng hợp trong Bước 3 ở trên được hoà tan trong etyl axetat (50mL), sau đó được làm lạnh xuống 0°C. Thionyl clorua (1,1mL, 14,53mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch phản ứng, được khuấy trong 1 giờ ở 0°C. Nước dư được bổ sung từng giọt vào sản phẩm phản ứng, sau đó việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã thu được được làm khô bằng cách sử dụng natri

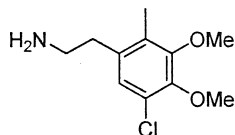
sulfat khan, sau đó được chưng cất chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,3g), nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 5. Điều chế 2-(5-clo-3,4-đimethoxy-2-metylphenyl)axetonitril



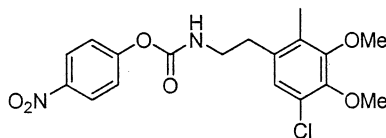
1-clo-5-(clorometyl)-2,3-đimethoxy-4-metylbenzen (2,3g, 9,78mmol) đã được tổng hợp trong Bước 4 ở trên được hoà tan trong dimetylsulfoxit (23mL), sau đó natri xyanua (576mg, 11,74mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy dung dịch phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, nước dư được bổ sung từng giọt vào sản phẩm phản ứng mà sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã thu được được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, sau đó được chưng cất chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,2g), nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 6. Điều chế 2-(5-clo-3,4-đimethoxy-2-metylphenyl)etan-1-amin



2-(5-clo-3,4-đimethoxy-2-metylphenyl)axetonitril (2,2g, 9,75mmol) đã được tổng hợp trong Bước 5 ở trên và niken Raney dư được hòa tan trong etyl axetat (45mL), và bóng khí hydro được lắp. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, được lọc qua xelit và được chưng cất chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,0g), nó được sử dụng mà không cần lọc thêm.

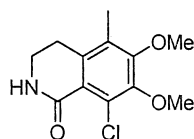
Bước 7. Điều chế 4-nitrophenyl(5-clo-3,4-đimethoxy-2-metylphenetyl)carbamát



2-(5-clo-3,4-đimethoxy-2-metylphenyl)etan-1-amin đã được tổng hợp trong Bước 6 ở trên (2,0g, 8,71mmol) và natri cacbonat (2,77g, 26,12mmol) được hòa tan trong 1,2-đicloroetan (40mL), và 4-nitrophenylcloroformat (2,63g, 13,06mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy dung dịch phản ứng trong 18 giờ ở nhiệt độ

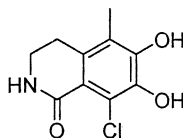
trong phòng, nước dư được bổ sung từng giọt vào sản phẩm phản ứng mà sau đó được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ đã thu được được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, sau đó được chưng cất chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký trên cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,0g).

Bước 8. Điều chế 8-clo-6,7-đimetoxy-5-metyl-3,4-đihydroisoquinolin-1-(2H)-on



4-nitrophenyl(5-clo-3,4-đimetoxy-2-metylphenetyl)carbamat (3,0g, 7,60mmol) đã được tổng hợp trong Bước 7 ở trên được hoà tan trong 1,2-đicloroetan (50mL), sau đó được làm lạnh xuống 0°C. Axit triflic (7,3mL, 81,1mmol) được bổ sung từng giọt chậm vào dung dịch phản ứng, sau đó được khuấy trong 2 giờ ở 70°C. Sau khi làm lạnh sản phẩm phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, nó được bổ sung từng giọt chậm vào nước dư đá, sau đó được khuấy trong 1 giờ cho tới khi toàn bộ đá tan hết. Lớp hữu cơ đã thu được bằng cách chiết bằng diclorometan được trung hòa bằng cách sử dụng dung dịch nước natri hydroxit 2N. Lớp hữu cơ được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat, và được chưng cất chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký trên cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,6g).

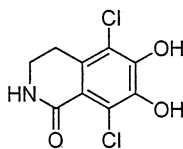
Bước 9. Điều chế 8-clo-6,7-đihydroxy-5-metyl-3,4-đihydroisoquinolin-1(2H)-on



8-clo-6,7-đimetoxy-5-metyl-3,4-đihydroisoquinolin-1-(2H)-on (1,6g, 6,14mmol) đã được tổng hợp trong Bước 8 ở trên được bổ sung vào diclorometan (20mL) trong môi trường khí nitơ, và dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống 0°C. Tribromo bo (1,3mL, 13,51mmol) được bổ sung vào, sau đó được từ từ đưa lên nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 12 giờ. Nước đá được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất rắn đã tạo ra được khuấy trong 1 giờ và được thu

gom thông qua việc lọc, sau đó được rửa bằng nước dư và điclorometan và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,2g).

Hợp chất trung gian 3: 5,8-điclo-6,7-đihydroxy-3,4-đihydroisoquinolin-1(2H)-on

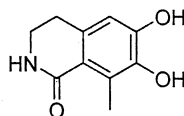


Axit 3,4-đihydrobenzoic (10,0g, 64,88mmol) được bổ sung vào axit axetic (44mL), và sau đó sulfuryl clorua (12,6mL, 155,72mmol) được bổ sung vào.

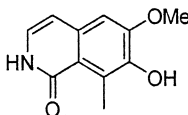
Dung dịch phản ứng được gia nhiệt tới 50°C và được khuấy trong 14 giờ. Dung dịch phản ứng được đưa tới 0°C, và chất rắn đã tạo ra được lọc, và được tái kết tinh bằng cách sử dụng dung môi etyl axetat/hexan để thu được axit 2,5-điclo-3,4-đihydrobenzoic (4,2g).

Hợp chất nêu ở đề mục (55mg) được tạo ra bằng cách lặp lại tới Bước 9 của Hợp chất trung gian 2, chỉ khác là ở Bước 2 của Hợp chất trung gian 2, axit 2,5-điclo-3,4-đihydrobenzoic (4,2g, 18,92mmol) đã được tổng hợp ở trên được sử dụng thay cho methyl 3,4-đihydroxy-2-methylbenzoat.

Hợp chất trung gian 4: 6,7-đihydroxy-8-metyl-3,4-đihydroisoquinolin-1(2H)-on

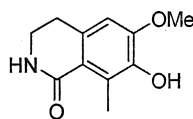


Bước 1. Điều chế 7-hydroxy-6-metoxi-8-metylisquinolin-1(2H)-on



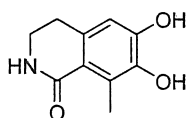
Hợp chất nêu ở đề mục (5,7g) được tạo ra bằng cách lặp lại tới Bước 4 của Hợp chất trung gian 1, chỉ khác là ở Bước 1 của Hợp chất trung gian 1, methyl 3,4-đihydroxy-2-methylbenzoat được sử dụng thay cho methyl 3,4-đihydroxy-2,5-dimethylbenzoat.

Bước 2. Điều chế 7-hydroxy-6-metoxi-8-metyl-3,4-đihydroisoquinolin-1(2H)-on



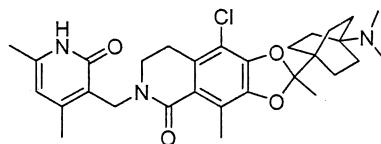
Hợp chất nêu ở đề mục (3,39g) được tạo ra bằng cách lặp lại quy trình của Hợp chất trung gian 1, chỉ khác là ở Bước 5 của Hợp chất trung gian 1, 7-hydroxy-6-methoxy-8-methylisoquinolin-1(2H)-on đã được tổng hợp trong Bước 1 ở trên được sử dụng thay cho 6,7-đihydroxy-5,8-đimethylisoquinolin-1(2H)-on.

Bước 3. Điều chế 6,7-đihydroxy-8-metyl-3,4-đihydroisoquinolin-1(2H)-on

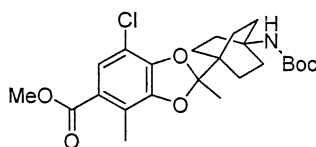


7-hydroxy-6-methoxy-8-metyl-3,4-đihydroisoquinolin-1(2H)-on (100mg, 0,482mmol) đã được tổng hợp trong Bước 2 ở trên được bổ sung vào điclorometan (2mL) trong môi trường khí nitơ, và dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống 0°C. Tribromo bo (1mL, 0,96mmol, dung dịch điclorometan 1M) được bổ sung vào đó, sau đó được đưa chậm lên nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Nước đá được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất rắn đã tạo ra được khuấy trong 1 giờ và được thu gom bằng cách lọc. Hợp chất nêu ở đề mục (53mg) được tạo ra bằng cách rửa bằng nước dư và điclorometan, sau đó làm khô.

Ví dụ tổng hợp 1: 9-clo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 1)

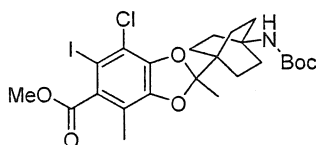


Bước 1. Điều chế methyl 2-(4-((t-butoxycarbonyl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-7-clo-2,4-đimetylbenzo[d][1,3]đioxol-5-carboxylat



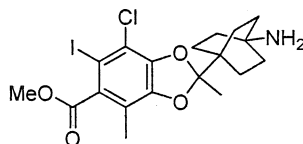
Metyl 5-clo-3,4-đihydroxy-2-metylbenzonat (1,5g, 6,92mmol), t-butyl (4-etylnylbixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbammat (2,07g, 8,31mmol), $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ (111mg, 0,173mmol) và Bippyphos (263mg, 0,519mmol) được bổ sung vào toluen (37,5mL) và được thay thế khí nitơ, sau đó hỗn hợp này được hồi lưu trong 12 giờ ở 120°C. Dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó được cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký trên cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,0g).

Bước 2. Điều chế etyl 2-(4-((t-butoxycarbonyl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-7-clo-6-iodo-2,4-đimetylbenzo[d][1,3]đioxol-5-carboxylat



Metyl 2-(4-((t-butoxycarbonyl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-7-clo-2,4-đimetylbenzo[d][1,3]đioxol-5-carboxylat (1,85g, 3,97mmol) đã được tổng hợp trong Bước 1 ở trên được bổ sung vào clorofom (18,5mL). Iot (2,02g, 7,97mmol) và bạc triflo axetat (1,75g, 3,97mmol) được bổ sung vào, và được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri thiosulfat và diclorometan, sau đó lớp hữu cơ được chiết. Lớp hữu cơ đã chiết được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, và được chưng cất chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký trên cột silicagel cơ bản để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,7g).

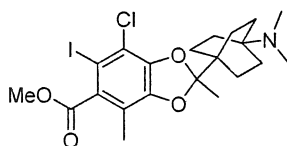
Bước 3. Điều chế metyl (2-(4-aminobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-7-clo-6-iodo-2,4-đimetylbenzo[d][1,3]đioxol-5-carboxylat



Etyl 2-(4-((t-butoxycarbonyl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-7-clo-6-iodo-2,4-đimetylbenzo[d][1,3]đioxol-5-carboxylat (1,7g, 2,9mmol) đã được tổng hợp trong Bước 2 ở trên và axit trifloroaxetic (3,4mL) lần lượt được bổ sung vào diclorometan (17mL), sau đó dung dịch phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt

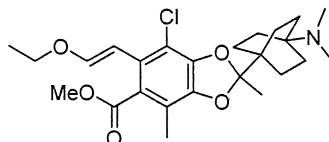
độ trong phòng. Sau khi phản ứng kết thúc, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung để trung hòa, và việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng điclorometan. Lớp hữu cơ đã chiết được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan. Lớp hữu cơ đã làm khô được cô đặc trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký trên cột silicagel cơ bản để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,1g).

Bước 4. Điều chế metyl 7-clo-2-(4-(đimetylaminobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-6-iodo-2,4-đimetylbenzo[d][1,3]đioxol-5-carboxylat



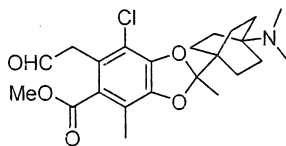
Metyl (2-(4-aminobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-7-clo-6-iodo-2,4-đimetylbenzo[d][1,3]đioxol-5-carboxylat (1,1g, 2,2mmol) đã được tổng hợp trong Bước 3 ở trên và dung dịch nước formaldehyt 37% (0,68mL, 8,9mmol) được bổ sung lần lượt vào metanol (22mL) ở 5°C, sau đó được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi bổ sung natri triaxetoxyborohyđrua (2,84g, 13mmol) và khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng, dung dịch nước canxi cacbonat bão hòa được sử dụng để trung hòa, và việc chiết được thực hiện bằng điclorometan. Lớp hữu cơ đã chiết được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, sau đó được chưng cất chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký trên cột silicagel cơ bản để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1g).

Bước 5. Điều chế metyl (E)-7-clo-2-(4-(đimetylaminobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-6-(2-etoxyvinyl)-2,4-đimetylbenzo[d][1,3]đioxol-5-carboxylat

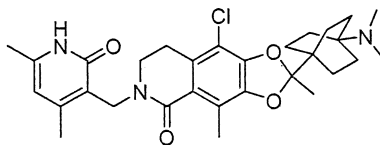


Metyl 7-clo-2-(4-(đimetylaminobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-6-iodo-2,4-đimetylbenzo[d][1,3]đioxol-5-carboxylat (1g, 1,9mmol) đã được tổng hợp trong Bước 4] nêu trên, (E)-2-(2-etoxyvinyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan

(0,572g, 2,9mmol), Tris(đibenzylidínaxeton)đipaladi(0) (0,176g, 0,19mmol), triphenylphosphin (50mg, 0,19mmol) và xezi cacbonat (1,25g, 3,8mmol) được bổ sung vào đimetoxy etan (10mL). Hỗn hợp này được thay thế khí nitơ, sau đó được khuấy hồi lưu trong 5 giờ ở 84°C. Sau khi kết thúc phản ứng, việc lọc được thực hiện bằng cách sử dụng cát silic oxit, được tiếp sau bởi việc rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, sau đó được cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký trên cột silicagel cơ bản để thu được hợp chất nêu ở đề mục (900mg).
 Bước 6. Điều chế methyl 7-clo-2-(4-(đimetylaminobicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-6(2-oxoetyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylat

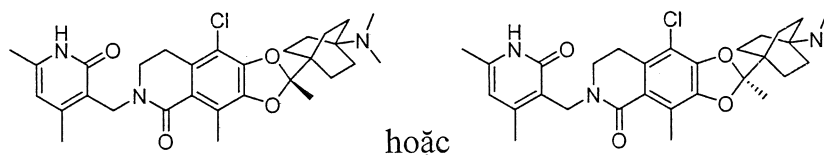


Methyl (E)-7-clo-2-(4-(đimetylaminobicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-6-(2-etoxyvinyl)-2,4-đimetylbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylat (300mg, 0,65mmol) đã được tổng hợp trong Bước 5 ở trên được bổ sung vào điclorometan (3mL). Axít trifloroaxetic (0,12mL, 1,6mmol) được bổ sung vào ở 5°C, được tiếp sau bởi việc khuấy trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, việc trung hòa được thực hiện bằng cách sử dụng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng điclorometan. Lớp hữu cơ đã chiết được rửa bằng cách sử dụng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ đã rửa được làm khô bằng cách sử dụng magie sulfat khan, sau đó được cô đặc trong chân không. Phần cặn (280mg) được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.
 Bước 7. Điều chế 9-clo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetylaminobicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on



Metyl 7-clo-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-6(2-oxoetyl)benzo[d][1,3]đioxol-5-carboxylat (280mg, 0,65mmol) đã được tổng hợp trong Bước 6 ở trên và 3-(aminometyl)-4,6-đimetylpyridin-2(1H)-on (118mg, 0,78mmol) được bổ sung vào metanol (3mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng kết thúc, natri borohyđrua (98mg, 2,6mmol) được bổ sung vào, được tiếp sau bởi việc khuấy 30 phút. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được đưa tới nhiệt độ trong phòng, được tiếp sau bởi việc khuấy trong 68 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung để trung hòa, và việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng điclorometan. Lớp hữu cơ đã chiết được làm khô bằng cách sử dụng magie sulfat khan, sau đó được cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký trên cột silicagel cơ bản để thu được hợp chất nêu ở đề mục (150mg).

Ví dụ tổng hợp 2: các chất đồng phân 9-clo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on A và B (Hợp chất 2 và Hợp chất 3)



9-clo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 1) đã được tổng hợp trong Ví dụ tổng hợp 1 được phân tách thành các chất đồng phân trong các điều kiện dưới đây. Hóa học lập thể tuyệt đối của các chất đồng phân tương ứng không được xác định.

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250mm

Nhiệt độ: 35°C

Lưu lượng: 1,8mL/phút

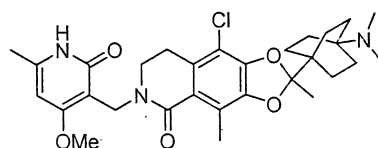
Bước sóng: 270nm

Dung môi rửa giải: etanol:n-hexan:diethylamin = 800:200:0,2 (% thể tích/thể tích)

Pic thứ nhất: 21 phút - Chất đồng phân A (>99,0%ee) (Hợp chất 2)

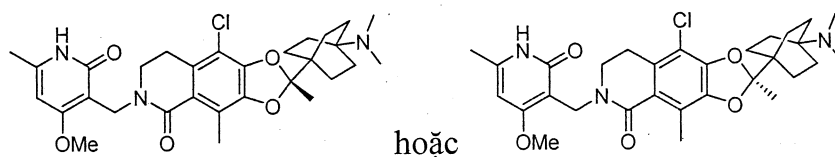
Pic thứ hai: 27 phút - Chất đồng phân B (>99,0%ee) (Hợp chất 3)

Ví dụ tổng hợp 3: 9-clo-2-(4-(đimetylaminobicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-6-((4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 4)



Hợp chất nêu ở đề mục (98mg) được tạo ra bằng cách thực hiện các phản ứng giống như Ví dụ tổng hợp 1, chỉ khác là ở Bước 7 của Ví dụ tổng hợp 1, thay cho 3-(aminometyl)-4,6-đimetylpyridin-2(1H)-on, 3-(aminometyl)-4-metoxi-6-metylpyridin-2(1H)-on được sử dụng.

Ví dụ tổng hợp 4: các chất đồng phân 9-clo-2-(4-(đimetylaminobicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-6-((4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on A và B (Hợp chất 5, Hợp chất 6)



9-clo-2-(4-(đimetylaminobicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-6-((4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp trong Ví dụ tổng hợp 3 được phân tách thành các chất đồng phân trong các điều kiện dưới đây. Hóa học lập thể tuyệt đối của các chất đồng phân tương ứng không được xác định.

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250mm

Nhiệt độ: 35°C

Lưu lượng: 2,2mL/phút

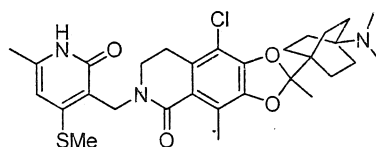
Bước sóng: 270nm

Dung môi rửa giải: etanol:n-hexan:diethylamin = 990:10:1 (% thể tích/thể tích)

Pic thứ nhất: 50 phút - Chất đồng phân A (>99,0%ee) (Hợp chất 5)

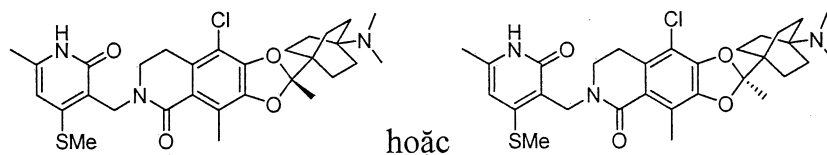
Pic thứ hai: 61 phút – Chất đồng phân B (>99,0%ee) (Hợp chất 6)

Ví dụ tổng hợp 5: 9-clo-2-(4-(đimethylamino)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-6-((6-metyl-4-(metylthio)-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-7,8-đihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 7)



Hợp chất nêu ở đề mục (90mg) được tạo ra bằng cách thực hiện các phản ứng giống như Ví dụ tổng hợp 1, chỉ khác là ở Bước 7 của Ví dụ tổng hợp 1, thay cho 3-(aminometyl)-4,6-đimetylpyridin-2(1H)-on, 3-(aminometyl)-6-metyl-4-(metylthio)pyridin-2-(1H)-on được sử dụng.

Ví dụ tổng hợp 6: các chất đồng phân 9-clo-2-(4-(đimethylamino)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-6-((6-metyl-4-(metylthio)-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-7,8-đihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on A và B (Hợp chất 8, Hợp chất 9)



9-clo-2-(4-(đimethylamino)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-6-((6-metyl-4-(metylthio)-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-7,8-đihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp trong Ví dụ tổng hợp 5 được phân tách thành các chất đồng phân trong các điều kiện dưới đây. Hóa học lập thể tuyệt đối của các chất đồng phân tương ứng không được xác định.

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250mm

Nhiệt độ: 35°C

Lưu lượng: 2,2mL/phút

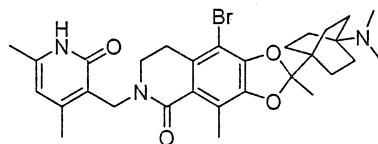
Bước sóng: 270nm

Dung môi rửa giải: etanol:n-hexan:diethylamin = 990:10:1 (% thể tích/thể tích)

Pic thứ nhất: 49 phút - Chất đồng phân A (>99,0%ee) (Hợp chất 8)

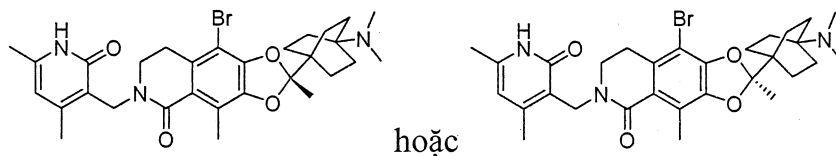
Pic thứ hai: 60 phút - Chất đồng phân B (>99,0%ee) (Hợp chất 9)

Ví dụ tổng hợp 7: 9-bromo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 10)



Hợp chất nêu ở đề mục (48mg) được tạo ra bằng cách thực hiện các phản ứng giống như Ví dụ tổng hợp 1, chỉ khác là ở Bước 1 của Ví dụ tổng hợp 1, thay cho methyl 5-clo-3,4-đihydroxy-2-methylbenzoat, methyl 5-bromo-3,4-đihydroxy-2-methylbenzoat được sử dụng.

Ví dụ tổng hợp 8: các chất đồng phân 9-bromo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on A và B (Hợp chất 11, Hợp chất 12)



9-bromo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp trong Ví dụ tổng hợp 7 được phân tách thành các chất đồng phân trong các điều kiện dưới đây. Hóa học

lập thể tuyệt đối của các chất đồng phân tương ứng không được xác định.

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250mm

Nhiệt độ: 35°C

Lưu lượng: 1,8mL/phút

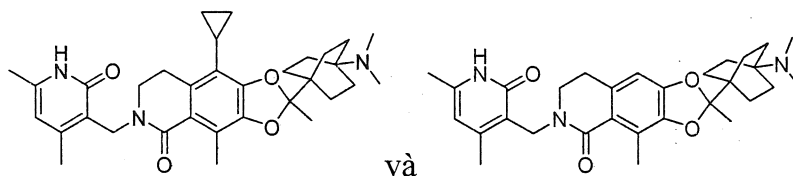
Bước sóng: 270nm

Dung môi rửa giải: etanol:n-hexan:diethylamin = 800:200:0,2 (% thể tích/thể tích)

Pic thứ nhất: 22 phút - Chất đồng phân A (>99,0%ee) (Hợp chất 11)

Pic thứ hai: 27 phút - Chất đồng phân B (>99,0%ee) (Hợp chất 12)

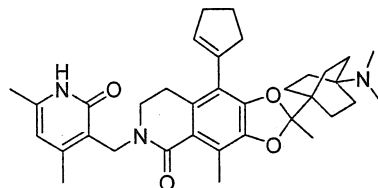
Ví dụ tổng hợp 9: 9-xyclopropyl-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 13) và 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 14)



9-bromo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp trong Ví dụ tổng hợp 7 (40mg, 0,07mmol, (Hợp chất 10), axit xyclopropylboronic (29mg, 0,34mmol), kali phosphat (36mg, 0,17mmol) và phức chất [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]paladi(II)điclorua điclorometan (1:1) (7mg, 0,01mmol) được bổ sung lần lượt vào hỗn hợp 1,4-đioxan: nước (0,5mL, 4:1). Sau khi thay thế khí agon, hỗn hợp này được hồi lưu trong 13 giờ ở 90°C. Sau khi làm lạnh dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, điclorometan và nước được bổ sung vào, và lớp hữu cơ được chiết. Lớp hữu cơ đã chiết được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, sau đó được chưng cất chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký trên cột silicagel cơ bản để thu được

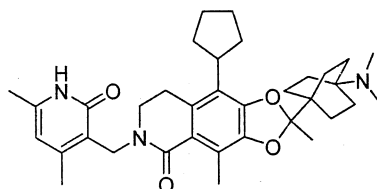
Hợp chất 13 (14mg) và Hợp chất 14 (8mg).

Ví dụ tổng hợp 10: 9-(xyclopent-1-en-1-yl)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 15)



Hợp chất nêu ở đề mục (35mg) được tạo ra bằng cách thực hiện các phản ứng giống như Ví dụ tổng hợp 9, chỉ khác là axit 1-xyclopentenylboronic được sử dụng thay cho axit xyclopropylboronic trong Ví dụ tổng hợp 9.

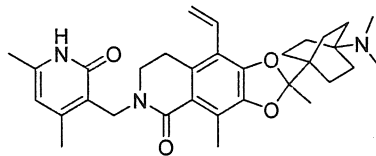
Ví dụ tổng hợp 11: 9-xyclopentyl-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 16)



9-(xyclopent-1-en-1-yl)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp trong Ví dụ tổng hợp 10 (20mg, 0,035mmol) và 10% paladi/cacbon (30mg) được hòa tan trong etyl axetat/metanol (1:1, 2mL), sau đó bóng khí hydro được lắp. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, được tiếp sau bởi việc lọc qua xelit và chưng cất chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký trên cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9mg).

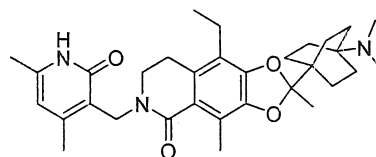
Ví dụ tổng hợp 12: 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-9-vinyl-7,8-đihydro-

[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 17)



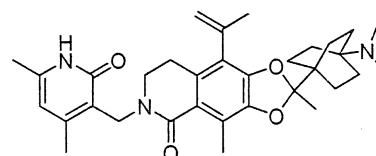
Hợp chất nêu ở đề mục (160mg) được tạo ra bằng cách thực hiện các phản ứng giống như Ví dụ tổng hợp 9, chỉ khác là 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-đioxaborolan được sử dụng thay cho axit xyclopropylboronic được sử dụng trong Ví dụ tổng hợp 9.

Ví dụ tổng hợp 13: 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-9-etyl-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 18)



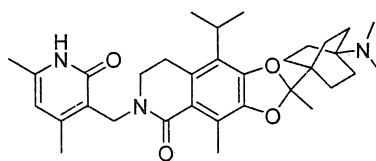
Hợp chất nêu ở đề mục (25,5mg) được tạo ra bằng cách thực hiện các phản ứng giống như Ví dụ tổng hợp 11, chỉ khác là 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-9-vinyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 17) được sử dụng thay cho 9-(xyclopent-1-en-1-yl)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 15 trong Ví dụ tổng hợp 11).

Ví dụ tổng hợp 14: 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 19)



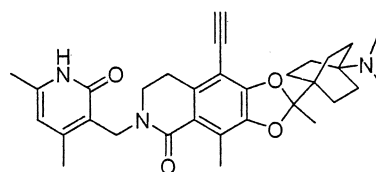
Hợp chất nêu ở đề mục (35mg) được tạo ra bằng cách thực hiện các phản ứng giống như Ví dụ tổng hợp 10, chỉ khác là pinacol este của axit 2-isopropenylboronic được sử dụng thay cho axit xyclopropylboronic trong Ví dụ tổng hợp 10.

Ví dụ tổng hợp 15: 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-9-isopropyl-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 20)

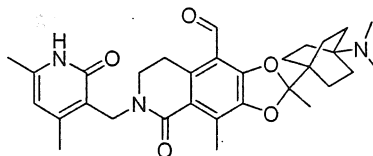


Hợp chất nêu ở đề mục (10mg) được tạo ra bằng cách thực hiện các phản ứng giống như Ví dụ tổng hợp 11, chỉ khác là 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 19) được sử dụng thay cho 9-(xyclopent-1-en-1-yl)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 15 trong Ví dụ tổng hợp 11).

Ví dụ tổng hợp 16: 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-9-etynyl-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 21)

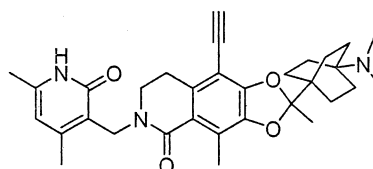


Bước 1. Điều chế 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-9-carbalđehyt



6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(4-(dimethylamino)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-dimethyl-9-vinyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp trong Ví dụ tổng hợp 12 (106mg, 0,199mmol, (Hợp chất 17) được bổ sung vào hỗn hợp gồm tetrahydrofuran (2,0mL) và nước (1,0mL), sau đó osmiumtetroxit 4% (63ul, 0,01mmol) và natri periodat (85mg, 0,398mmol) được bổ sung lần lượt vào. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và các chất rắn không tan được loại bỏ bằng cách lọc. Phần lọc được bổ sung natri nitrit bão hòa, và việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng diclorometan. Lớp hữu cơ đã chiết được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, sau đó được chưng cất chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (53mg).

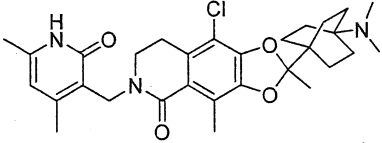
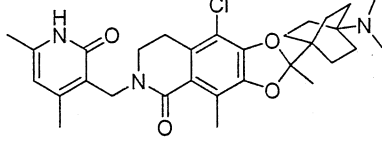
Bước 2. Điều chế 6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(4-(dimethylamino)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-9-etylnyl-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on

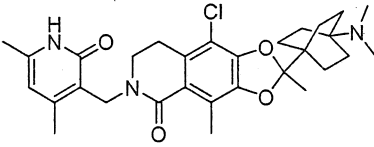
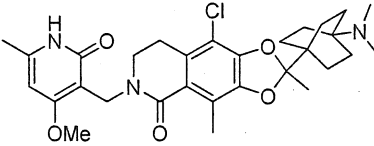
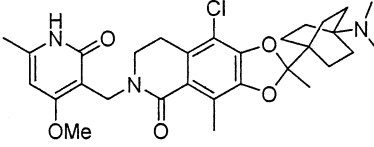


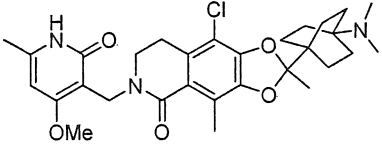
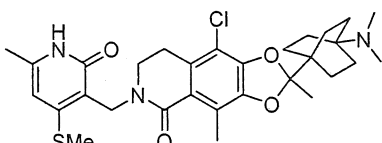
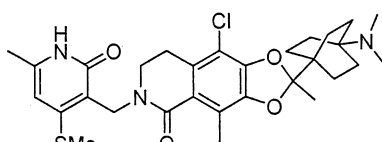
6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(4-(dimethylamino)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-9-carbaldehyt (50mg, 0,09mmol) đã được tổng hợp trong Bước 1 ở trên được bổ sung vào metanol (1,0mL), và tiếp đó kali cacbonat (20mg, 0,149mmol)dimethyl(1-thiazo-2-oxopropyl)phosphonat (12,3mg, 0,187mmol) đã được pha loãng trong diclorometan (1,0mL) được bổ sung lần lượt vào. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được trung hòa bằng amoni clorua bão hòa, sau đó dung dịch nước muối và diclorometan được bổ sung vào để chiết lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ đã chiết được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, sau đó được chưng cất chân không.

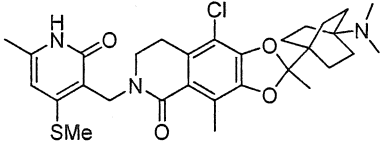
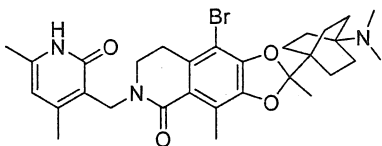
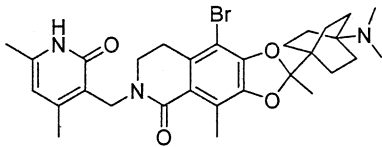
Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký trên cột silicagel cơ bản để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8mg).

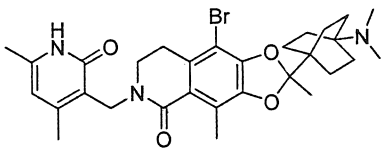
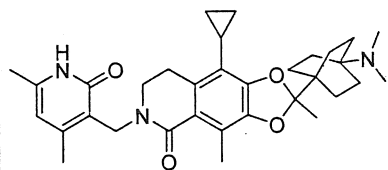
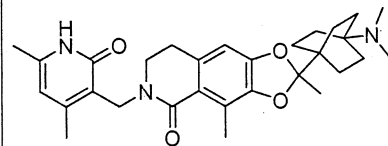
Bảng 1

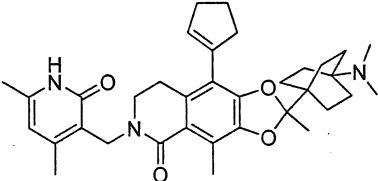
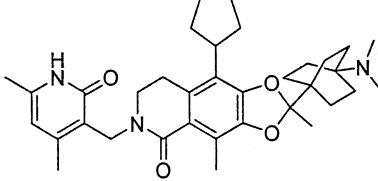
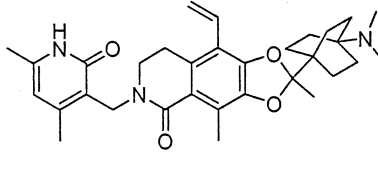
Hợp chất No.	Cấu trúc	Danh pháp	MS[M+H] ⁺
1		9-clo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	540,3
		quang phổ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 5,90 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,49 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,70-1,59 (m, 12H), 1,53 (s, 3H).	
2		chất đồng phân 9-clo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on A	540,3
		quang phổ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 5,90 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,49 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,70-1,59 (m, 12H), 1,53 (s, 3H).	

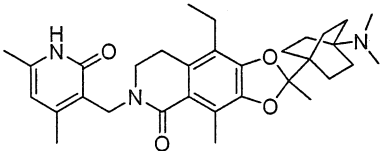
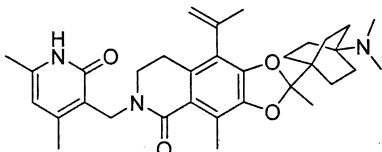
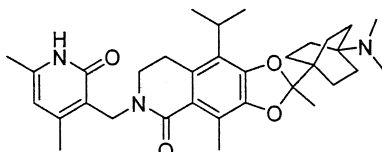
3		chất đồng phân 9-clo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on B	540,3
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,90 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,49 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,70-1,59 (m, 12H), 1,53 (s, 3H).		
4		9-clo-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-6-((4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	556,3
5		chất đồng phân 9-clo-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-6-((4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on A	556,3
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,91 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 1,71-1,67 (m, 12H), 1,28 (s, 3H).		

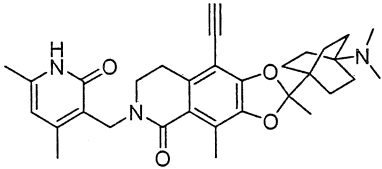
6		chất đồng phân 9-clo-2-(4-(dimethylamino)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-6-((4-methoxy-6-metyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on B	556,3
quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,91 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 1,71-1,67 (m, 12H), 1,28 (s, 3H).			
7		9-clo-2-(4-(dimethylamino)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-6-((6-metyl-4-(metylthio)-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-7,8-đihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	572,2
quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,08 (bs, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,33 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,80-1,70 (m, 6H), 1,70-1,60 (m, 6H), 1,53 (s, 3H).			
8		chất đồng phân 9-clo-2-(4-(dimethylamino)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-6-((6-metyl-4-(metylthio)-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-7,8-đihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on A	572,2
quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,08 (bs, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,33 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,80-1,70 (m, 6H), 1,70-1,60 (m, 6H), 1,53 (s, 3H).			

9		chất đồng phân 9-clo-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-6-((6-metyl-4-(metylthio)-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-7,8-đihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on B	572,2
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,08 (bs, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,33 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,80-1,70 (m, 6H), 1,70-1,60 (m, 6H), 1,53 (s, 3H).		
10		9-bromo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	584,2
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,13 (brs, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,77 (d, 2H), 3,49 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 1,70-1,67 (m, 6H), 1,62-1,58 (m, 6H), 1,53 (s, 3H).		
11		chất đồng phân 9-bromo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on A	584,2
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,48 (brs, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,77 (d, 2H), 3,49 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,70-1,67 (m, 6H), 1,62-1,59 (m, 6H), 1,53 (s, 3H).		

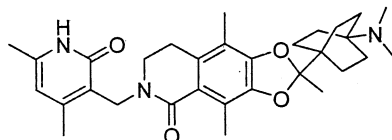
12		chất đồng phân 9-bromo-6-((4,6- đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3- yl)metyl)-2-(4- (đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1- yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro- [1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)- on B	584,2
quang phổ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 11,80 (brs, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,77 (d, 2H), 3,49 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 1,70-1,67 (m, 6H), 1,62-1,59 (m, 6H), 1,53 (s, 3H).			
13		9-xyclopropyl-6-((4,6-đimetyl-2-oxo- 1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4- (đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1- yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro- [1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)- on	546,3
quang phổ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 12,18 (br, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,47-3,42 (m, 3H), 2,86-2,82 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,23 (s, 6H), 1,65-1,50 (m, 12H), 1,45 (s, 3H), 0,87-0,83 (d, 2H), 0,75-0,56 (m, 2H).			
14		6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2- đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4- (đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1- yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro- [1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)- on	506,3

	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,29 (br, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,48-3,42 (t, 2H), 2,73-2,61 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,28-2,26 (d, 6H), 2,22 (s, 6H), 1,68-1,58 (m, 12H), 1,46 (s, 3H).		
15		9-(cyclopent-1-en-1-yl)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(4-(dimethylamino)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	572,3
		quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,91 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,79 (d, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,65 (m, 6H), 1,62 (m, 6H), 1,47 (s, 3H).	
16		9-cyclopentyl-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(4-(dimethylamino)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	574,4
		quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,91 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 1,81 (m, 6H), 1,66 (m, 14H), 1,45 (s, 3H).	
17		6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(4-(dimethylamino)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-dimethyl-9-vinyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	532,3

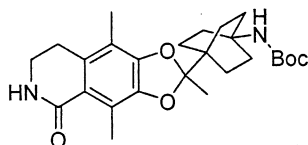
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,58 (brs, 1H), 6,57 (dd, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,82 (dd, 1H), 5,43 (dd, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,46 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,58-1,78 (m, 12H), 1,50 (s, 3H).		
18		6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-9-etyl-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	534,3
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10,93 (brs, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,45 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,43-2,52 (q, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,53-1,72 (m, 15H), 1,45 (s, 3H), 1,03 (t, 3H).		
19		6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	546,3
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,91 (s, 1H), 5,31-5,30 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,81-4,80 (d, 2H), 3,44-3,40 (m, 2H), 2,72-2,68 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,98 (s, 3H), 1,69-1,64 (m, 12H), 1,48 (s, 3H).		
20		6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-9-isopropyl-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	548,3

	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,91 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,74-2,72 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,72-1,63 (m, 18H), 1,48 (s, 3H).		
21		6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-9-etynyl-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	530,3
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,22 (brs, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,78 (d, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,36 (s, 1H), 2,87 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,71-1,68 (m, 6H), 1,63-1,60 (m, 6H), 1,53 (s, 3H).		

Ví dụ tổng hợp 17: 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4,9-trimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 22)



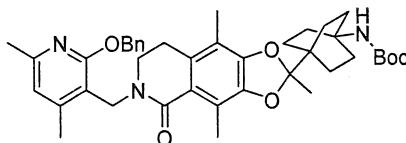
Bước 1. Điều chế t-butyl(4-(2,4,9-trimetyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamát



6,7-đihydroxy-5,8-đimetyl-3,4-đihydroisoquinolin-1(2H)-on (570mg, 2,77mmol, Hợp chất trung gian 1, t-butyl (4-etynylbixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamát (1,38g, 5,53mmol), $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ (176mg, 0,277mmol) và Bippyphos (420mg, 0,828mmol) được bổ sung vào axetonitril (28mL), và sau khi thay thế khí agon, hỗn hợp này được hồi lưu trong 12 giờ ở 120°C . Dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó được cô đặc trong chân không.

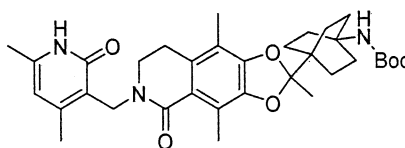
Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký trên cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (350mg).

Bước 2. Điều chế t-butyl(4-(6-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-2,4,9-trimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamate



t-butyl(4-(2,4,9-trimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamate đã được tổng hợp trong Bước 1 ở trên (350mg, 0,77mmol) được bổ sung vào N,N-dimethylformamit (5,0mL). Dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, sau đó 1,0M kali t-butoxit (1,0mL, 0,1mmol) được bổ sung từng giọt vào trước khi khuấy trong 5 phút. Dung dịch 2-(benzyloxy)-3-(clorometyl)-4,6-dimethylpyridin đã được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp đã nêu trong WO2014097041 (260mg, 0,1mmol) đã được hòa tan trong tetrahydrofuran (4,0mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ ở 0°C. Sau khi phản ứng, dung dịch an amoni clorua được bổ sung vào, và việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng 10% metanol-clorofom. Lớp hữu cơ đã chiết được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, sau đó chưng cất trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký trên cột silicagel cơ bản để thu được hợp chất nêu ở đề mục (320mg).

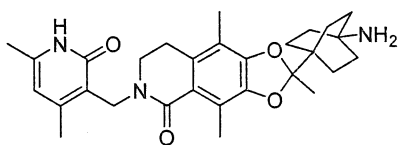
Bước 3. Điều chế t-butyl (4-(6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4,9-trimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamate



t-butyl(4-(6-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-2,4,9-trimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)bicyclo[2.2.2]octan-

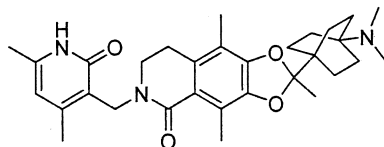
1-yl)carbamat đã được tổng hợp trong Bước 2 ở trên (319mg, 0,47mmol) và 10% paladi/cacbon (30mg) được bổ sung vào metanol (3mL) và etyl axetat (3mL), sau đó bóng khí hydro được lắp. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, được lọc qua xelit, sau đó được chưng cất chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (200mg).

Bước 4. Điều chế 2-(4-aminobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on



t-butyl 4-(6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat đã được tổng hợp trong Bước 3 ở trên (200mg, 0,34mmol) và dung dịch axit clohydric-1,4-đioxan 4N (1,7mL) được bổ sung lần lượt vào metanol (1mL), và dung dịch phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung để trung hòa, và việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng 20% metanol-clorofom. Lớp hữu cơ đã chiết được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, sau đó được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (166mg).

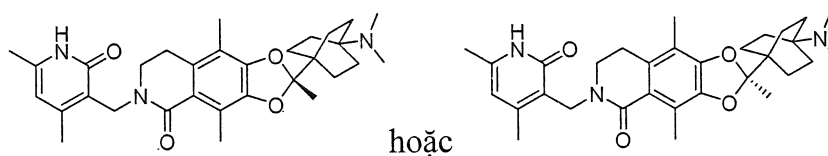
Bước 5. Điều chế 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4,9-trimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on



2-(4-aminobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp trong Bước 4 ở trên (166mg, 0,34mmol)

và dung dịch nước formaldehyt 37% (0,2mL, 2,67mmol) được bổ sung lần lượt vào metanol (3mL). Sau khi khuấy 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, natri triaxetoxymetasilic (530mg, 2,5mmol) được bổ sung vào, tiếp đó khuấy 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng, việc trung hòa được thực hiện bằng cách sử dụng natri bicacbonat, được tiếp sau bởi việc chiết bằng cách sử dụng 20% metanol-clorofom. Lớp hữu cơ đã chiết được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, sau đó được cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký trên cột silicagel cơ bản để thu được hợp chất nêu ở đề mục (168mg).

Ví dụ tổng hợp 18: các chất đồng phân 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4,9-trimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on A và B (Hợp chất 23, Hợp chất 24)



6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4,9-trimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp trong Ví dụ tổng hợp 17 được phân tách thành các chất đồng phân trong các điều kiện dưới đây. Hóa học lập thể tuyệt đối của các chất đồng phân tương ứng không được xác định.

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250mm

Nhiệt độ: 35°C

Lưu lượng: 1,8mL/phút

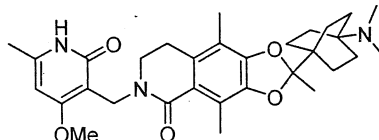
Bước sóng: 270nm

Dung môi rửa giải: etanol:n-hexan:dietylamin = 800:200:0,2 (% thể tích/thể tích)

Pic thứ nhất: 20 phút - Chất đồng phân A (>99,0%ee) (Hợp chất 23)

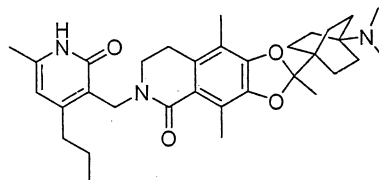
Pic thứ hai: 25 phút - Chất đồng phân B (>99,0%ee) (Hợp chất 24)

Ví dụ tổng hợp 19: 2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-6-((4-metoxymethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 25)



Các phản ứng được thực hiện tương tự như ở Ví dụ tổng hợp 17, chỉ khác là ở Bước 2 của Ví dụ tổng hợp 17, 2-(benzyloxy)-3-(clorometyl)-4-metoxymethylpyridin được sử dụng thay cho 2-(benzyloxy)-3-(clorometyl)-4,6-dimethylpyridin, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (81mg).

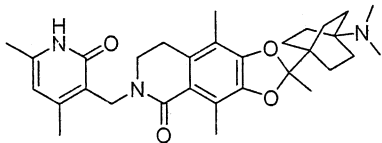
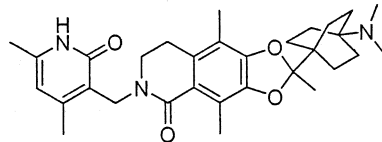
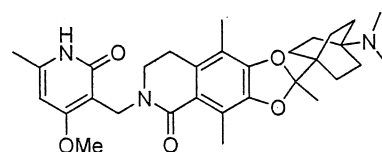
Ví dụ tổng hợp 20: 2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4,9-trimetyl-6-((6-methyl-2-oxo-4-propyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-7,8-dihydro[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 26)

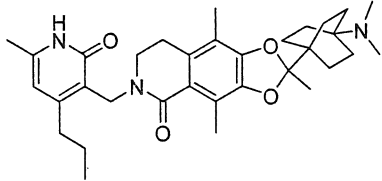


Các phản ứng được thực hiện tương tự như ở Ví dụ tổng hợp 17, chỉ khác là ở Bước 2 của Ví dụ tổng hợp 17, 2-(benzyloxy)-3-(clorometyl)-6-methyl-4-propylpyridin được sử dụng thay cho 2-(benzyloxy)-3-(clorometyl)-4,6-dimethylpyridin, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11mg).

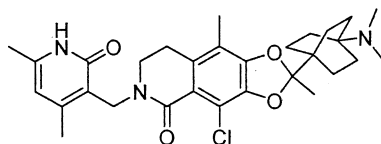
Bảng 2

Hợp chất No.	Cấu trúc	Danh pháp	MS[M+H] ⁺
	quang phổ ¹ H-NMR (300MHz)		
22		6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-	520,3

		[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,22 (brs, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,79 (d, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,03 (s, 3H), 1,69-1,66 (m, 6H), 1,60-1,57 (m, 6H), 1,47 (s, 3H).		
23		chất đồng phân 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4,9-trimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on A	520,3
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,76 (brs, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,79 (d, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,03 (s, 3H), 1,69-1,61 (m, 6H), 1,59-1,56 (m, 6H), 1,47 (s, 3H).		
24		chất đồng phân 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4,9-trimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on B	520,3
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,47 (brs, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,79 (d, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,03 (s, 3H), 1,69-1,66 (m, 6H), 1,60-1,57 (m, 6H), 1,47 (s, 3H).		
25		2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-6-((4-metox-y-6-metyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-	536,3

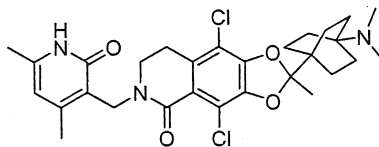
		2,4,9-trimetyl-7,8- đihydro[1,3]đioxolo[4,5- g]isoquinolin-5(6H)-on	
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,32 (brs, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,75 (d, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,35 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,03 (s, 3H), 1,69-1,66 (m, 6H), 1,61-1,58 (m, 6H), 1,47 (s, 3H).		
26		2-(4- (đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan- 1-yl)-2,4,9-trimetyl-6-((6-metyl-2- oxo-4-propyl-1,2 -Đihydropyridin- 3-yl)metyl)-7,8- đihydro[1,3]đioxolo[4,5- g]isoquinolin-5(6H)-on	548,4
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,16 (brs, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,81 (d, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,60 (d, 2H), 2,50 (d, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,03 (s, 3H), 1,69-1,66 (m, 6H), 1,61-1,58 (m, 6H), 1,55 (t, 2H), 1,53 (s, 3H), 0,95 (t, 3H).		

Ví dụ tổng hợp 21: 4-clo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,9-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 27)



Các phản ứng được thực hiện tương tự như ở Ví dụ tổng hợp 17, chỉ khác là ở Bước 1 của Ví dụ tổng hợp 17, 8-clo-6,7-đihydroxy-5-metyl-3,4-đihydroisoquinolin-1(2H)-on (Hợp chất trung gian 2) được sử dụng thay cho 6,7-đihydroxy-5,8-đimetyl-3,4-đihydroisoquinolin-1(2H)-on, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (76mg).

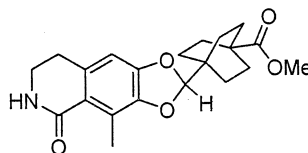
Ví dụ tổng hợp 22: 4,9-điclo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]Octan-1-yl)-2-metyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 28)



Các phản ứng được thực hiện tương tự như ở Ví dụ tổng hợp 17, chỉ khác là ở Bước 1 của Ví dụ tổng hợp 17, 5,8-điclo-6,7-đihydroxy-3,4-đihydroisoquinolin-1(2H)-on (Hợp chất trung gian 3) được sử dụng thay cho 6,7-đihydroxy-5,8-đimetyl-3,4-đihydroisoquinolin-1(2H)-on, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10mg).

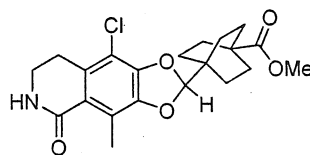
Ví dụ tổng hợp 23: 9-clo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-4-metyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 29)

Bước 1. Điều chế metyl-4-(4-metyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat



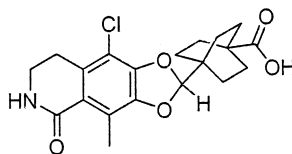
6,7-đihydroxy-8-metyl-3,4-đihydroisoquinolin-1(2H)-on (600mg, 3,106mmol), metyl-4-formylbixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat (914mg, 4,659mmol) và 4-metylbenzensulfonat monohydroxit (118mg, 0,621mmol) được bổ sung vào toluen (6mL), và bẫy Dean-Stark được sử dụng để hồi lưu trong 12 giờ ở 120°C. Dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó diclorometan được bổ sung vào. Các chất rắn không tan được lọc ra, và phần lọc được cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký trên cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (452mg).

Bước 2. Điều chế metyl-4-(9-clo-4-metyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat



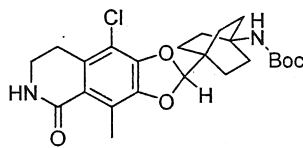
Metyl-4-(4-metyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat đã được tổng hợp trong Bước 1 ở trên (400mg, 1,077mmol) và N-clorosuxinimit (173mg, 1,292mmol) được bổ sung lần lượt vào axit axetic (11mL). Dung dịch phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở 50°C, sau đó được làm lạnh xuống 0°C. Nước dư được bổ sung từng giọt vào, và việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng diclorometan. Lớp hữu cơ đã chiết được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan và được chưng cất chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký trên cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (140mg).

Bước 3. Điều chế 4-(9-clo-4-metyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat



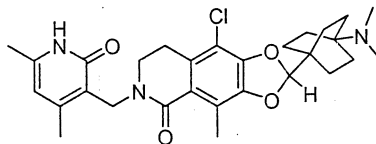
Metyl-4-(9-clo-4-metyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat đã được tổng hợp trong Bước 2 ở trên (140mg, 0,345mmol) và lithi hydroxit monohydrat (58mg, 1,380mmol) được bổ sung vào tetrahydrofuran (2mL) và nước 0,5mL) một cách lần lượt. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 14 giờ ở 60°C, sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng sau đó tetrahydrofuran được chưng cất chân không. Phần cặn được trung hòa bằng axit clohydric 1N, sau đó việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng clorofom và rượu isopropylic. Lớp hữu cơ được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, sau đó được chưng cất chân không. Phản ứng tiếp theo được thực hiện mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4. Điều chế t-butyl-(4-(9-clo-4-metyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbammat



4-(9-clo-4-metyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat đã được tổng hợp trong Bước 3 ở trên (100mg, 0,255mmol), diphenylphosphoryl azit (0,07mL, 0,306mmol) và trietyl amin (0,04mL, 0,306mmol) được bổ sung vào t-butanol (0,5mL) và toluen (0,5mL), sau đó được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và được gia nhiệt tới 80°C trước khi được khuấy trong 24 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó được chưng cất chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký trên cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (19mg).

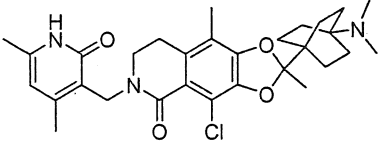
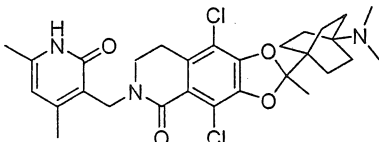
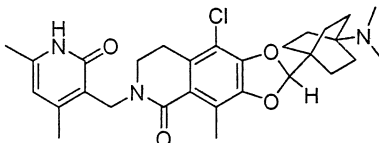
Bước 5. Điều chế 9-clo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-4-metyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on



Các phản ứng được thực hiện tương tự như ở Ví dụ tổng hợp 17, chỉ khác là ở Bước 2 của Ví dụ tổng hợp 17, t-butyl-(4-(9-clo-4-metyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbammat đã được tổng hợp trong Bước 4 ở trên được sử dụng thay cho t-butyl(4-(2,4,9-trimetyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbammat, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,8mg).

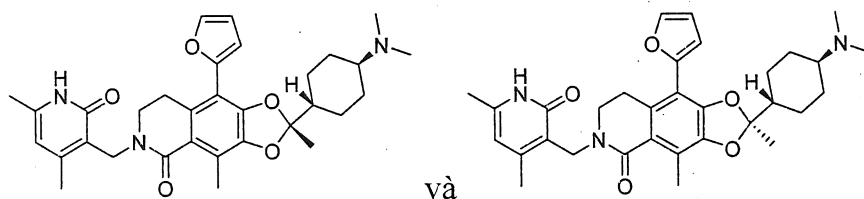
Bảng 3

Hợp chất No.	Cấu trúc	Danh pháp	MS[M+H] ⁺
	quang phổ ¹ H-NMR (300MHz)		

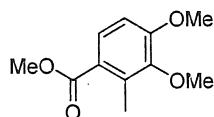
27		4-clo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,9-đimetyl-7,8-đihyđro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	540,3
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,34 (bs, 1H), 5,9 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,53 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,04 (s, 3H), 1,57-1,74 (m, 12H), 1,52 (s, 3H).		
28		4,9-điclo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]Octan-1-yl)-2-metyl-7,8-đihyđro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	560,2
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,57 (brs, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,75 (d, 2H), 3,58 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,71-1,68 (m, 6H), 1,63-1,62 (m, 6H), 1,59 (s, 3H).		
29		9-clo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-4-metyl-7,8-đihyđro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	526,2
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,92 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,65 (s, 12H).		

Ví dụ tổng hợp 24: (R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-

(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 30) và (S)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 31)

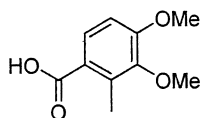


Bước 1. Điều chế methyl 3,4-dimethoxy-2-methylbenzoat



Methyl 3,4-dihydroxy-2-methylbenzoat (20g, 110mmol), kali cacbonat (45,6g, 330mmol), dimetyl sulfat (26mL, 270mmol) và tetrabutylamoni iotua (0,4mL, 1,1mmol) được bổ sung vào axeton (200mL), và dung dịch phản ứng được hồi lưu trong 12 giờ ở 65°C. Dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và các chất rắn được lọc ra trước khi rửa bằng axeton. Phần lọc được chưng cất chân không, sau đó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

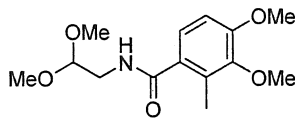
Bước 2. Điều chế axit 3,4-dimethoxy-2-methylbenzoic



Methyl 3,4-dimethoxy-2-methylbenzoat (23,1g, 110mmol) đã được tổng hợp trong Bước 1 ở trên và natri hydroxit (13,2g, 330mmol) được bổ sung vào hỗn hợp metanol/nước (1/1, 300mL), và dung dịch phản ứng được hồi lưu trong 4 giờ ở 80°C. Dung dịch phản ứng được làm lạnh, sau đó được axit hóa tới độ pH khoảng 1 bằng cách sử dụng nước axit clohydric 6,0N. Chất rắn đã tạo ra được thu gom thông qua việc lọc sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ thấp, được rửa bằng nước, sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (21g), nó

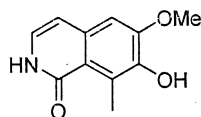
được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3. Điều chế N-(2,2-đimetoxyetyl)-3,4-đimetoxy-2-metylbenzamid



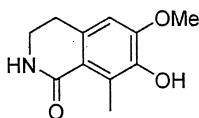
Axit 3,4-đimetoxy-2-metylbenzoic đã được tổng hợp trong Bước 2 ở trên (21g; 107mmol), 1-hydroxybenzotriazol (18,8g, 139mmol), 1-etyl-3-(3-đimetylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua (26,6g, 139mmol), aminoaxetaldehyt dimetylaxetal (15mL, 139mmol) và trietylamin (38,7mL, 278mmol) được bổ sung lần lượt vào N,N-đimetylformamid (147mL), và hỗn hợp này được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng điclorometan và nước, sau đó lớp hữu cơ được chiết. Lớp hữu cơ đã chiết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat, được chưng cất chân không, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4. Điều chế 7-hydroxy-6-metoxy-8-metylisoquinolin-1(2H)-on



N-(2,2-đimetoxyetyl)-3,4-đimetoxy-2-metylbenzamid đã được tổng hợp trong Bước 3 ở trên (30,3g, 107mmol) được bổ sung vào axit sulfuric đặc (140mL), sau đó được khuấy trong 4 giờ ở 60°C. Dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó được rót vào nước đá và được khuấy trong 30 phút. Chất rắn đã tạo ra được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước dư, sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (17g), nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

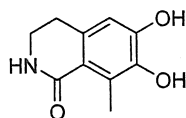
Bước 5. Điều chế 7-hydroxy-6-metoxy-8-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on



7-hydroxy-6-metoxy-8-metylisoquinolin-1(2H)-on đã được tổng hợp trong Bước 4 ở trên (30g, 0,146mol) và 10% paladi/cacbon (15g) được bổ sung vào ethanol (600mL), và bóng khí hydro được lắp. Dung dịch phản ứng được khuấy

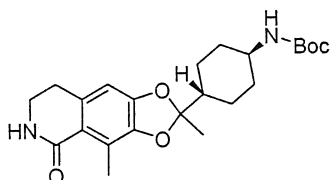
trong 12 giờ ở 60°C, sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, được lọc qua xelit, và được chưng cất chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (30g).

Bước 6. Điều chế 6,7-đihydroxy-8-metyl-3,4-đihydroisoquinolin-1(2H)-on



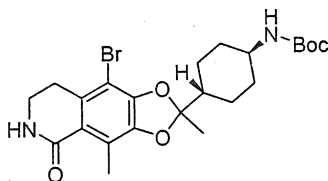
7-hydroxy-6-metoxi-8-metyl-3,4-đihydroisoquinolin-1(2H)-on đã được tổng hợp trong Bước 5 ở trên (31,9g, 0,154mol) được bổ sung vào điclorometan (320mL) trong môi trường khí nitơ, và dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống 0°C. Tribromobo (37mL, 0,38mol) được bổ sung vào, sau đó dung dịch phản ứng được gia nhiệt từ từ lên nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 12 giờ. Nước đá được bổ sung vào dung dịch phản ứng. Chất rắn đã tạo ra được khuấy trong 1 giờ và được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng cách sử dụng nước dư và điclorometan, sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (21,9g).

Bước 7. Điều chế t-butyl-((trans-4-(2,4-đimetyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)xyclohexyl)carbamát



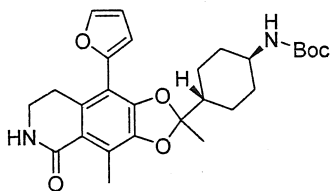
6,7-đihydroxy-8-metyl-3,4-đihydroisoquinolin-1(2H)-on đã được tổng hợp trong Bước 6 ở trên (7,12g, 36,85mmol), t-butyl-(trans-4-ethnylxyclohexyl)carbamát (12,34g, 55,28mmol), $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ (1,17g, 1,84mmol) và Bippyphos (2,8g, 5,52mmol) được bổ sung lần lượt vào axetonitril (350mL), được thay thế khí argon, sau đó được hồi lưu trong 17 giờ ở 130°C. Dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó được cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký trên cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,4g).

Bước 8. Điều chế t-butyl-((trans-4-(9-bromo-2,4-đimetyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)xyclohexyl)carbamát



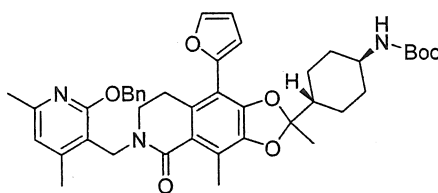
t-butyl-((trans-4-(2,4-đimetyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)xylohexyl)carbamate đã được tổng hợp trong Bước 7 ở trên (48,7g, 0,117mmol) được bổ sung vào axetonitril (550mL), tiếp theo bổ sung N-bromosuxinimit (25,0g, 0,14mmol). Dung dịch phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo bổ sung natri thiosulfat bão hòa và chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã chiết được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, sau đó được chưng cất chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký trên cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (38,7g).

Bước 9. Điều chế t-butyl-((trans-4-(9-(furan-2-yl)-2,4-đimetyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)xylohexyl)carbamate



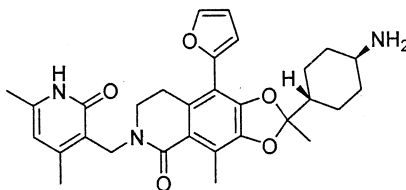
t-butyl-((trans-4-(9-bromo-2,4-đimetyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)xylohexyl)carbamate đã được tổng hợp trong Bước 8 ở trên (0,3g, 0,606mmol), axit furan-2-boronic (280mg, 3,028mmol), phức chất 1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen-paladi(II)điclorua.điclorometan (115mg, 0,1mmol) và kali cacbonat (420mg, 3,028mmol) được bổ sung vào 1,4-đioxan (20mL) và nước (5mL), được thay thế khí agon, sau đó được hồi lưu trong 15 giờ ở 100°C. Dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó được cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký trên cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (180mg).

Bước 10. Điều chế t-butyl-(trans-4-(6-((2-(benzyloxy)-4,6-đimetylpyridin-3-yl)metyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-đimetyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)xylohexyl)carbamate



t-butyl-((trans-4-(9-(furan-2-yl)-2,4-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)xylohexyl)carbamate đã được tổng hợp trong Bước 9 ở trên (180mg, 0,373mmol) được bổ sung vào N,N-dimetylformamit (1,5mL). Dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, sau đó t-butoxit (0,5mL, 0,485mmol) được bổ sung từng giọt vào và được khuấy trong 5 phút. Dung dịch 2-(benzyloxy)-3-(clorometyl)-4,6-dimetylpyridin (127mg, 0,485mmol) đã được tổng hợp theo phương pháp đã nêu trong WO2014097041 đã được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (1,5mL) được bổ sung vào, được tiếp sau bởi việc khuấy 3 giờ ở 0°C. Sau khi phản ứng kết thúc, dung dịch an amoni clorua được bổ sung vào, và việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng 10% metanol-clorofom. Lớp hữu cơ đã chiết được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, sau đó chưng cất trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký trên cột silicagel cơ bản để thu được hợp chất nêu ở đề mục (170mg).

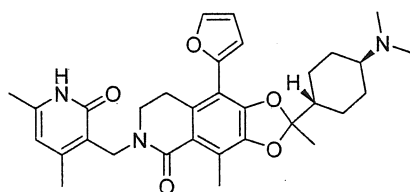
Bước 11. Điều chế 2-(trans-4-aminocyclohexyl)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on



t-butyl-((trans-4-(6-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)xylohexyl)carbamate đã được tổng hợp trong Bước 10 ở trên (170mg, 0,24mmol) được hoà tan trong điclorometan (2mL), và axit trifloroaxetic (0,18mL, 2,4mmol) được bổ sung vào. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 11 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng kết thúc, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung để trung hòa, và việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng

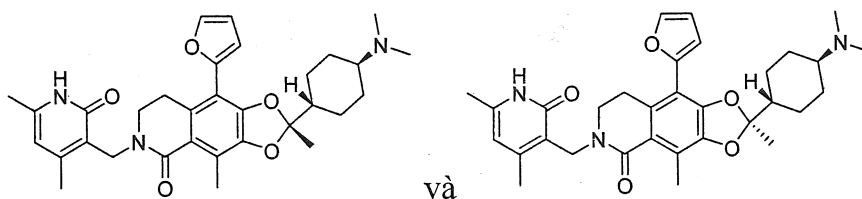
dụng 20% metanol-clorofom. Lớp hữu cơ đã chiết được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, sau đó được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký trên cột silicagel cơ bản để thu được hợp chất nêu ở đề mục (43mg).

Bước 12. Điều chế 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-trans-4-(đimetyl-amino)xyclohexyl-9-(furan-2-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on



2-(trans-4-aminoxyclohexyl)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp trong Bước 11 ở trên (40mg, 0,077mmol) và dung dịch nước formalđehyt 37% (25uL, 0,231mmol) được bổ sung lần lượt vào metanol (0,8mL), sau đó được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Natri triaxetoxylborohyđrua (81mg, 0,385mmol) được bổ sung vào trước khi khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng kết thúc, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung để trung hòa, và việc chiết được thực hiện bằng cách sử dụng 20% metanol-clorofom. Lớp hữu cơ đã chiết được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được chưng cất chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký trên cột silicagel cơ bản để thu được hợp chất nêu ở đề mục (33mg).

Bước 13. Điều chế (R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-trans-4-(đimetyl-amino)xyclohexyl-9-(furan-2-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 30) và (S)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-trans-4-(đimetyl-amino)xyclohexyl-9-(furan-2-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 31)



6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-trans-4-(đimetylamin)xylohexyl-9-(furan-2-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp trong Bước 12 được phân tách thành các chất đồng phân trong các điều kiện dưới đây.

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250mm

Nhiệt độ: 40°C

Lưu lượng: 1,8mL/phút

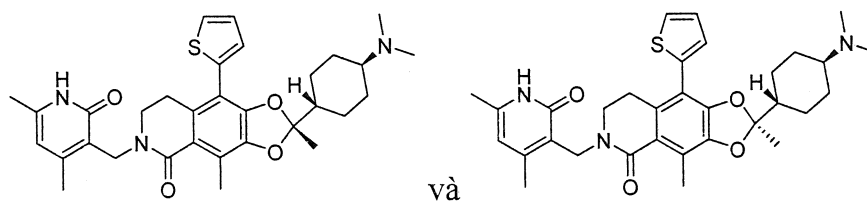
Bước sóng: 270nm

Dung môi rửa giải: etanol:n-hexan:dietylamin = 800:200:0,2 (% thể tích/thể tích)

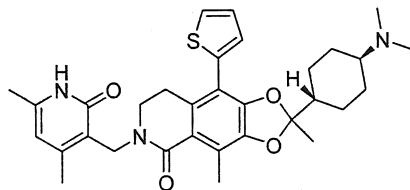
Pic thứ nhất : 18 phút (quay quang đặc biệt $[\alpha]_D^{20}$: -39,81 (C = 0,5, metanol:diclorometan) (Hợp chất 30)

Pic thứ hai : 24 phút (quay quang đặc biệt $[\alpha]_D^{20}$: +39,57 (C = 0,5, metanol:diclorometan) (Hợp chất 31)

Ví dụ tổng hợp 25: Điều chế (R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamin)xylohexyl)-2,4-đimetyl-9-(thiophen-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 32) và (S)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamin)xylohexyl)-2,4-đimetyl-9-(thiophen-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 33)



Các phản ứng giống như ở Ví dụ tổng hợp 24 được thực hiện, chỉ khác là axit thiophen-2-boronic được sử dụng thay cho axit furan-2-boronic ở Bước 9 của Ví dụ tổng hợp 24, để thu được 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(đimethylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp (53mg).



6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp ở trên được phân tách thành các chất đồng phân trong các điều kiện dưới đây.

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250mm

Nhiệt độ: 40°C

Lưu lượng: 1,8mL/phút

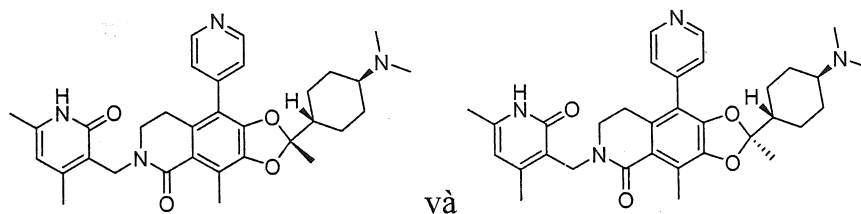
Bước sóng: 270nm

Dung môi rửa giải: etanol:n-hexan:diethylamin = 800:200:0,2 (% thể tích/thể tích)

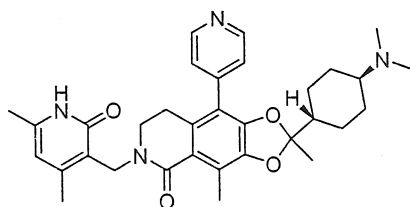
Pic thứ nhất : 18 phút (Hợp chất 32)

Pic thứ hai : 24 phút (Hợp chất 33)

Ví dụ tổng hợp 26: (R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 34) và (S)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 35)



Các phản ứng giống như ở Ví dụ tổng hợp 24 được thực hiện, chỉ khác là axit pyridin-4-boronic được sử dụng thay cho axit furan-2-boronic ở Bước 9 của Ví dụ tổng hợp 24, để thu được 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimethylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(pyridin-4-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (55mg).



6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimethylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(pyridin-4-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp ở trên được phân tách thành các chất đồng phân trong các điều kiện dưới đây.

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250mm

Nhiệt độ: 40°C

Lưu lượng: 1,8mL/phút

Bước sóng: 270nm

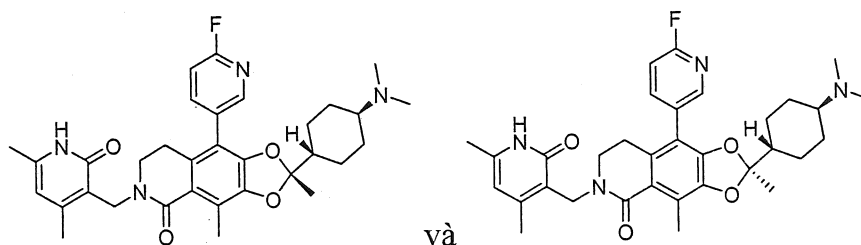
Dung môi rửa giải: etanol:n-hexan:diethylamin = 800:200:0,2 (% thể tích/thể tích)

Pic thứ nhất : 22 phút (Hợp chất 34)

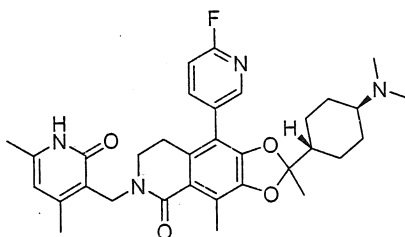
Pic thứ hai : 35 phút (Hợp chất 35)

Ví dụ tổng hợp 27: (R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimethylamino)xyclohexyl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 36) và (S)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimethylamino)xyclohexyl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-

[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 37)



Các phản ứng giống như ở Ví dụ tổng hợp 24) được thực hiện, chỉ khác là axit 6-flopyridin-3-boronic được sử dụng thay cho axit furan-2-boronic ở Bước 9 của Ví dụ tổng hợp 24, để thu được 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimethylamino)xyclohexyl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (36mg).



6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimethylamino)xyclohexyl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp ở trên được phân tách thành các chất đồng phân trong các điều kiện dưới đây.

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250mm

Nhiệt độ: 40°C

Lưu lượng: 1,8mL/phút

Bước sóng: 270nm

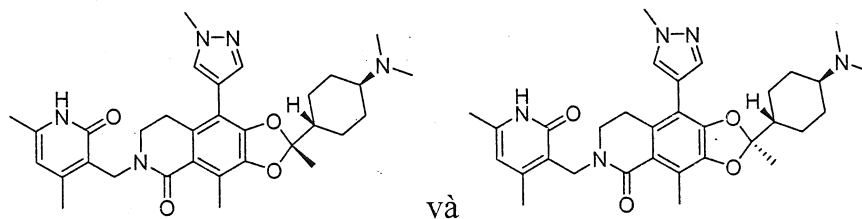
Dung môi rửa giải: etanol:n-hexan:dietylamin = 800:200:0,2 (% thể tích/thể tích)

Pic thứ nhất : 22 phút (Hợp chất 36)

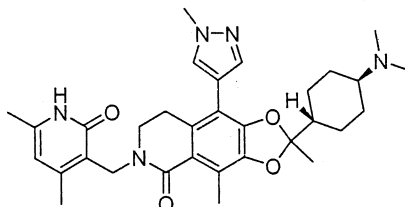
Pic thứ hai : 35 phút (Hợp chất 37)

Ví dụ tổng hợp 28: (R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimethylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-

7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 38) và (S)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetyl-amino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 39)



Các phản ứng giống như ở Ví dụ tổng hợp 24 được thực hiện, chỉ khác là pinacol este của axit 1-metylpyrazol-4-boronic được sử dụng thay cho axit furan-2-boronic ở Bước 9 của Ví dụ tổng hợp 24, để thu được 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetyl-amino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (68mg).



6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetyl-amino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp ở trên được phân tách thành các chất đồng phân trong các điều kiện dưới đây.

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250mm

Nhiệt độ: 40°C

Lưu lượng: 1,8mL/phút

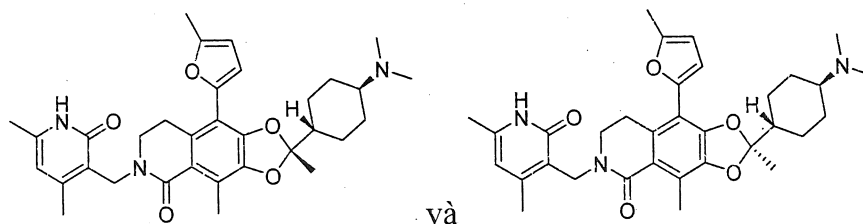
Bước sóng: 270nm

Dung môi rửa giải: etanol:n-hexan:dietylamin = 800:200:0,2 (% thể tích/thể tích)

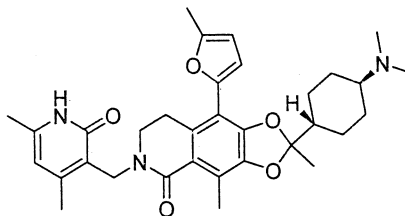
Pic thứ nhất : 26 phút (Hợp chất 38)

Pic thứ hai : 38 phút (Hợp chất 39)

Ví dụ tổng hợp 29] (R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimethylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(5-metylfuran-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 40) và (S)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimethylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(5-metylfuran-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 41)



Các phản ứng giống như ở Ví dụ tổng hợp 24 được thực hiện, chỉ khác là pinacol este của axit 5-metylfuran-2-boronic được sử dụng thay cho axit furan-2-boronic ở Bước 9 của Ví dụ tổng hợp 24, để thu được 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimethylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(5-metylfuran-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (48mg).



6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimethylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(5-metylfuran-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp ở trên được phân tách thành các chất đồng phân trong các điều kiện dưới đây.

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250mm

Nhiệt độ: 40°C

Lưu lượng: 1,8mL/phút

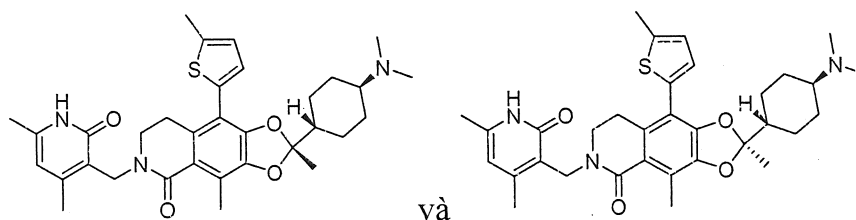
Bước sóng: 270nm

Dung môi rửa giải: etanol:n-hexan:diethylamin = 800:200:0,2 (% thể tích/thể tích)

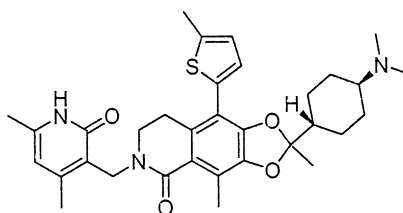
Pic thứ nhất : 19 phút (Hợp chất 40)

Pic thứ hai : 24 phút (Hợp chất 41)

Ví dụ tổng hợp 30: (R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetyl-amino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(5-metylthiophen-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 42) và (S)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetyl-amino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(5-metylthiophen-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 43)



Các phản ứng giống như ở Ví dụ tổng hợp 24 được thực hiện, chỉ khác là pinacol este của axit 5-metylthiophen-2-boronic được sử dụng thay cho axit furan-2-boronic ở Bước 9 của Ví dụ tổng hợp 24, để thu được 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetyl-amino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(5-metylthiophen-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (49mg).



6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetyl-amino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(5-metylthiophen-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp ở trên được phân tách thành các chất đồng phân trong các điều kiện dưới đây.

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250mm

Nhiệt độ: 40°C

Lưu lượng: 1,8mL/phút

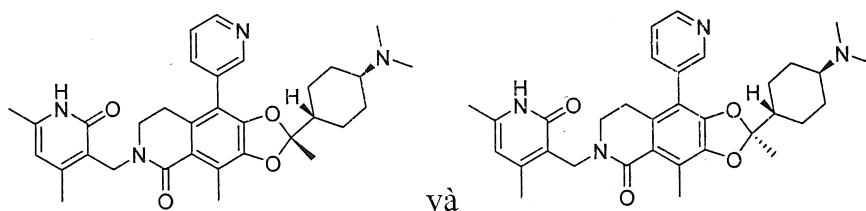
Bước sóng: 270nm

Dung môi rửa giải: etanol:n-hexan:dietylamin = 800:200:0,2 (% thể tích/thể tích)

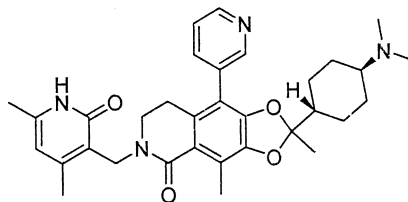
Pic thứ nhất : 19 phút (Hợp chất 42)

Pic thứ hai : 24 phút (Hợp chất 43)

Ví dụ tổng hợp 31: (R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(pyridin-3-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 44) và (S)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(pyridin-3-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 45)



Các phản ứng giống như ở Ví dụ tổng hợp 24 được thực hiện, chỉ khác là axit pyridin-3-boronic được sử dụng thay cho axit furan-2-boronic ở Bước 9 của Ví dụ tổng hợp 24, để thu được 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(pyridin-3-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (49mg).



6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(pyridin-3-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp ở trên được phân tách thành các chất đồng phân trong các điều kiện dưới đây.

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250mm

Nhiệt độ: 40°C

Lưu lượng: 1,8mL/phút

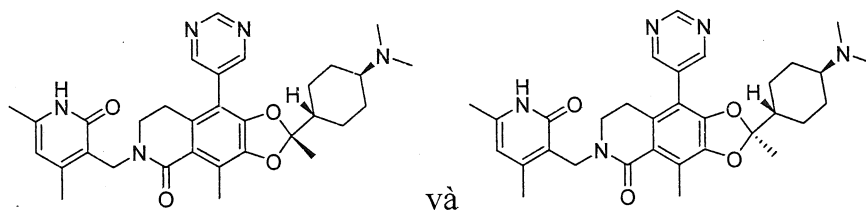
Bước sóng: 270nm

Dung môi rửa giải: etanol:n-hexan:dietylamin = 800:200:0,2 (% thể tích/thể tích)

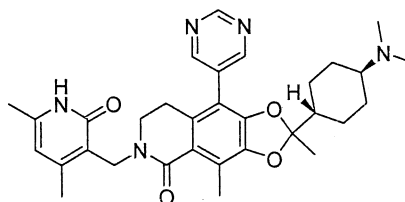
Pic thứ nhất : 22 phút (Hợp chất 44)

Pic thứ hai : 35 phút (Hợp chất 45)

Ví dụ tổng hợp 32: (R)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-9-(pyrimidin-5-yl)-7,8-dihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 46) và (S)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-9-(pyrimidin-5-yl)-7,8-dihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 47)



Các phản ứng giống như ở Ví dụ tổng hợp 24 được thực hiện, chỉ khác là axit pyrimidin-5-boronic được sử dụng thay cho axit furan-2-boronic ở Bước 9 của Ví dụ tổng hợp 24, để thu được 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-9-(pyrimidin-5-yl)-7,8-dihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (58mg).



6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-9-(pyrimidin-5-yl)-7,8-dihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp ở trên được phân tách thành các chất đồng phân trong các điều kiện dưới đây.

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250mm

Nhiệt độ: 40°C

Lưu lượng: 1,8mL/phút

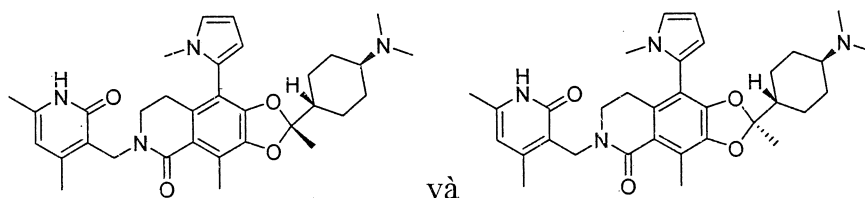
Bước sóng: 270nm

Dung môi rửa giải: etanol:n-hexan:diethylamin = 800:200:0,2 (% thể tích/thể tích)

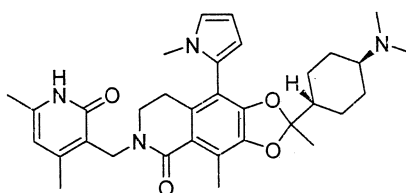
Pic thứ nhất : 28 phút (Hợp chất 46)

Pic thứ hai : 35 phút (Hợp chất 47)

Ví dụ tổng hợp 33: (R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimethylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(1-metyl-1H-pyrol-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 48) và (S)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimethylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(1-metyl-1H-pyrol-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 49)



Các phản ứng giống như ở Ví dụ tổng hợp 24 được thực hiện, chỉ khác là pinacol este của axit N-metylpyrol-2-boronic được sử dụng thay cho axit furan-2-boronic ở Bước 9 của Ví dụ tổng hợp 24, để thu được 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimethylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(1-metyl-1H-pyrol-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (9mg).



6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimethylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(1-metyl-1H-pyrol-2-yl)-7,8-đihydro-

[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp ở trên được phân tách thành các chất đồng phân trong các điều kiện dưới đây.

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250mm

Nhiệt độ: 40°C

Lưu lượng: 1,8mL/phút

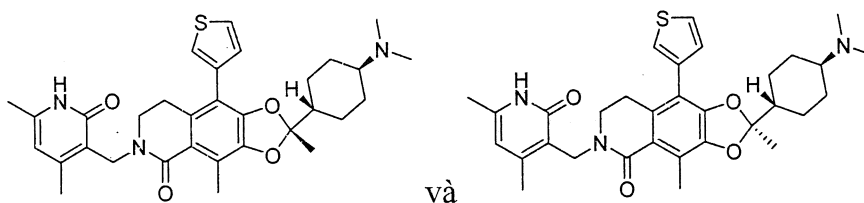
Bước sóng: 270nm

Dung môi rửa giải: etanol:n-hexan:đietylamin = 800:200:0,2 (% thể tích/thể tích)

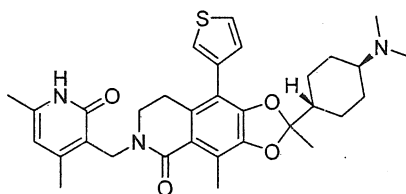
Pic thứ nhất : 25 phút (Hợp chất 48)

Pic thứ hai : 36 phút (Hợp chất 49)

Ví dụ tổng hợp 34] (R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamin)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(thiophen-3-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 50) và (S)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamin)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(thiophen-3-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 51)



Các phản ứng giống như ở Ví dụ tổng hợp 24 được thực hiện, chỉ khác là axit thiophen-3-boronic được sử dụng thay cho axit furan-2-boronic ở Bước 9 của Ví dụ tổng hợp 24, để thu được 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamin)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(thiophen-3-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (66mg).



6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyriđin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(thiophen-3-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp ở trên được phân tách thành các chất đồng phân trong các điều kiện dưới đây.

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250mm

Nhiệt độ: 40°C

Lưu lượng: 1,8mL/phút

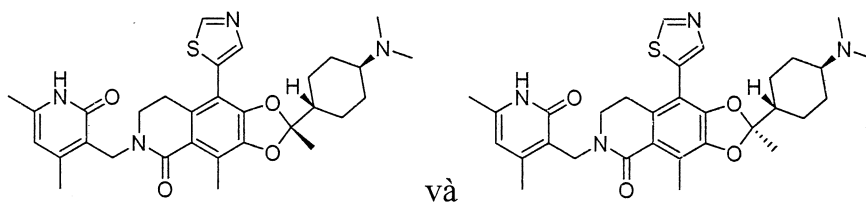
Bước sóng: 270nm

Dung môi rửa giải: etanol:n-hexan:đietylamin = 800:200:0,2 (% thể tích/thể tích)

Pic thứ nhất : 18 phút (Hợp chất 50)

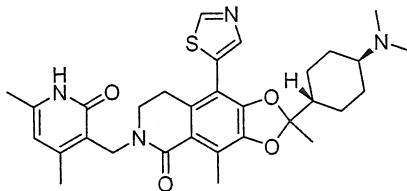
Pic thứ hai : 24 phút (Hợp chất 51)

Ví dụ tổng hợp 35: (R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyriđin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(thiazol-5-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 52) và (S)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyriđin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(thiazol-5-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 53)



Các phản ứng giống như ở Ví dụ tổng hợp 24 được thực hiện, chỉ khác là 5-(tetrametyl-1,3-2-đioxyborolan-2-yl)-1,3-thiazol được sử dụng thay cho axit furan-2-boronic ở Bước 9 của Ví dụ tổng hợp 24, để thu được 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyriđin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xclohexyl)-2,4-

dimethyl-9-(thiazol-5-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (7mg).



6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamin)oxyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(thiazol-5-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp ở trên được phân tách thành các chất đồng phân trong các điều kiện dưới đây.

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250mm

Nhiệt độ: 40°C

Lưu lượng: 1,8mL/phút

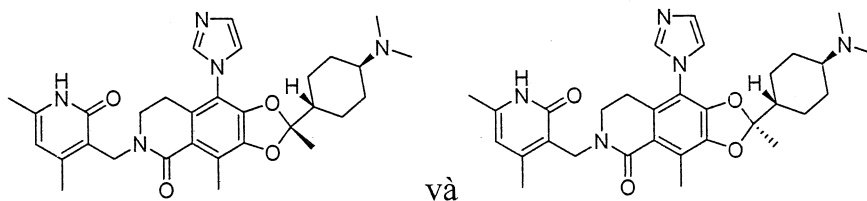
Bước sóng: 270nm

Dung môi rửa giải: etanol:n-hexan:đietylamin = 800:200:0,2 (% thể tích/thể tích)

Pic thứ nhất : 26 phút (Hợp chất 52)

Pic thứ hai : 38 phút (Hợp chất 53)

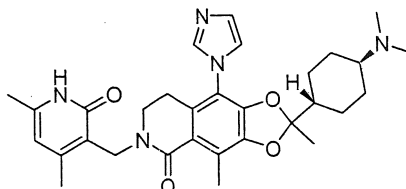
Ví dụ tổng hợp 36: (R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamin)oxyclohexyl)-9-(1H-Imidazol-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 54) và (S)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamin)oxyclohexyl)-9-(1H-imidazol-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 55)



t-butyl-((trans-4-(9-bromo-2,4-đimetyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)oxyclohexyl)carbamát đã được tổng hợp trong

Bước 8 của Ví dụ tổng hợp 24 (0,7g, 1,125mmol), sắt(II)axetylaxetonat (44mg, 0,125mmol), đồng axetat hydrat (25mg, 0,125mmol), kali cacbonat (346mg, 2,506mmol) và imidazol (1,28g, 1,879mmol) được bổ sung lần lượt vào N,N-dimetylaxetamit (7mL). Sau khi thay thế khí nitơ, hỗn hợp này được hồi lưu trong 13 giờ ở 80°C. Dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và được lọc qua lớp xelit. Phần cặn đã thu được bằng cách chưng cất chân không, phần lọc được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký trên cột silicagel cơ bản để thu được t-butyl-((trans-4-(9-(1H-imidazol-1-yl)-2,4-dimetyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)xyclohexyl)carbammat (100mg).

Bằng cách sử dụng t-butyl-((trans-4-(9-(1H-imidazol-1-yl)-2,4-dimetyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)xyclohexyl)carbammat đã được tổng hợp ở trên, phương pháp từ Bước 10 trở đi trong Ví dụ tổng hợp 24 được thực hiện để thu được 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-9-(1H-imidazol-1-yl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (10mg).



6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-9-(1H-imidazol-1-yl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp được phân tách thành các chất đồng phân trong các điều kiện dưới đây:

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250mm

Nhiệt độ: 40°C

Lưu lượng: 1,8mL/phút

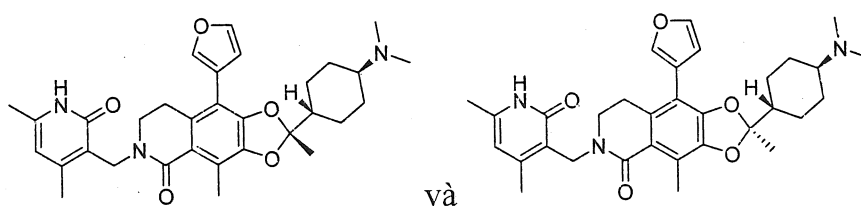
Bước sóng: 270nm

Dung môi rửa giải: etanol:n-hexan:dietylamin = 800:200:0,2 (% thể tích/thể tích)

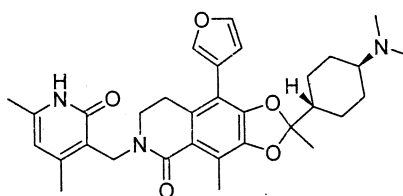
Pic thứ nhất : 28 phút (Hợp chất 54]

Pic thứ hai : 40 phút (Hợp chất 55]

Ví dụ tổng hợp 37: (R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimethylamino)xyclohexyl)-9-(furan-3-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 56) và (S)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimethylamino)xyclohexyl)-9-(furan-3-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 57)



Các phản ứng giống như ở Ví dụ tổng hợp 24 được thực hiện, chỉ khác là axit furan-3-boronic được sử dụng thay cho axit furan-2-boronic ở Bước 9 của Ví dụ tổng hợp 24, để thu được 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimethylamino)xyclohexyl)-9-(furan-3-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (50mg).



6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimethylamino)xyclohexyl)-9-(furan-3-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp ở trên được phân tách thành các chất đồng phân trong các điều kiện dưới đây.

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250mm

Nhiệt độ: 40°C

Lưu lượng: 1,8mL/phút

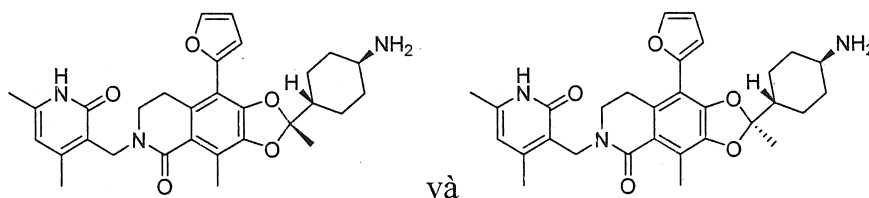
Bước sóng: 270nm

Dung môi rửa giải: etanol:n-hexan:diethylamin = 800:200:0,2 (% thể tích/thể tích)

Pic thứ nhất : 18 phút (Hợp chất 56)

Pic thứ hai : 24 phút (Hợp chất 57)

Ví dụ tổng hợp 38: (R)-2-(trans-4-aminoxyclohexyl)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 58) và (S)-2-(trans-4-aminoxyclohexyl)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 59)



2-(trans-4-aminoxyclohexyl)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp trong Bước 11 của Ví dụ tổng hợp 24 được phân tách thành các chất đồng phân trong các điều kiện dưới đây. Hóa học lập thể tuyệt đối của các chất đồng phân tương ứng không được xác định.

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250mm

Nhiệt độ: 40°C

Lưu lượng: 1,8mL/phút

Bước sóng: 270nm

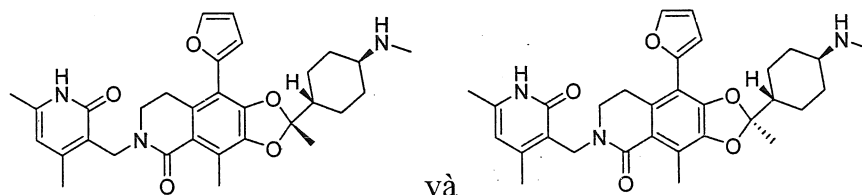
Dung môi rửa giải: etanol:n-hexan:dietylamin = 800:200:0,2 (% thể tích/thể tích)

Pic thứ nhất : 24 phút (Hợp chất 58)

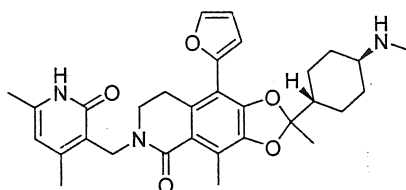
Pic thứ hai : 37 phút (Hợp chất 59)

Ví dụ tổng hợp 39: (R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-đimetyl-2-(trans-4-(metylamin)oxyclohexyl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 60) và (S)-6-((4,6-đimetyl-2-

oxo-1,2-dihiđropyriđin-3-yl)metyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-đimetyl-2-(trans-4-(metylamino)xcyclohexyl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 61)



Các phản ứng tới Bước 11 của Ví dụ tổng hợp 24 được thực hiện, chỉ khác là ở Bước 7 của Ví dụ tổng hợp 24, t-butyl(trans-4-etylnylxcyclohexyl)(metyl)carbamát được sử dụng thay cho t-butyl(trans-4-etylnylxcyclohexyl)carbamát, để thu được 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-dihiđropyriđin-3-yl)metyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-đimetyl-2-(trans-4-(metylamino)xcyclohexyl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (250mg).



6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-dihiđropyriđin-3-yl)metyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-đimetyl-2-(trans-4-(metylamino)xcyclohexyl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp ở trên được phân tách thành các chất đồng phân trong các điều kiện dưới đây.

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250mm

Nhiệt độ: 40°C

Lưu lượng: 1,8mL/phút

Bước sóng: 270nm

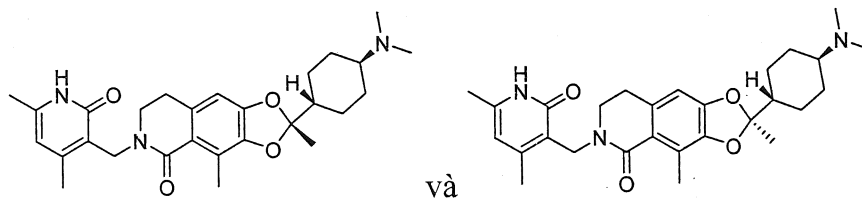
Dung môi rửa giải: etanol:n-hexan:đietylamin = 800:200:0,2 (% thể tích/thể tích)

Pic thứ nhất : 18 phút (Hợp chất 60)

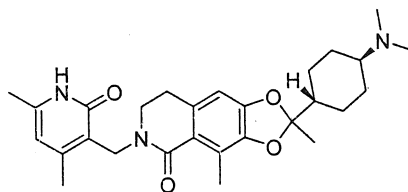
Pic thứ hai : 24 phút (Hợp chất 61)

Ví dụ tổng hợp 40: (S)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-dihiđropyriđin-3-yl)metyl)-2-

(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 62) và (R)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (Hợp chất 63)



Các phản ứng giống như ở Ví dụ tổng hợp 24 được thực hiện, trừ Bước 8 và Bước 9 của Ví dụ tổng hợp 24, để thu được 6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (50mg).



6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã được tổng hợp ở trên được phân tách thành các chất đồng phân trong các điều kiện dưới đây.

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250mm

Nhiệt độ: 40°C

Lưu lượng: 1,8mL/phút

Bước sóng: 270nm

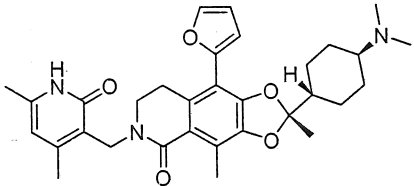
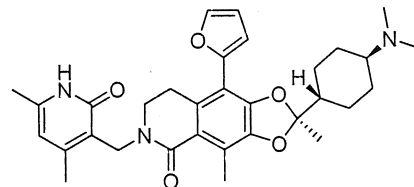
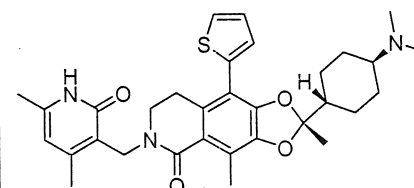
Dung môi rửa giải: etanol:n-hexan:diethylamin = 800:200:0,2 (% thể tích/thể tích)

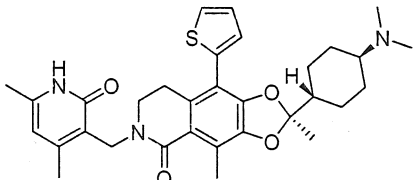
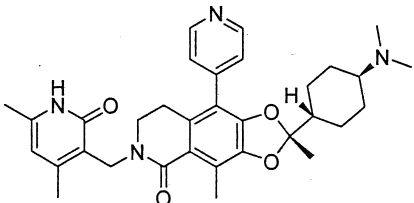
Pic thứ nhất : 18 phút (Hợp chất 62)

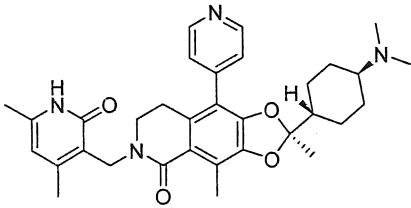
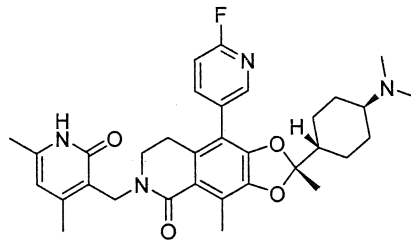
Pic thứ hai : 24 phút (Hợp chất 63)

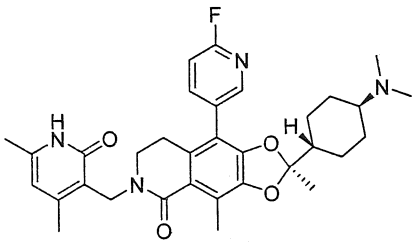
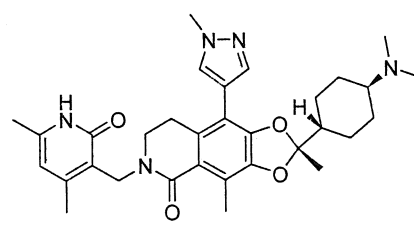
Bảng 4

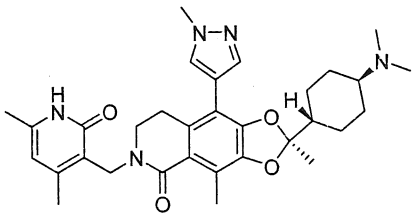
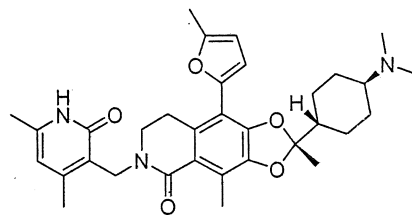
Hợp chất	Cấu trúc	Danh pháp	MS[M+H] ⁺
No.	quang phổ ¹ H-NMR (300MHz)		

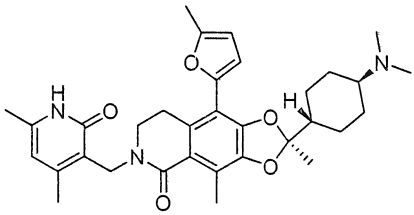
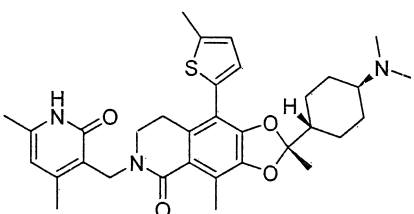
30		(R)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	546,3
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,84 (brs, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,94-2,89 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,29 (d, 3H), 2,26 (s, 9H), 2,13-2,11 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 4H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,32-1,13 (m, 4H).		
31		(S)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	546,3
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,84 (brs, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,94-2,89 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,29 (d, 3H), 2,26 (s, 9H), 2,13-2,11 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 4H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,32-1,13 (m, 4H).		
32		(R)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-9-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	562,3

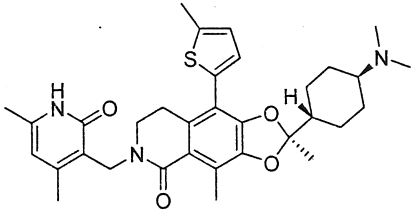
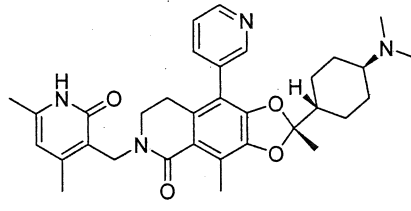
		yl)-7,8-dihydro- [1,3]dioxolo[4,5- g]isoquinolin-5(6H)-on	
		quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,89 (brs, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,78 (d, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (t, 1H), 2,15-1,96 (m, 4H), 1,82 (t, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,31-1,14 (m, 4H).	
33		(S)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-9-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	562,3
		quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,89 (brs, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,78 (d, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (t, 1H), 2,15-1,96 (m, 4H), 1,82 (t, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,31-1,14 (m, 4H).	
34		(R)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-9-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	557,3

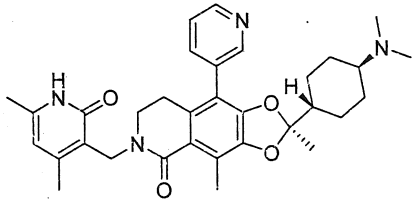
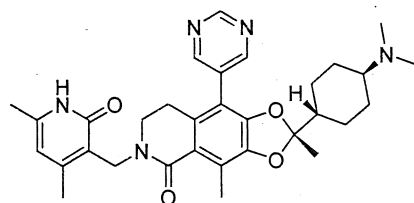
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,72 (brs, 1H), 8,64 (s, 2H), 7,20 (s, 2H), 5,89 (s, 1H), 4,76 (d, 2H), 3,38 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,21 (t, 1H), 2,01-1,97 (m, 4H), 1,78 (t, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,26-1,18 (m, 4H).		
35		(S)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-9-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	557,3
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,72 (brs, 1H), 8,64 (s, 2H), 7,20 (s, 2H), 5,89 (s, 1H), 4,76 (d, 2H), 3,38 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,21 (t, 1H), 2,01-1,97 (m, 4H), 1,78 (t, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,26-1,18 (m, 4H).		
36		(R)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	575,3

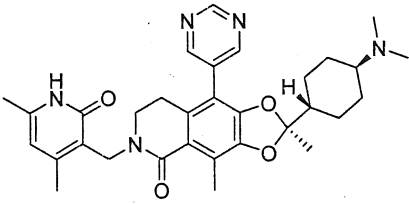
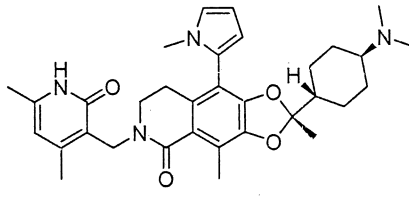
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,59 (brs, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,69 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,78 (d, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,55 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (t, 1H), 2,16-1,94 (m, 4H), 1,77 (t, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,26-1,18 (m, 4H).		
37		(S)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	575,3
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,59 (brs, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,69 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,78 (d, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,55 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (t, 1H), 2,16-1,94 (m, 4H), 1,77 (t, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,26-1,18 (m, 4H).		
38		(R)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-9-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	560,3

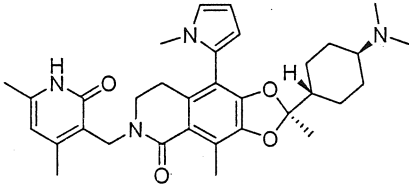
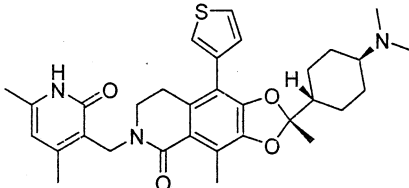
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,9 (brs, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,39 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 9H), 2,17-2,11 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 4H), 1,81-1,78 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,26-1,17 (m, 4H).		
39		(S)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-9-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	560,3
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,9 (brs, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,39 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 9H), 2,17-2,11 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 4H), 1,81-1,78 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,26-1,17 (m, 4H).		
40		(R)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-9-(5-methylfuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	560,3

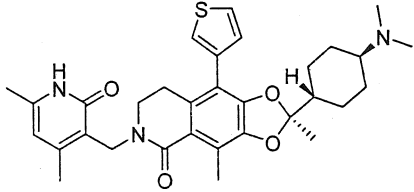
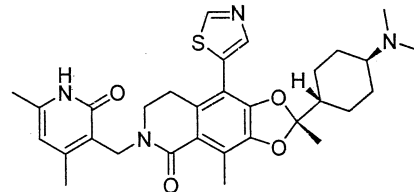
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,81 (brs, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,79 (d, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 9H), 2,15 (t, 1H), 2,12-1,83 (m, 4H), 1,80 (t, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,33-1,21 (m, 4H).		
41		(S)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-9-(5-methylfuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	560,3
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,81 (brs, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,79 (d, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 9H), 2,15 (t, 1H), 2,12-1,83 (m, 4H), 1,80 (t, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,33-1,21 (m, 4H).		
42		(R)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-9-(5-methylthiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	576,3

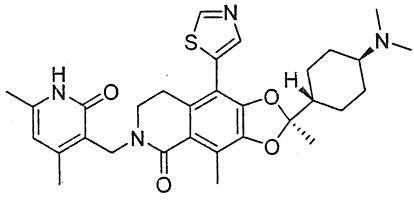
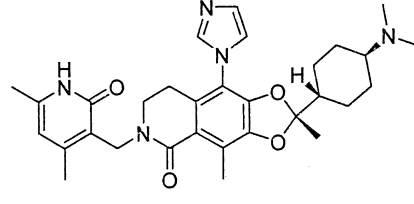
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,25 (brs, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,78 (d, 2H), 3,43-3,30 (m, 2H), 2,91-2,69 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 4H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,32-1,13 (m, 4H).		
43		(S)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-9-(5-methylthiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	576,3
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,25 (brs, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,78 (d, 2H), 3,43-3,30 (m, 2H), 2,91-2,69 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 4H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,32-1,13 (m, 4H).		
44		(R)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-9-(pyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	557,3

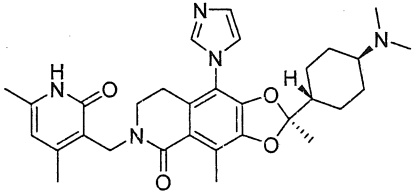
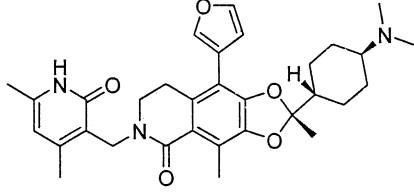
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,06 (brs, 1H), 8,58-8,53 (m, 2H), 7,58 (dt, 1H), 7,33 (dd, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,05-1,87 (m, 4H), 1,83-1,71 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,32-1,13 (m, 4H).		
45		(S)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xcyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(pyridin-3-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	557,3
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,06 (brs, 1H), 8,58-8,53 (m, 2H), 7,58 (dt, 1H), 7,33 (dd, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,05-1,87 (m, 4H), 1,83-1,71 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,32-1,13 (m, 4H).		
46		(R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xcyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(pyrimidin-5-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	558,3

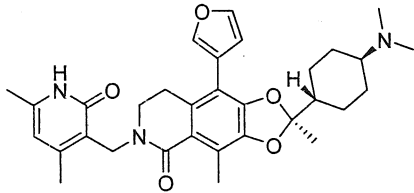
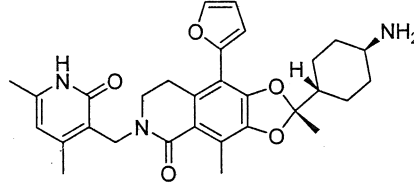
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,56 (brs, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,05-1,87 (m, 4H), 1,84-1,70 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,32-1,15 (m, 4H).		
47		(S)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xcyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(pyrimidin-5-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	558,3
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,56 (brs, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,05-1,87 (m, 4H), 1,84-1,70 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,32-1,15 (m, 4H).		
48		(R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xcyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(1-metyl-1H-pyrol-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	559,3

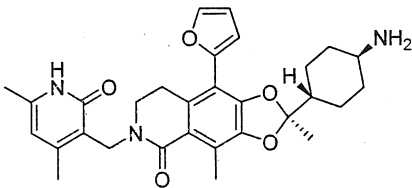
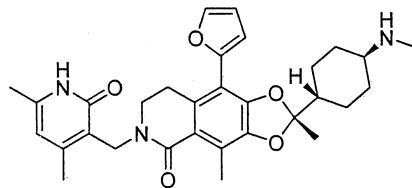
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,24 (brs, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,17 (dd, 1H), 5,99 (d, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,80 (q, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,36-3,31 (m, 2H), 2,56 (s, 4H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,25 (dd, 12H) 2,13-2,08 (m, 1H), 1,95-1,93 (m, 4H), 1,76-1,73 (m, 1H), 1,53 (d, 3H), 1,28-1,15 (m, 4H).		
49		(S)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	559,3
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,24 (brs, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,17 (dd, 1H), 5,99 (d, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,80 (q, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,36-3,31 (m, 2H), 2,56 (s, 4H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,25 (dd, 12H) 2,13-2,08 (m, 1H), 1,95-1,93 (m, 4H), 1,76-1,73 (m, 1H), 1,53 (d, 3H), 1,28-1,15 (m, 4H).		
50		(R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(thiophen-3-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	562,3

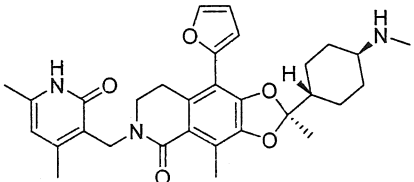
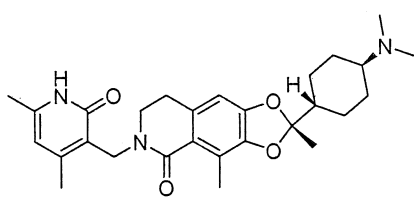
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,44 (brs, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,78 (d, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,15 (t, 1H), 1,98-1,95 (m, 4H), 1,77 (t, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,26-1,23 (m, 4H).		
51		(S)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xcyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(thiophen-3-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	562,3
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,44 (brs, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,78 (d, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,15 (t, 1H), 1,98-1,95 (m, 4H), 1,77 (t, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,26-1,23 (m, 4H).		
52		(R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xcyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(thiazol-5-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	563,3

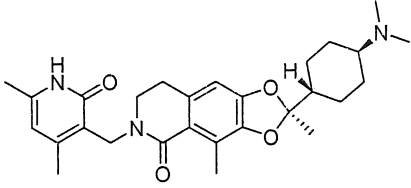
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,78 (brs, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,44-3,39 (m, 2H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,31 (s, 10H), 2,24-2,19 (m, 3H), 2,01-1,97 (m, 4H), 1,80-1,75 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,30-1,15 (m, 4H).		
53		(S)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-9-(thiazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	563,3
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,78 (brs, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,44-3,39 (m, 2H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,31 (s, 10H), 2,24-2,19 (m, 3H), 2,01-1,97 (m, 4H), 1,80-1,75 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,30-1,15 (m, 4H).		
54		(R)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-9-(1H-imidazol-1-yl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	546,3

	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,37 (brs, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,47-2,44 (m, 2H), 2,37 (s, 6H), 2,30 (s, 4H), 2,18-2,16 (m, 3H), 2,10-1,90 (m, 4H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,35-1,16 (m, 4H).		
55		(S)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-9-(1H-imidazol-1-yl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	546,3
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,37 (brs, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,47-2,44 (m, 2H), 2,37 (s, 6H), 2,30 (s, 4H), 2,18-2,16 (m, 3H), 2,10-1,90 (m, 4H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,35-1,16 (m, 4H).		
56		(R)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-9-(furan-3-yl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	546,3

	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,79 (brs, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,79 (d, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (t, 1H), 1,98-1,96 (m, 4H), 1,82 (t, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,32-1,24 (m, 4H).		
57		(S)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamin)oxyclohexyl)-9-(furan-3-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	546,3
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,79 (brs, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,79 (d, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (t, 1H), 1,98-1,96 (m, 4H), 1,82 (t, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,32-1,24 (m, 4H).		
58		(R)-2-(trans-4-aminoxyclohexyl)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	518,3

	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,79 (d, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,64 (t, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,95-1,91 (m, 4H), 1,85 (t, 1H), 1,77 (brs, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,34-1,29 (m, 4H).		
59		(S)-2-(trans-4-aminocyclohexyl)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	518,3
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,79 (d, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,64 (t, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,95-1,91 (m, 4H), 1,85 (t, 1H), 1,77 (brs, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,34-1,29 (m, 4H).		
60		(R)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-dimethyl-2-(trans-4-(methylamino)cyclohexyl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	532,3

	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,81 (d, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,35 (t, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,99 (t, 4H), 1,85 (t, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,30 (brs, 1H), 1,29-1,23 (m, 4H).		
61		(S)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-đimetyl-2-(trans-4-(metylaminơ)xyclohexyl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	532,3
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,81 (d, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,35 (t, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,99 (t, 4H), 1,85 (t, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,30 (brs, 1H), 1,29-1,23 (m, 4H).		
62		(S)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylaminơ)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	480,3
	quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,32 (brs, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,77 (d, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,14 (t, 1H), 2,77 (s, 6H), 2,69 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,34 (d, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,10 (d, 2H), 1,86 (t, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,56-1,53 (m, 2H).		

63		(R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	480,3
	quang phổ ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12,32 (brs, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,77 (d, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,14 (t, 1H), 2,77 (s, 6H), 2,69 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,34 (d, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,10 (d, 2H), 1,86 (t, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,56-1,53 (m, 2H).		

Ví dụ thử nghiệm 1: Đánh giá hoạt tính ức chế methyltransferaza EZH1/EZH2

Hoạt tính ức chế của các hợp chất đã được tổng hợp nêu trên đối với methyltransferaza EZH1 hoặc EZH2 được xác định. Các thử nghiệm được giao cho bộ phận Reaction Biology, và hoạt tính EZH1 hoặc EZH2 được đo bằng cách áp dụng thử nghiệm nhấp nháy gần khảo nghiệm bằng xạ ảnh phóng xạ. Để đo IC_{50} của các hợp chất đã được tổng hợp của EZH1 hoặc EZH2, 2,3nmol/L EZH1 hoặc EZH2, 1 $\mu\text{mol/L}$ histon H3 (21-44)-lys (biotin), 1,5 $\mu\text{mol/L}$ S-adenyl methionin (SAM) và 500 nmol/L 3H-SAM được bổ sung vào các hợp chất hoặc DMSO cùng với dung dịch đệm và để phản ứng trong 90 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch đệm này chứa 50mmol/L Tris-HCl, độ pH 8,0, 50mmol/L NaCl, 1mmol/L EDTA, 1mmol/L DTT, 1mmol/L PMSF và 1% DMSO. Axit trichloroaxetic được bổ sung vào để kết thúc phản ứng, và các hạt SPA đã phủ PVT streptavidin được thêm vào sau đó phản ứng 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Máy đọc đĩa TopCount NXT được sử dụng để đo giá trị methyl hóa của peptit nền. Các giá trị đo được được quy đổi thành phần trăm hoạt tính, thiết lập giá trị trung bình cho các lỗ đã được xử lý bằng DMSO là 100% và giá trị trung bình nền là 0%. Các giá trị IC_{50} được tính theo phương pháp phân tích “log(chất ức chế) so với đáp ứng chuẩn hóa

- độ dốc biến thiên” của chương trình GraphPad PRISM v6.

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm ức chế sự tăng trưởng tế bào

Mức độ ức chế sự tăng trưởng tế bào của các hợp chất đã được tổng hợp đối với các tế bào KARPAS-422 được kiểm tra. Chúng tế bào đã được nuôi cấy được chuẩn bị với mật độ $1,8.10^4$ tế bào/400 μ L và được đặt trong đĩa 48 lỗ. Môi trường RPMI 1640 bao gồm 20% huyết thanh bào thai bò được xử lý bằng các hợp chất thử nghiệm đã được pha loãng hàng loạt với các nồng độ quy định (0,001 đến 1000nM, độ pha loãng 1/10), sau đó được nuôi cấy trong 7 ngày. Phương pháp CTG được sử dụng để đo khả năng sống sót của tế bào và nồng độ ức chế sự phát triển tế bào của chủng tế bào là 50% (GI₅₀) được tính toán bằng phần mềm GraphPad Prism.

Các kết quả của Ví dụ thử nghiệm 1 và Ví dụ thử nghiệm 2 được đưa ra trong Bảng 5 dưới đây.

Bảng 5

Hợp chất No.	Hoạt tính ức chế enzym (IC ₅₀ , nM)		Hoạt tính ức chế sự tăng trưởng tế bào (GI ₅₀ , nM)
	EZH1	EZH2	KARPAS-422 (đột biến EZH2 ^{Y641N})
1	-	-	10 ~ 100
2	15	0,36	4,5
3	-	-	100 ~ 1,000
4	-	-	-
5	17	1,2	4,5
6	-	-	>1,000
7	-	-	-
8	167	15	3,9
9	-	-	100 ~ 1,000
10	-	-	4,1 ~ 55

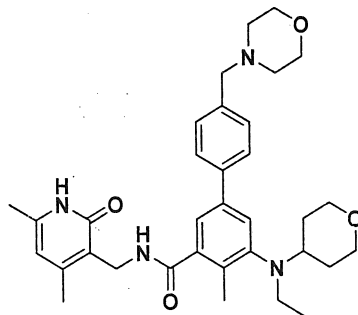
11	15	0,35	3,8 ~ 12
12	-	-	>1,000
13	-	-	30
14	-	-	45
15	-	-	-
16	-	-	36
17	-	-	-
18	-	-	27
19	-	-	-
20	-	-	47
21	-	-	18
22	-	-	12 ~ 19
23	12	0,59	3,7 ~ 6,8
24			100 ~ 1,000
25			14
26			46
27			9,8
28			13
29			36
30	8,3 ~ 10	1,2 ~ 1,7	3,9 ~ 8,4
31			>1,000
32	12	2,5	3,4
33			>1,000
34	32	3,4	3,7
35			>1,000
36	-	-	5,8
37			>1,000
38	-	-	5,8
39			>1,000

40	22	2,2	4,4 ~ 5,5
41			>1,000
42	-	-	5,7
43			>1,000
44	14	3,3	5,1
45		-	>1,000
46			7,0
47			>1,000
48	20	3,3	5,5
49	-	-	>1,000
50	22	3,8	4,9
51			>1,000
52	18	2,7	5,9
53			>1,000
54			28
55			>1,000
56			7,2
57			>1,000
58			28
59			>1,000
60			19
61			>1,000
62			
63			
Đối chứng A	83 ~ 197	2,0 ~ 2,9	19 ~ 114
Đối chứng B	17 ~ 46	0,73 ~ 2,0	1,3 ~ 15

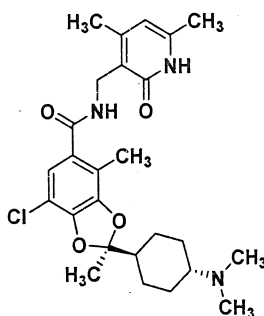
Ví dụ so sánh

Đối chứng A là N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-

(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (Tazemetostat). Quá trình tổng hợp hợp chất này được bắt đầu theo Phương án 44, trang 220 của WO2012/142504, và cấu trúc của nó là như sau:



Đối chứng B là (2R)-7-clo-2-[trans-4-(đimetylaminocyclohexyl)-N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-đimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (Valemetostat). Quá trình tổng hợp hợp chất này được bắt đầu theo Phương án 35, trang 137 của WO2014/141616, và cấu trúc của nó là như sau:



Ví dụ thử nghiệm so sánh: thử nghiệm hoạt tính ức chế methyltransferaza EZH1/EZH2 và ức chế sự tăng trưởng tế bào bằng cách sử dụng chủng tế bào ác tính huyết học

Đối chứng A [N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (Tazemetostat)] và Đối chứng B [(2R)-7-clo-2-[trans-4-(đimetylaminocyclohexyl)-N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-đimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (Valemetostat)] đã được tổng hợp theo các phương pháp đã nêu trong các ví dụ so sánh được sử dụng để

thực hiện các thử nghiệm hoạt tính ức chế methyltransferaza EZH1/EZH2 và ức chế sự tăng trưởng tế bào bằng cách sử dụng chủng tế bào ác tính huyết học tương tự như các phương pháp được mô tả trong Ví dụ thử nghiệm 1 và Ví dụ thử nghiệm 2.

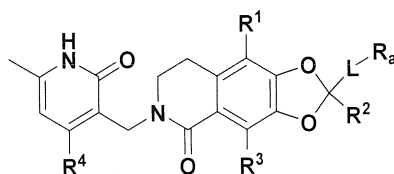
Các kết quả được thể hiện trong 5 nêu trên.

Như thấy được từ Bảng 5, các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế enzym EZH1 và/hoặc EZH2 vượt trội so với các đối chứng, và do vậy, chúng có hoạt tính ức chế sự tăng trưởng đối với chủng bào ác tính huyết học

Sáng chế đề cập đến các hợp chất dẫn xuất đioxoisoquinolinon mới và mô tả việc sử dụng nó. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các hợp chất dẫn xuất đioxoisoquinolinon mới có hoạt tính ức chế hoạt tính EZH1(Chất tăng cường zeste homolog 1) và/hoặc EZH2(Chất tăng cường zeste homolog 2), muối được dụng của nó, và/hoặc các chế phẩm được chứa chúng.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất dẫn xuất đioxoisoquinolinon có công thức (1a) dưới đây, muối được dụng, chất đồng phân quang học, hydrat và solvat của nó :



trong đó, trong công thức (1a),

R^1 là H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkenyl, nitril, aryl, heteroxyclyl thơm có 5 tới 6 cạnh chứa 1 tới 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S, hoặc heteroxyclyl béo bao gồm hoặc không bao gồm các liên kết không no trong các phần của vòng 5 tới 6 cạnh, trong đó vòng này có 1 tới 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm N, O và S;

C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkenyl, aryl, hoặc heteroxyclyl thơm có 5 tới 6 cạnh chứa 1 tới 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S, hoặc heteroxyclyl béo bao gồm hoặc không bao gồm các liên kết không no trong các phần của vòng 5 tới 6 cạnh, trong đó vòng này có 1 tới 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm N, O và S, được thế hoặc không được thế bởi 1 tới 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm (A) dưới đây;

L là một liên kết hoặc C_{1-6} alkylen;

R_a là C_{5-9} bixycloalkyl đã được thế; trong đó C_{5-9} bixycloalkyl đã được thế bởi NR^5R^6 , trong đó R^5 và R^6 , một cách tương ứng và độc lập với nhau là, H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^2 là H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^3 là H, halogen hoặc C_{1-6} alkyl;

R^4 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy hoặc thio- C_{1-6} alkyl;

nhóm (A) bao gồm halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, heteroxyclyl béo có 5 tới 6

cạnh có vòng có 1 tới 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S, trong đó các nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy và heteroxyclyl béo có 5 tới 6 cạnh được thế hoặc không được thế bằng 1 tới 3 phần tử thế được chọn một cách độc lập từ nhóm (B) dưới đây;

nhóm (B) bao gồm halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, heteroxyclyl béo có 5 tới 6 cạnh có vòng có 1 tới 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S, trong đó các nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy và heteroxyclyl béo có 5 tới 6 cạnh được thế hoặc không được thế bằng 1 tới 3 phần tử thế được chọn một cách độc lập từ nhóm (C) dưới đây; và,

nhóm (C) là halogen, C_{1-6} alkyl, hoặc heteroxyclyl béo có 5 tới 6 cạnh có vòng có 1 tới 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R_a là bixyclo[2.2.2]octyl đã được thế, trong đó bixyclo[2.2.2]octyl đã được thế được thế bởi NR^5R^6 , trong đó R^5 và R^6 , một cách tương ứng và độc độc lập với nhau, là H hoặc C_{1-6} alkyl.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là H, halogen, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{3-5} xycloalkyl hoặc C_{3-5} xycloalkenyl.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^2 là methyl.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^3 là methyl hoặc halogen.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^4 là methyl, propyl, metoxy hoặc thiometyl.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (1a) được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất dưới đây:

9-clo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

chất đồng phân 9-clo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on A;

chất đồng phân 9-clo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on B;

9-clo-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-6-((4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

chất đồng phân 9-clo-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-6-((4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on A;

chất đồng phân 9-clo-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-6-((4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on B;

9-clo-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-6-((6-metyl-4-(metylthio)-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-7,8-đihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

chất đồng phân 9-clo-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-6-((6-metyl-4-(metylthio)-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-7,8-đihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on A;

chất đồng phân 9-clo-2-(4-(đimethylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-6-((6-metyl-4-(metylthio)-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-7,8-đihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on B;

9-bromo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-

(đimetylaminobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-
 [1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;
 chất đồng phân 9-bromo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-
 (4-(đimetylaminobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-
 [1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on A;
 chất đồng phân 9-bromo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-
 (4-(đimetylaminobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-
 [1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on B;
 9-xyclopropyl-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-
 (đimetylaminobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-
 [1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;
 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-
 (đimetylaminobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-
 [1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;
 9-(xyclopent-1-en-1-yl)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-
 (4-(đimetylaminobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-
 [1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;
 9-xyclopentyl-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-
 (đimetylaminobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-
 [1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;
 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-
 (đimetylaminobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-9-vinyl-7,8-đihydro-
 [1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;
 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-
 (đimetylaminobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-9-etyl-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-
 [1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;
 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-
 (đimetylaminobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4-đimetyl-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-
 đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;
 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-

(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-9-isopropyl-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-9-ethn-yl-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4,9-trimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

chất đồng phân 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4,9-trimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on A;

chất đồng phân 6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4,9-trimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on B;

2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-6-((4-metox-yl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-đihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,4,9-trimetyl-6-((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-7,8-đihydro[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

4-clo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2,9-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

4,9-điclo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2-metyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on; và

9-clo-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(đimetyl-amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-4-metyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on.

8. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất dẫn xuất

đioxoisoquinolinon, muối được dụng, chất đồng phân quang học, hydrat và solvat của nó, khác biệt ở chỗ nó được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất dưới đây :

(R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(thiophen-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(pyridin-4-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-2,4-đimetyl-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(5-metylfuran-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(5-metylthiophen-2-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(pyridin-3-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(đimetylamino)xyclohexyl)-2,4-đimetyl-9-(pyrimidin-5-yl)-7,8-đihydro-[1,3]đioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-9-(1-methyl-1H-pyrol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-9-(thiophen-3-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-9-(thiazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-9-(1H-imidazol-1-yl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-9-(furan-3-yl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(R)-2-(trans-4-aminocyclohexyl)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on; và

(R)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-dimethyl-2-(trans-4-(methylamino)cyclohexyl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on.

9. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất dẫn xuất đioxoisoquinolinon được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất dưới đây, muối được dụng, chất đồng phân quang học, hydrat và solvat của nó:

6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-9-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-9-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-

[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;
 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihidropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-
 (dimetylamino)xclohexyl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-2,4-dimetyl-7,8-dihidro-
 [1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;
 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihidropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-
 (dimetylamino)xclohexyl)-2,4-dimetyl-9-(5-metylfuran-2-yl)-7,8-dihidro-
 [1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;
 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihidropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-
 (dimetylamino)xclohexyl)-2,4-dimetyl-9-(5-metylthiophen-2-yl)-7,8-dihidro-
 [1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;
 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihidropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-
 (dimetylamino)xclohexyl)-2,4-dimetyl-9-(pyrimidin-5-yl)-7,8-dihidro-
 [1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;
 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihidropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-
 (dimetylamino)xclohexyl)-2,4-dimetyl-9-(1-metyl-1H-pyrol-2-yl)-7,8-dihidro-
 [1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H pyrol)-on;
 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihidropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-
 (dimetylamino)xclohexyl)-2,4-dimetyl-9-(thiophen-3-yl)-7,8-dihidro-
 [1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;
 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihidropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-
 (dimetylamino)xclohexyl)-9-(1H-imidazol-1-yl)-2,4-dimetyl-7,8-dihidro-
 [1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;
 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihidropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-
 (dimetylamino)xclohexyl)-9-(furan-3-yl)-2,4-dimetyl-7,8-dihidro-
 [1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;
 2-(trans-4-aminoxclohexyl)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihidropyridin-3-
 yl)metyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-dimetyl-7,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-
 5(6H)-on; và,
 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihidropyridin-3-yl)metyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-dimetyl-
 2-(trans-4-(metylamino)xclohexyl)-7,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-

5(6H)-on.

10. Chế phẩm dược chứa hoạt chất là hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 9 hoặc muối dược dụng của nó để điều trị ung thư hoặc khối u mà có thể điều trị bằng cách ức chế hoạt tính enzym EZH1 (Chất tăng cường zeste homolog 1) và/hoặc EZH2 (Chất tăng cường zeste homolog 2).

11. Dược phẩm chứa chế phẩm dược theo điểm 10.

12. Dược phẩm theo điểm 11, trong đó dược phẩm này có dạng viên nén, thuốc viên, bột, viên nang, sirô hoặc nhũ tương.

13. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó dược này còn chứa một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm chất mang dược dụng, chất bổ trợ và tá dược.