



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0042086
(51)^{2020.01} C07D 491/04; A61K 31/4743; A61P (13) B
35/00

(21) 1-2021-05030 (22) 19/02/2020
(86) PCT/KR2020/002427 19/02/2020 (87) WO2020/171606 27/08/2020
(30) 10-2019-0019544 19/02/2019 KR
(45) 25/12/2024 441 (43) 27/12/2021 405
(73) HANMI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)
214, Muha-ro, Paltan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 18536, Republic of Korea
(72) HONG, Dong Jin (KR); JUNG, Seung Hyun (KR); PARK, Chang Hee (KR); KIM,
Seo Hee (KR); HWANG, Ji Young (KR); AHN, Young Gil (KR).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG CÓ BA VÒNG, CHẾ PHẨM DƯỢC VÀ DƯỢC PHẨM
CHỨA CHẾ PHẨM DƯỢC NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng có ba vòng có hoạt tính ức chế hoạt tính EZH1 (chất tăng cường chất tương đồng zeste 1) và/hoặc EZH2 (chất tăng cường chất tương đồng zeste 2), muối dược dụng của nó, chế phẩm dược và dược phẩm chứa chế phẩm dược này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng có ba vòng có hoạt tính ức chế hoạt tính EZH1 (chất tăng cường chất tương đồng zeste 1) và/hoặc EZH2 (chất tăng cường chất tương đồng zeste 2), muối được dụng của nó, chế phẩm được và được phẩm chứa chế phẩm được này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nhiễm sắc thể kiểm soát động lực quá trình sao chép hoặc phiên mã gen bằng cách thay đổi cấu trúc bậc cao hơn của chúng thông qua quá trình methyl hóa ADN cấu thành của chúng hoặc các cải biến khác nhau (axetyl hóa, methyl hóa, phosphoryl hóa, ubiquitin hóa, v.v.) của histon (histon H2A, H2B, H3 và H4) .

Nói chung, quá trình trimethyl hóa lysin ở vị trí thứ 4 từ đầu tận cùng N của histon H3 (H3K4me3) có chức năng kích hoạt phiên mã, trong khi quá trình trimethyl hóa lysin ở vị trí thứ 27 (H3K27me3) có chức năng ức chế phiên mã. Quá trình trimethyl hóa thứ nhất và thứ hai này được thực hiện bởi phức hợp trithorax và phức hợp ức chế Polycomb 2 (PRC2), tương ứng (*Cell* 2007, 128, 735-745; *Nat. Rev. Cancer* 2010, 10, 669-682).

Nhóm gen Polycomb được xác định là gen kiểm soát sự hình thành phôi của ruồi giấm (*drosophila*) và cũng được bảo tồn ở động vật có xương sống (*Nat. Rev. Genet.* 2007, 8, 9-22). Trong *drosophila*, chất tăng cường của protein zeste là một tiểu đơn vị xúc tác chịu trách nhiệm cho quá trình methyl hóa H3K27 của PRC2. Cả EZH1 (chất tăng cường chất tương đồng zeste 1 (ruồi giấm)) và EZH2 (chất tăng cường chất tương đồng zeste 2 (ruồi giấm)) đều là chất tương đồng của động vật có vú của chất tăng cường *drosophila* zeste (*EMBO J.* 1997, 16, 3219-3232; *Mamm. Genome.* 1999, 10, 311-314). Các miền hoạt tính của enzym (miền SET) của EZH1 và EZH2 có độ tương đồng cao. Ở người hoặc chuột, tồn tại hai loại PRC2 (PRC2-EZH1 và PRC2-EZH2) chứa EZH1 hoặc EZH2 như một tiểu đơn vị xúc tác (*Mol. Cell* 2008, 32, 491-502; *Mol. Cell* 2008, 32, 503-518).

Trong tế bào ES, EZH1 và EZH2 hoạt động hợp tác hoặc bổ sung, và tham gia vào

việc duy trì tế bào ES (*Mol. Cell* 2008, 32, 491-502). Ngoài ra, đã có báo cáo rằng EZH1 và EZH2 cũng hợp tác hoạt động đến sự hình thành và duy trì các nang tóc hoặc sự biệt hóa của các tế bào Merkel, và cả hai loại này cũng rất quan trọng đối với việc duy trì các tế bào gốc tạo máu (*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).

Cho đến nay, sự gia tăng biểu hiện của EZH2 đã được báo cáo trong một số bệnh ung thư 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, ung thư thận và ung thư đầu và cổ, và cũng đã được báo cáo rằng tiên lượng xấu ở một số bệnh ung thư này tương quan với sự gia tăng biểu hiện của EZH2 (*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; *Cancer Cell* 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). Cũng có một báo cáo chỉ ra rằng việc làm bất hoạt EZH2 trong các dòng tế bào có nguồn gốc từ các bệnh ung thư này ức chế sự phát triển của tế bào (*Nature* 2002, 419, 624-629; *Oncogene* 2009, 28, 843-853). Ngoài ra, khi EZH2 biểu hiện quá mức ở các dòng tế bào không ung thư của hệ thống biểu mô, các kiểu hình đặc trưng của ung thư xuất hiện, như xâm lấn hoặc tăng sinh tế bào tăng cường trong môi trường thạch mềm (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003, 100, 11606-11611).

Đã có báo cáo rằng, trong ung thư hạch bạch huyết dạng nang (FL) hoặc ung thư hạch bạch huyết loại tế bào B lớn lan tỏa ở trung tâm nang (DLBCL), đột biến soma được tìm thấy ở tyrosin 641, alanin 677 và alanin 687 (Y641F, Y641N, Y641S, Y641H, Y641C, A677G và A687V) của EZH2, và do những đột biến này, chức năng của EZH2 được tăng cường, và do đó mức độ cải biến H3K27me3 trong tế bào tăng lên đáng kể (*Nat. Genet.* 2010, 42, 181-185; *FEBS Lett.* 2011, 585, 3011-3014; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012, 109, 2989-2994; *FEBS Lett.* 2012, 586, 3448-3451). Các hợp chất ức chế đặc hiệu hoạt tính enzym EZH2 ức chế, cả *in vitro* và *in vivo* (mô hình xenograft), sự phát triển của dòng tế bào ung thư có đột biến soma này trong EZH2 (*Nature* 2012, 492, 108-112; *Nat. Chem. Biol.* 2012, 8, 890-896).

Những sự kiện này cho thấy rằng việc bất hoạt EZH2 hoặc ức chế hoạt tính enzym

của nó rất hữu ích cho việc điều trị ung thư có biểu hiện gia tăng của EZH2 hoặc đột biến soma trong EZH2.

Mặc dù có rất nhiều kiến thức về quá trình sinh ung thư tế bào do EZH2 gây ra, nhưng vẫn chưa thực hiện được nhiều phân tích về mối quan hệ giữa EZH1 và quá trình sinh ung thư tế bào. Tuy nhiên, gần đây người ta đã phát hiện ra rằng việc ức chế PRC2 nói chung ngăn chặn sự tiến triển của bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML) do gen dung hợp MLL-AF9 gây ra, nhưng chỉ riêng việc ức chế EZH2 là không đủ cho sự ức chế này (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012, 109, 5028-5033). Điều này có nghĩa là chỉ ức chế PRC2-EZH2 là không đủ để ức chế bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính do gen dung hợp MLL-AF9 gây ra và sự ức chế đồng thời PRC2-EZH1 và PRC2-EZH2 là cần thiết cho quá trình ức chế này.

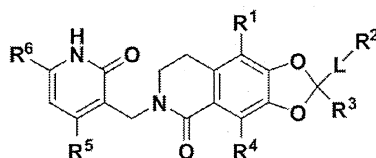
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu về các hợp chất liên quan đến khái niệm được mô tả nêu trên, và kết quả là, đã phát hiện ra rằng các hợp chất dị vòng có ba vòng mới có hoạt tính ức chế chống lại EZH1 và/hoặc EZH2, do đó thực hiện sáng chế.

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất dị vòng có ba vòng mới có hoạt tính ức chế tuyệt vời đối với EZH1 và/hoặc EZH2.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa hợp chất nêu trên với lượng hữu hiệu điều trị bệnh.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn trong số hợp chất dị vòng có ba vòng có công thức 1, muối được dụng, chất đồng phân quang học, hydrat, và solvat của nó:



[Công thức 1]

trong đó:

R¹ là H, halogen, xyano, C₁₋₆ alkyl chứa từ 0 đến 3 nguyên tử halogen, C₁₋₆ alkoxy

chứa từ 0 đến 3 nguyên tử halogen, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkenyl, aryl, heteroxyclyl thơm có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó, hoặc heteroxyclyl béo có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó và chứa hoặc không chứa liên kết không no trong một phần của vòng của nó;

C_{3-6} xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl thơm có từ 5 đến 6 cạnh nêu trên chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó, hoặc heteroxyclyl béo có từ 5 đến 6 cạnh nêu trên chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó và chứa hoặc không chứa liên kết không no trong một phần của vòng của nó không được thế hoặc được thế bằng một đến ba gốc độc lập được chọn từ nhóm A dưới đây;

L là liên kết, C_{1-6} alkylen, hoặc oxy(C_{1-6})alkylen;

R^2 là H, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxyclyl béo có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó, aryl, heteroxyclyl thơm có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó, hoặc heteroaryl hai vòng có từ 5 đến 12 cạnh;

C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxyclyl béo có từ 5 đến 6 cạnh, aryl, heteroxyclyl thơm có từ 5 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl hai vòng có từ 5 đến 12 cạnh nêu trên không được thế hoặc được thế bằng một hoặc ba gốc độc lập được chọn từ nhóm C dưới đây;

R^3 là C_{1-6} alkyl;

R^4 là H, halogen, hoặc a C_{1-6} alkyl chứa từ 0 đến 3 nguyên tử halogen;

R^5 là C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkoxy;

R^6 là C_{1-6} alkyl;

nhóm A bao gồm halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, hoặc heteroxyclyl béo có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy và heteroxyclyl béo có từ 5 đến 6 cạnh nêu trên không được thế hoặc được thế bằng một đến ba gốc độc lập được chọn từ nhóm

B dưới đây;

nhóm B bao gồm halogen, C₁₋₆ alkyl, hoặc heteroxyclyl béo có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó; và

nhóm C bao gồm hydroxy, formyl, C₁₋₆ alkyl được thế bằng 0 đến 3 nguyên tử halogen, C₁₋₆ alkylcarbonyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylsulfonyl, -NR²⁰R²¹, (C₁₋₆)alkoxy(C₁₋₆)alkyl, di(C₁₋₆)alkylamino(C₁₋₆)alkyl, hoặc heteroxyclyl béo có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 2 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó, trong đó mỗi R²⁰ và R²¹ độc lập là H, formyl, C₁₋₆ alkyl, hoặc C₁₋₆ alkylcarbonyl được thế hoặc không được thế.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm và thuốc để phòng hoặc điều trị các bệnh khác nhau liên quan đến EZH1 và/hoặc EZH2, được phẩm và thuốc này chứa hợp chất nêu trên với lượng hữu hiệu điều trị bệnh.

Hợp chất dị vòng có ba vòng có công thức 1 theo sáng chế có hoạt tính ức chế tuyệt vời đối với EZH1 và/hoặc EZH2, và có thể có hoạt tính kháng ung thư chống lại bệnh ung thư liên quan đến hoạt tính của EZH1, EZH2 hoặc của cả EZH1 và EZH2, và có thể được sử dụng hữu hiệu làm được chất điều trị bệnh ung thư.

Hợp chất dị vòng có ba vòng có công thức 1 theo sáng chế có hoạt tính ức chế tuyệt vời đối với EZH1 và/hoặc EZH2, do đó có thể có hoạt tính kháng ung thư chống lại bệnh ung thư liên quan đến hoạt tính của EZH1, EZH2 hoặc cả EZH1 và EZH2, và có thể được sử dụng hữu hiệu làm được chất điều trị bệnh ung thư.

Các định nghĩa được liệt kê dưới đây là định nghĩa của các thuật ngữ khác nhau được sử dụng để mô tả sáng chế. Các định nghĩa này được áp dụng trong toàn bộ bản mô tả này, riêng lẻ hoặc như một phần của các thuật ngữ bao gồm chúng, trừ khi được giới hạn khác đi.

Thuật ngữ “halogen” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ flo, clo, brom hoặc iot, trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ “hydroxyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm -OH, trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ “alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ các gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh no có công thức C_nH_{2n+1} , trừ khi có quy định khác. Cụ thể, thuật ngữ “alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ các gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh no, mỗi gốc chứa từ 1 đến 6, 1 đến 8, 1 đến 10, hoặc 1 đến 20 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các gốc này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các gốc metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, neopentyl, n-hexyl, heptyl, và octyl. Ví dụ, thuật ngữ “ C_{1-6} alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, trừ khi có quy định khác. Các ví dụ về chúng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, n-hexyl, và các gốc tương tự.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “alkenyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm hóa trị một có nguồn gốc từ gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh không no có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Cụ thể, thuật ngữ “alkenyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ các gốc đơn hóa trị mạch nhánh hoặc mạch thẳng không no, mỗi gốc chứa từ 2 đến 6, 2 đến 8, 2 đến 10, hoặc 2 đến 20 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về chúng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các gốc etenyl, propenyl, butenyl, 1-metyl-2-buten-1-yl, heptenyl và octenyl.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “alkynyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm hóa trị một có nguồn gốc từ gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh không no có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “alkoxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc oxy đơn hóa trị có công thức OC_nH_{2n+1} , chứa từ 1 đến 6, 1 đến 8, 1 đến 10, hoặc 1 đến 20 nguyên tử cacbon và có nguồn gốc từ một gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ, thuật ngữ “ C_{1-6} alkoxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có gốc oxy chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, trừ khi có quy định khác. Các ví dụ về chúng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, t-butoxy, pentoxy, hexoxy và các gốc tương tự.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “xycloalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để

chỉ nhóm hóa trị một có nguồn gốc từ hợp chất vòng cacbon đơn vòng no hoặc đơn vòng một phần không no. Ví dụ, thuật ngữ “C₃₋₇ xycloalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm chức hydrocacbon đơn vòng bão hòa hoặc một phần không no có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon. Ví dụ về xycloalkyl no bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và các gốc tương tự.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “heteroxyclyl” (gốc dị vòng) được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm hóa trị đơn đơn vòng từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử hoặc nhóm chức được chọn trong số N, O, S, SO và SO₂. Ví dụ về chúng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 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-dioxide thiomorpholin-4-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-3-yl, azetidin-1-yl, azetidin-3-yl, aziridin-1-yl, azepan-1-yl, azepan-3-yl, azepan-4-yl.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “aryl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hệ vòng cacbon đơn hoặc đa vòng chứa từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon và có một hoặc nhiều vòng thơm được hợp nhất hoặc không hợp nhất. Ví dụ về aryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, naphtyl, tetrahydronaphtyl, indenyl, andracenyl, và các gốc tương tự.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “heteroaryl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm thơm đơn vòng hoặc hai vòng hoặc cao hơn có từ 5 đến 12 cạnh (tốt hơn nếu từ 5 đến 7 cạnh) chứa ít nhất một đến 4, tốt nhất là từ 1 đến 3 dị nguyên tử, được chọn trong số O, N và S. Các ví dụ về heteroaryl đơn vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thiazolyl, oxazolyl, thiophenyl, furanyl, pyrolyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, và các nhóm tương tự như vậy. Ví dụ về heteroaryl hai vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, indolyl, benzothiophenyl, benzofuranyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzthiazolyl, benzthiadiazolyl, benztriazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, purinyl, furopyridinyl và các nhóm tương tự của chúng.

Thuật ngữ “hoạt tính enzym của EZH1 và/hoặc EZH2” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hoạt tính enzym của EZH1 và/hoặc EZH2 đưa nhóm metyl vào lysin 27 của histon H3 và thuật ngữ “biểu hiện tăng của EZH1 và/hoặc EZH2” được sử dụng trong

bản mô tả để chỉ mức độ biểu hiện của protein EZH1 và/hoặc protein EZH2 được tăng lên bằng cách tăng cường hoạt động phiên mã gen, thúc đẩy dịch mã, ức chế sự phân hủy protein, tăng cường ổn định protein, hoặc các đặc tính tương tự.

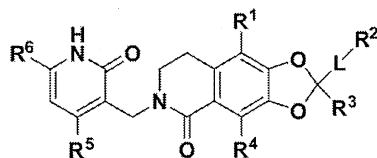
Thuật ngữ “đột biến tồn tại trong EZH1 và/hoặc EZH2” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ đột biến tồn tại trong trình tự nucleotit và/hoặc trình tự axit amin của EZH1 và/hoặc EZH2. Ví dụ, đột biến soma tồn tại ở tyrosin 641, alanin 677, alanin 687 của EZH2 (Y641F, Y641N, Y641S, Y641C, A677G và A687V).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn trong phần mô tả dưới đây.

Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng có ba vòng có công thức 1, cụ thể hơn sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng có ba vòng có hoạt tính ức chế hoạt tính EZH1 (chất tăng cường chất tương đồng zeste 1) và/hoặc EZH2 (chất tăng cường chất tương đồng zeste 2), muối được dụng của nó, hoặc được phẩm chứa hợp chất này.

Cụ thể, theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn trong số hợp chất dị vòng có ba vòng có công thức 1, muối được dụng, chất đồng phân quang học, hydrat, và solvat của nó:



[Công thức 1]

trong đó:

R¹ là H, halogen, xyano, C₁₋₆ alkyl chứa từ 0 đến 3 nguyên tử halogen, C₁₋₆ alkoxy chứa từ 0 đến 3 nguyên tử halogen, C₃₋₆ xycloalkyl, C₁₋₆ alkylcarbonyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₆ xycloalkenyl, aryl, heteroxyclyl thơm có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó, hoặc heteroxyclyl béo có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó và chứa hoặc không chứa liên kết không no trong một phần của vòng của nó;

C₃₋₆ xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl thơm có từ 5 đến 6 cạnh nêu trên chứa từ 1 đến

3 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó, hoặc heteroxyclyl béo có từ 5 đến 6 cạnh nêu trên chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó và chứa hoặc không chứa liên kết không no trong một phần của vòng của nó không được thế hoặc được thế bằng một đến ba gốc độc lập được chọn từ nhóm A dưới đây;

L là liên kết, C_{1-6} alkylen, hoặc oxy(C_{1-6})alkylen;

R^2 là H, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxyclyl béo có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó, aryl, heteroxyclyl thơm có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó, hoặc heteroaryl hai vòng có từ 5 đến 12 cạnh;

C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxyclyl béo có từ 5 đến 6 cạnh, aryl, heteroxyclyl thơm có từ 5 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl hai vòng có từ 5 đến 12 cạnh nêu trên không được thế hoặc được thế bằng một hoặc ba gốc độc lập được chọn từ nhóm C dưới đây;

R^3 là C_{1-6} alkyl;

R^4 là H, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl chứa từ 0 đến 3 nguyên tử halogen;

R^5 là C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkoxy;

R^6 là C_{1-6} alkyl;

nhóm A bao gồm halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, hoặc heteroxyclyl béo có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy và heteroxyclyl béo có từ 5 đến 6 cạnh nêu trên không được thế hoặc được thế bằng một đến ba gốc độc lập được chọn từ nhóm B dưới đây;

nhóm B bao gồm halogen, C_{1-6} alkyl, hoặc heteroxyclyl béo có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó; và

nhóm C bao gồm hydroxy, formyl, C_{1-6} alkyl chứa từ 0 đến 3 nguyên tử halogen, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxy được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkylsulfonyl, -NR²⁰R²¹, (C_{1-6})alkoxy(C_{1-6})alkyl, di(C_{1-6})alkylamino(C_{1-6})alkyl, hoặc heteroxyclyl béo có

từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 2 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó, trong đó mỗi R^{20} và R^{21} độc lập là H, formyl, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} alkylcarbonyl được thế hoặc không được thế.

Tốt hơn nữa, hợp chất được chọn trong số hợp chất dị vòng có ba vòng có công thức 1 theo sáng chế, 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_{1-6} alkyl chứa từ 0 đến 3 nguyên tử halogen, C_{1-6} alkoxy, C_{3-6} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkenyl, aryl, heteroxyclyl thơm có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó, hoặc heteroxyclyl béo có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó và chứa hoặc không chứa liên kết không no trong một phần của vòng của nó.

Tốt hơn nữa, hợp chất được chọn trong số hợp chất dị vòng có ba vòng có công thức 1 theo sáng chế, 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, metyl, etyl, nitril, metoxy, etoxy, xyclopropyl, vinyl, acetylenyl, phenyl, isopropenyl, isopropyl, xyclopentenyl, xyclopentyl, xyclohexenyl, xyclohexyl, furanyl, pyridin, pyrazolyl, dihydropyranyl, hoặc thiazolyl.

Tốt hơn nữa, hợp chất được chọn trong số hợp chất dị vòng có ba vòng có công thức 1 theo sáng chế, muối được dụng, chất đồng phân quang học, hydrat, và solvat của nó có thể là hợp chất trong đó R^2 là C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxyclyl béo có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó, aryl, heteroxyclyl thơm có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó, hoặc heteroaryl hai vòng có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxyclyl béo có từ 5 đến 6 cạnh, aryl, heteroxyclyl thơm có từ 5 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl hai vòng có từ 5 đến 12 cạnh nêu trên không được thế hoặc được thế bằng một hoặc ba gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6})alkylamino, heteroxyclyl béo có từ 3 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử trong vòng của nó, và alkylamit.

Tốt hơn nữa, hợp chất được chọn trong số hợp chất dị vòng có ba vòng có công

thức 1 theo sáng chế, muối được dụng, chất đồng phân quang học, hydrat, và solvat của nó có thể là hợp chất trong đó L là liên kết hoặc metylen; R^2 là butyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, tetrahydropyranyl, piperidyl, phenyl, pyridin, indol, hoặc isoxazol; và R^3 là metyl, trong đó butyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, tetrahydropyranyl, piperidyl, phenyl, pyridin, indol, hoặc isoxazol không được thế hoặc được thế bằng một gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, etylsulfonyl, hydroxy, metoxy, amino, metylamino, etylamino, dimethylamino, diethylamino, etylmethylamino, piperidyl, pyrrolidyl, trifluoroethyl, và (R)- 2-hydroxybutanamit.

Tốt hơn nữa, hợp chất được chọn trong số hợp chất dị vòng có ba vòng có công thức 1 theo sáng chế, muối được dụng, chất đồng phân quang học, hydrat, và solvat của nó có thể là hợp chất trong đó L là liên kết; mỗi R^1 và R^4 độc lập là H, halogen, hoặc metyl; R^2 là C_{3-6} xycloalkyl hoặc C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng $NR^{20}R^{21}$; và R^3 , R^5 và R^6 là metyl; trong đó $NR^{20}R^{21}$ là gốc được chọn từ nhóm bao gồm amino, C_{1-6} alkylamino, và di(C_{1-6})alkylamino.

Ngoài ra, các ví dụ được ưu tiên của hợp chất có công thức 1 theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:

6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2-metyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2,9-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

4-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2,9-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

4-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-

(dimethylamino)xyclohexyl)-2,9-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on chất đồng phân A;

4-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2,9-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on chất đồng phân B;

4,9-diclo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2-metyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

2-(trans-4-aminoxyclohexyl)-9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on chất đồng phân A;

9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on chất đồng phân B;

9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(cis-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-clo-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-6-((4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-clo-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-6-((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-

(ethylamino)xyclohexyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

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

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

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

(2S)-N-(trans-4-(9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)xyclohexyl)-2-hydroxybutanamit;

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

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

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

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

9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

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

9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(4-

(dimethylamino)butyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

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

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

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

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

9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-2-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

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

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

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

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

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

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

2-(trans-4-aminoxyclohexyl)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on chất đồng phân A;

6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on chất đồng phân B;

2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-6-((4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4,9-trimetyl-6-((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

2-xyclohexyl-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

2-(trans-4-(etylamino)xyclohexyl)-6-((4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

2-(trans-4-(dietylamino)xyclohexyl)-6-((4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

2-(trans-4-(etyl(metyl)amino)xyclohexyl)-6-((4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-bromo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-

5(6H)-on;

9-bromo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on chất đồng phân A;

9-bromo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on chất đồng phân B;

9-bromo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-2-(trans-4-(metylamino)xyclohexyl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-9-vinyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-9-etynyl-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-xyclopropyl-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-9-(4-(morpholinometyl)phenyl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-9-phenyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-(xyclopent-1-en-1-yl)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-xyclopentyl-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-

5(6H)-on;

9-(cyclohex-1-en-1-yl)-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;

9-cyclohexyl-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;

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

9-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-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;

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;

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;

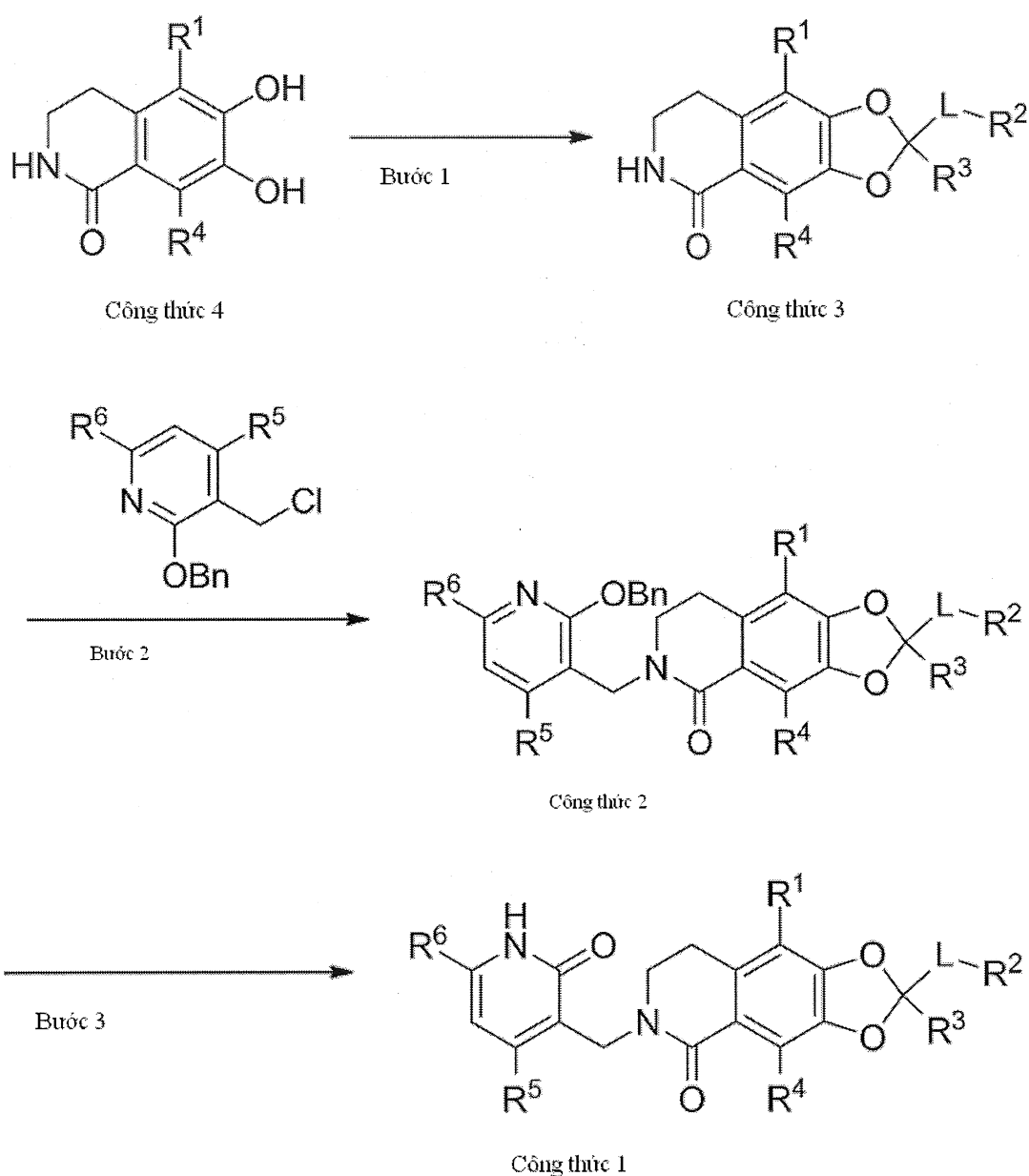
6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-

(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; và

6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-9-carbonitril.

Theo sáng chế, phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 không bị giới hạn cụ thể, nhưng hợp chất có công thức 1 có thể được tổng hợp, ví dụ, bằng phương pháp điều chế được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 1 dưới đây:

Sơ đồ phản ứng 1



trong đó mỗi R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 và R^6 là như được xác định nêu trên cho Công thức 1.

Phản ứng xeton hóa của bước 1 trong sơ đồ phản ứng 1 có thể được thực hiện trong các điều kiện được nêu trong Ming Li *et. al.*, *J. Org. Chem.* 2008, 73, 8658-8660. Bước 1 là bước thu nhận hợp chất có công thức 3 bằng cách khuấy hợp chất có công thức 4 cùng với một lượng bằng hoặc dư dẫn xuất axetylen trong dung môi trơ đối với phản ứng có mặt 0,01 đến 0,3 đương lượng của chất xúc tác Ru dưới điều kiện gia nhiệt trong 1 đến 24 giờ. Phản ứng ngưng tụ của bước 2 là một quá trình thu nhận hợp chất có công thức 2 bằng cách khuấy hợp chất có công thức 3 cùng với một lượng bằng hoặc dư của một alkyl halogenua tương ứng trong dung môi trơ đối với phản ứng khi có mặt của bazơ như kali t-butoxit trong điều kiện nhiệt độ thấp từ 1 đến 24 giờ. Phản ứng khử bảo vệ ở bước 3 là quá trình thu được hợp chất có công thức 1 bằng cách khuấy hợp chất có công thức 2 chứa nhóm benzyl trong dung môi trơ đối với phản ứng có mặt axit trong điều kiện làm lạnh hoặc gia nhiệt trong 0,5 đến 24 giờ.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể tạo thành muối được dụng. Các muối được dụng này không bị giới hạn đặc biệt miễn là chúng là muối được tạo thành với axit tạo thành muối cộng hợp axit không độc chứa anion được dụng. Ví dụ về các muối này bao gồm các muối cộng hợp axit được tạo thành với các axit vô cơ như axit hydrocloric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, axit bromhydric, axit hydroiodic và các axit tương tự; axit carboxylic hữu cơ như axit tartaric, axit fomic, axit xitric, axit axetic, axit tricloaxetic, axit trifloaxetic, axit gluconic, axit benzoic, axit lactic, axit fumaric, axit maleic và các loại tương tự; hoặc các axit sulfonic như axit metansulfonic, axit benzen sulfonic, axit p-toluensulfonic, axit naphtalensulfonic, và các axit tương tự.

Trong khi đó, các hợp chất theo sáng chế có thể có tâm cacbon không đối xứng, và do đó có thể tồn tại dưới dạng đồng phân R hoặc S, hợp chất raxemic, hỗn hợp đồng phân không đối quang, hoặc đồng phân không đối quang riêng lẻ, và các đồng phân và hỗn hợp này đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Ngoài ra, các dạng solvat và hydrat của hợp chất có công thức 1 cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa lượng hữu hiệu điều

trị bệnh của hợp chất được chọn từ hợp chất có công thức 1 và muối được dụng của nó.

Dược phẩm theo sáng chế hữu ích để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh khác nhau liên quan đến EZH1 và/hoặc EZH2, vì hợp chất có công thức 1 chứa trong đó ức chế hoạt tính của EZH1 và/hoặc EZH2.

Theo một phương án khác, dược phẩm là dược phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị ung thư hoặc các khối u có thể được điều trị bằng cách ức chế hoạt tính của enzym EZH1 và/hoặc EZH2.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thuốc chứa dược phẩm nêu trên.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở nhiều dạng bào chế sử dụng qua đường miệng sử dụng qua đường miệng khác nhau như viên nén, viên tròn, bột, viên nang, xirô hoặc nhũ tương, hoặc các dạng bào chế sử dụng qua đường tiêm để tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da, như thuốc tiêm, và tốt hơn nếu có thể ở dạng bào chế sử dụng qua đường miệng.

Ngoài ra, thuốc có thể được bào chế theo phương pháp thông thường bằng cách bổ sung chất phụ gia được dụng thông thường không độc hại, ví dụ, ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm chất mang, chất hỗ trợ và tá dược, cùng với hoạt chất.

Tá dược có thể được sử dụng trong bào chế thuốc theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất làm ngọt, chất kết dính, chất hòa tan, chất trợ hòa tan, chất làm ướt, chất nhũ hóa, chất đẳng trương, chất hấp phụ, chất gây rã, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất làm trơn, chất độn, chất thơm, v.v .. Ví dụ, dưới dạng tá dược, có thể sử dụng lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza, glyxin, silic oxit, magie nhôm silicat, tinh bột, gelatin, gôm tragacan, axit arginic, natri alginat, metylxenluloza, natri carboxymetyl xenluloza, nước, etanol, polyetylen glycol, polyvinylpyrrolidon, natri clorua, canxi clorua, tinh chất cam, tinh chất dâu tây, hương vani, v.v.

Khi dược phẩm theo sáng chế ở dạng bào chế sử dụng qua đường miệng, ví dụ về chất mang được sử dụng trong trường hợp này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xenluloza, canxi silicat, tinh bột ngô, lactoza, sacaroza, dextroza, canxi photphat, axit stearic, magie stearat, canxi stearat, gelatin, bột talc, và các loại tương tự.

Khi thuốc theo sáng chế ở dạng bào chế sử dụng qua đường tiêm, các ví dụ về chất

mang bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nước, dung dịch muối, dung dịch nước glucoza, dung dịch nước đường giả, rượu, glycol, ete, dầu, axit béo, este axit béo, glyxerit, v.v..

Để sử dụng hợp chất theo sáng chế như một dược chất, hợp chất này được đưa vào dạng thuốc, ngoài thành phần hoạt tính để dùng đường uống hoặc đường tiêm, còn chứa môi trường mang trợ, hữu cơ hoặc vô cơ, được tính thích hợp, ví dụ, nước, gelatin, gôm arabic, lactoza, tinh bột, dầu thực vật, polyalkylen glycol, v.v.. Thuốc có thể ở dạng rắn, như, viên nén, viên nén được bao, thuốc đạn, hoặc viên nang, hoặc ở dạng lỏng, ví dụ, dưới dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương. Hơn nữa, thuốc tùy chọn chứa các chất bổ trợ, như chất bảo quản, chất ổn định, chất thẩm ướt hoặc chất nhũ hóa; muối để thay đổi áp suất thẩm thấu hoặc chất đệm.

Đối với đường tiêm, đặc biệt là dung dịch tiêm hoặc hỗn dịch tiêm là phù hợp.

Ví dụ về hệ thống chất mang bao gồm các chất bổ trợ hoạt động bề mặt, như muối của axit mật hoặc phospholipid của động vật hoặc thực vật, nhưng cũng có thể sử dụng hỗn hợp của chúng, cũng như liposom hoặc các thành phần của chúng.

Đối với sử dụng qua đường miệng, đặc biệt là viên nén, viên nén bao hoặc viên nang chứa talc và/hoặc tá dược lỏng hydrocacbon hoặc chất kết dính, ví dụ, lactoza, tinh bột ngô hoặc khoai tây, là phù hợp. Việc sử dụng cũng có thể được thực hiện ở dạng lỏng, ví dụ, như một loại nước trái cây, có chất làm ngọt được bổ sung vào.

Ngoài ra, liều lượng của hợp chất có công thức 1 theo sáng chế đối với cơ thể người tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,1 mg/ngày đến 2.000 mg/ngày đối với bệnh nhân người lớn nặng 70 kg nói chung. Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một lần hoặc nhiều lần trong ngày. Tuy nhiên, liều lượng trên có thể thay đổi tùy thuộc vào tình trạng sức khỏe của bệnh nhân, tuổi, cân nặng và giới tính, dạng bào chế và mức độ nghiêm trọng của bệnh, và do đó, phạm vi sáng chế không giới hạn ở liều lượng được mô tả nêu trên.

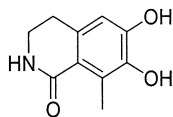
Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ và ví dụ điều chế sau, nhưng các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa chứ không giới hạn phạm vi của sáng

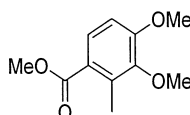
chế.

Ví dụ tổng hợp trung gian

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

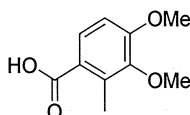


Bước 1. Điều chế metyl 3,4-dimetoxy-2-metylbenzoat



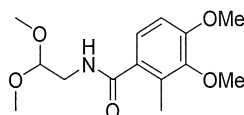
Metyl 3,4-dihydroxy-2-metylbenzoat (5,0g, 27,4mmol) được hòa tan trong axeton (50mL), sau đó kali cacbonat (18,9g, 137,0mmol) và iodometan (5,1)mL, 82,3mmol) được bổ sung vào đó một cách tuần tự. Sau khi hoàn thành bước bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 24 giờ. Sản phẩm phản ứng được pha loãng với diclometan và nước, và lớp hữu cơ được chiết. Lớp hữu cơ đã được chiết này được làm khô trên natri sulfat khan và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (5,4g), hợp chất này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2. Điều chế axit 3,4-dimetoxy-2-metylbenzoic



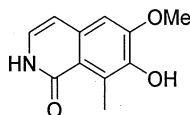
Metyl 3,4-dimetoxy-2-metylbenzoat (5,4g, 27,4mmol) được tổng hợp ở bước 1 nêu trên được bổ sung vào hỗn hợp metanol/nước (1/1, 54mL), sau đó natri hydroxit (3,3g, 82,2mmol) được bổ sung vào đó. Sau khi hoàn thành bước bổ sung, hỗn hợp này được làm ấm và hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ thấp sau đó được axit hóa đến độ pH khoảng 1 bằng cách sử dụng dung dịch nước axit hydrocloric. Chất rắn thu được được khuấy ở nhiệt độ thấp trong thời gian 1 giờ, được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (5,4g), hợp chất này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3. Điều chế N-(2,2-dimetoxyetyl)-3,4-dimetoxy-2-metylbenzamidit



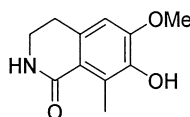
Axit 3,4-dimetoxy-2-metylbenzoic (5,4g, 27,4mmol) được tổng hợp ở bước 2 nêu trên được hòa tan trong N,N-dimetylformamid (54ml), sau đó 1-hydroxybenzotriazol (4,8g, 35,6mmol), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacodiimid hydroclorua (6,8g, 35,6mmol) và trietylamin (5mL, 35,6mmol) được bổ sung vào đó một cách tuần tự, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp aminoaxetaldehyt dimetyl axetal (3,9mL, 35,6mmol) và trietylamin (5mL, 35,6mmol) được bổ sung từng giọt vào đó trong thời gian khoảng 5 phút, sau đó hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sản phẩm phản ứng được pha loãng với diclometan và nước, và lớp hữu cơ được chiết. Lớp hữu cơ đã được chiết này được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (7,8g), hợp chất này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

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



N-(2,2-dimetoxyetyl)-3,4-dimetoxy-2-metylbenzamidit (7,8g, 27,4mmol) được tổng hợp ở bước 3 nêu trên được bổ sung vào axit sulfuric đậm đặc (35mL) sau đó được gia nhiệt đến 60°C, sau đó khuấy trong thời gian 4 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, được rót vào nước đá, sau đó khuấy trong thời gian 30 phút. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước dư và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (5,7g), hợp chất này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

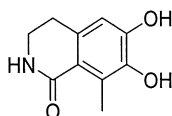
Bước 5. Điều chế 7-hydroxy-6-metoxy-8-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on



7-hydroxy-6-metoxy-8-metylisoquinolin-1(2H)-on (5,7g, 27,4mmol) được tổng

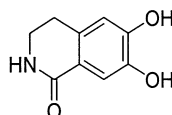
hợp ở bước 4 nêu trên và 10% paladi/cacbon (2,7g) được bổ sung vào hỗn hợp metanol/etanol (1/1, 57mL), sau đó quả bóng khí hydro được gắn vào. Dung dịch phản ứng được gia nhiệt đến 60°C, khuấy qua đêm, làm nguội xuống nhiệt độ phòng, được lọc qua xelit, sau đó chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được được khuấy trong diclometan, được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng diclometan và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (3,39g).

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



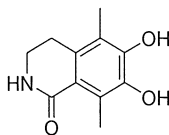
7-hydroxy-6-metoxi-8-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (100mg, 0,482mmol) tổng hợp ở bước 5 nêu trên được bổ sung vào diclometan (2mL) dưới khí nitơ, sau đó dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Tribromobo (1mL, 0,96mmol, dung dịch 1M trong diclometan) được bổ sung vào đó, sau đó hỗn hợp này được làm ấm từ từ xuống nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm. Nước đá được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất rắn thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ, được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước dư và diclometan, và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (53mg).

Hợp chất trung gian 2: 6,7-dihydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on

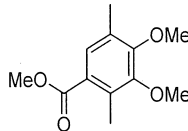


Phản ứng tương tự như ở bước 6 trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 1 được thực hiện bằng cách sử dụng 6,7-dimetoxi-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (500mg, 15,6mmol) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong Asian Journal of Organic Chemistry, 5(2), 287-292; 2016, và phần cần thu được được tinh chế bằng sắc ký trên cột silica gel để thu được hợp chất mong muốn (190mg).

Hợp chất trung gian 3: 6,7-dihydroxy-5,8-dimetyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on

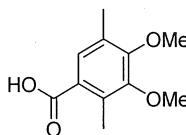


Bước 1. Điều chế methyl 3,4-dimethoxy-2,5-dimethylbenzoat



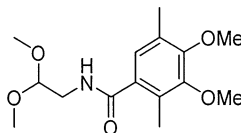
Hợp chất mong muốn (2,3g) được thu nhận bằng cách thực hiện phản ứng tương tự như ở bước 1 của ví dụ điều chế hợp chất trung gian 1, chỉ khác là methyl 3,4-dihydroxy-2,5-dimethylbenzoat (2,0g, 10,1mmol) được sử dụng thay cho methyl 3,4-dihydroxy-2-methylbenzoat.

Bước 2. Điều chế axit 3,4-dimethoxy-2,5-dimethylbenzoic



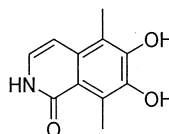
Hợp chất mong muốn (2,1g) được thu nhận bằng cách thực hiện phản ứng tương tự như ở bước 2 trong điều chế hợp chất trung gian 1 bằng cách sử dụng methyl 3,4-dimethoxy-2,5-dimethylbenzoat (2,3g, 10,1mmol) được tổng hợp ở bước 1 nêu trên.

Bước 3. Điều chế N-(2,2-dimethoxyethyl)-3,4-dimethoxy-2,5-dimethylbenzamidit



Hợp chất mong muốn (3,0g) được thu nhận bằng cách thực hiện phản ứng tương tự như ở bước 3 trong điều chế hợp chất trung gian 1 bằng cách sử dụng axit 3,4-dimethoxy-2,5-dimethylbenzoic (2,1g, 10,1mmol) được tổng hợp ở bước 2 nêu trên.

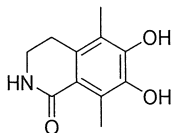
Bước 4. Điều chế 6,7-dihydroxy-5,8-dimethylisoquinolin-1(2H)-on



Hợp chất mong muốn (1,8g) được thu nhận bằng cách thực hiện phản ứng tương

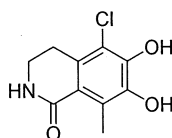
tự như ở bước 4 trong điều chế hợp chất trung gian 1 trong thời gian 24 giờ bằng cách sử dụng N-(2,2-dimethoxyethyl)-3,4-dimethoxy-2,5-dimethylbenzamid (3,0g, 10,1mmol) được tổng hợp ở bước 3 nêu trên.

Bước 5. Điều chế 6,7-dihydroxy-5,8-dimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on

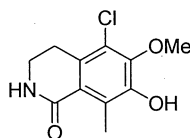


Hợp chất mong muốn (780mg) được thu nhận bằng cách thực hiện phản ứng tương tự như ở bước 5 trong điều chế hợp chất trung gian 1 trong thời gian 48 giờ bằng cách sử dụng 6,7-dihydroxy-5,8-dimethylisoquinolin-1(2H)-on (1,8g, 8,8mmol) được tổng hợp ở bước 4 nêu trên.

Hợp chất trung gian 4: 5-clo-6,7-dihydroxy-8-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on



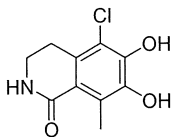
Bước 1. Điều chế 5-clo-7-hydroxy-6-methoxy-8-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on



7-hydroxy-6-methoxy-8-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (938mg, 4,53mmol) được tổng hợp ở bước 5 trong điều chế hợp chất trung gian 1 được hòa tan trong axetic (20mL), và N-closucxinimid (1,2g, 9,05mmol) được bổ sung vào đó. Dung dịch phản ứng được gia nhiệt đến 70°C và khuấy trong thời gian 1 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng cách sử dụng 20% metanol-cloroform. Lớp hữu cơ đã được chiết này được rửa bằng nước muối, làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký trên cột silica gel, và phần cặn thu được được khuấy trong dietyl ete trong

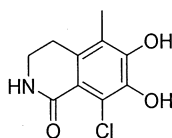
thời gian 1 giờ. Chất rắn thu được được lọc và rửa để thu được hợp chất mong muốn (380mg).

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

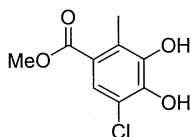


Hợp chất mong muốn (293mg) được thu nhận bằng cách thực hiện phản ứng tương tự như ở bước 6 điều chế hợp chất trung gian 1 bằng cách sử dụng 5-clo-7-hydroxy-6-metoxi-8-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (377mg, 1,56mmol) được tổng hợp ở bước 1 nêu trên.

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

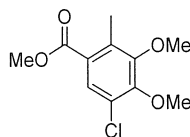


Bước 1. Điều chế metyl 5-clo-3,4-dihydroxy-2-metylbenzoat



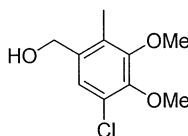
Metyl 3,4-dihydroxy-2-metylbenzoat (2,0g, 10,98mmol) được hòa tan trong etyl axetat (44mL), và N-closucxinimid (2,2g, 16,47mmol) được bổ sung vào đó. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ, và *p*-anisol (1,2mL, 10,98mmol) được bổ sung vào đó. Sau khi khuấy thêm 15 phút, dung dịch phản ứng được chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan sau đó chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Diclometan (5mL) được bổ sung vào phần cần thu được, sau đó khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch này được lọc để thu được hợp chất mong muốn (1,1g), hợp chất này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

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



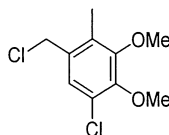
Hợp chất mong muốn (2,6g) được thu nhận bằng cách thực hiện phản ứng tương tự như ở bước 1 trong điều chế hợp chất trung gian 1, chỉ khác là methyl 5-clo-3,4-dihydroxy-2-metylbenzoat (2,3g, 10,59mmol) được tổng hợp ở bước 1 nêu trên được sử dụng thay cho methyl 3,4-dihydroxy-2-metylbenzoat.

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



Methyl 5-clo-3,4-dimethoxy-2-metylbenzoat (2,6g, 10,63mmol) được tổng hợp ở bước 2 nêu trên được hòa tan trong tetrahydrofuran (26mL), thay bằng khí argon được thực hiện, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. LiAlH₄ (403mg, 10,63mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, và nước dư và dung dịch nước natri hydroxit dung dịch nước natri hydroxit 15% (2,5mL) được bổ sung vào từng giọt vào đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian thêm 2 giờ nữa, dung dịch phản ứng được lọc qua xelit. Phần cặn thu được được chiết bằng etyl axetat, làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, sau đó chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (2,3g).

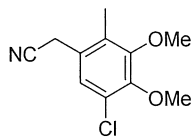
Bước 4. Điều chế 1-clo-5-(clometyl)-2,3-dimethoxy-4-metylbenzen



(5-clo-3,4-dimethoxy-2-metylphenyl)metanol (2,1g, 9,69mmol) được tổng hợp ở bước 3 nêu trên được hòa tan trong etyl axetat (50mL) và làm lạnh xuống 0°C. Thionyl clorua (1,1mL, 14,53mmol) được bổ sung vào từng giọt vào dung dịch phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Nước dư được bổ sung từng giọt vào sản phẩm phản ứng, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp

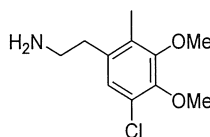
chất mong muốn (2,3g), hợp chất này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Bước 5. Điều chế 2-(5-clo-3,4-dimethoxy-2-metylphenyl)acetonitril



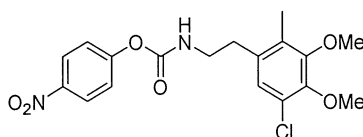
1-clo-5-(clometyl)-2,3-dimethoxy-4-metylbenzen (2,3g, 9,78mmol) được tổng hợp ở bước 4 nêu trên được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (23mL), sau đó natri xyanua (576mg, 11,74mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó nước dư được bổ sung từng giọt vào sản phẩm phản ứng, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (2,2g), hợp chất này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

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



2-(5-clo-3,4-dimethoxy-2-metylphenyl)acetonitril (2,2g, 9,75mmol) được tổng hợp ở bước 5 nêu trên và một lượng dư Raney-nickel được hòa tan trong etyl axetat (45mL)), sau đó quả bóng khí hydro được gắn vào. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 18 giờ, lọc qua xelit, và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (2,0g), hợp chất này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

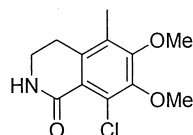
Bước 7. Điều chế 4-nitrophenyl(5-clo-3,4-dimethoxy-2-metylphenetyl)carbamate



2-(5-clo-3,4-dimethoxy-2-metylphenyl)etan-1-amin (2,0g, 8,71mmol) được tổng hợp ở bước 6 nêu trên và natri cacbonat (2,77g, 26,12mmol)) được hòa tan trong 1,2-

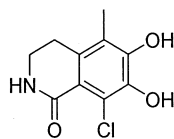
dicloetan (40mL), và 4-nitrophenylcloformat (2,63g, 13,06mmol) được bổ sung vào đó. Sau khi dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 18 giờ, nước dư được bổ sung vào từng giọt vào sản phẩm phản ứng, sau đó chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký trên cột silica gel để thu được hợp chất mong muốn (3,0g).

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



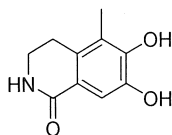
4-nitrophenyl(5-clo-3,4-dimetoxy-2-metylphenetyl)cacbamát (3,0g, 7,60mmol) được tổng hợp trong [Bước 7] nêu trên được hòa tan trong 1,2-dicloetan (50mL) sau đó làm lạnh xuống 0°C. Axit triflic (7,3mL, 81,1mmol) được bổ sung từ từ từng giọt vào dung dịch phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 2 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, sau đó từ từ được bổ sung từng giọt vào nước đá dư và khuấy trong thời gian 1 giờ cho đến khi đá hoàn toàn tan chảy. Lớp hữu cơ thu được bằng cách chiết bằng diclometan được trung hòa bằng dung dịch nước natri hydroxit 2N. Lớp hữu cơ được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký trên cột silica gel để thu được hợp chất mong muốn (1,6g).

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



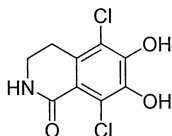
Hợp chất mong muốn (1,2g) được thu nhận bằng cách thực hiện phản ứng tương tự như ở bước 6 trong điều chế hợp chất trung gian 1, chỉ khác là 8-clo-6,7-dimetoxy-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (1,6g, 6,14mmol) được tổng hợp ở bước 8 nêu trên được sử dụng thay cho 7-hydroxy-6-metoxy-8-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on.

Hợp chất trung gian 6: 6,7-dihydroxy-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on



Hợp chất mong muốn (220mg) được thu nhận bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như ở bước 1 đến bước 9 trong điều chế hợp chất trung gian 5, chỉ khác là 3,4-dimethoxy-2-methylbenzoic axit (5,3g, 27,01mmol) được sử dụng thay cho methyl 5-clo-3,4-dimethoxy-2-methylbenzoat ở bước 3 trong điều chế hợp chất trung gian 5.

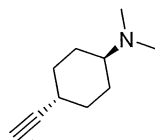
Hợp chất trung gian 7: 5,8-diclo-6,7-dihydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on



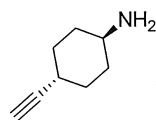
Axit 3,4-dihydrobenzoic (10,0g, 64,88mmol) được bổ sung vào axit axetic (44mL), và sulfuryl clorua (12,6mL, 155,72mmol) được bổ sung vào đó. Dung dịch phản ứng được làm ấm đến 50°C sau đó khuấy qua đêm. Sau khi dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, chất rắn thu được được lọc và kết tinh lại từ dung môi etyl axetat/hexan để thu được axit 2,5-diclo-3,4-dihydrobenzoic (4,2g).

Hợp chất mong muốn (55mg) được thu nhận bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như ở bước 1 đến bước 9 trong điều chế hợp chất trung gian 5, chỉ khác là axit 2,5-diclo-3,4-dihydrobenzoic được tổng hợp nêu trên (4,2g, bằng cách sử dụng 18,92mmol) được sử dụng thay cho methyl 3,4-dihydroxy-2-methylbenzoat ở bước 2 trong điều chế hợp chất trung gian 5.

Hợp chất trung gian 8: trans-4-etylnyl-N,N-dimetylxyclohexan-1-amin



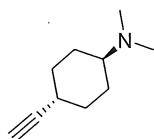
Bước 1. Điều chế trans-4-etylnylxyclohexan-1-amin



t-butyl-(trans-4-etylnylxyclohexyl)cacbammat (2,5g, 11,2mmol) được bổ sung vào

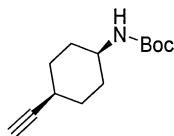
metanol (25ml), sau đó dung dịch axit hydrocloric-1,4-dioxan 4M (24mL, 95,2mmol) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng cách sử dụng 20% metanol-cloroform. Lớp hữu cơ đã được chiết này được rửa bằng nước muối, làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (1,3g).

Bước 2. Điều chế trans-4-etynyl-N,N-dimetylxcyclohexan-1-amin



Trans-4-etynylxcyclohexan-1-amin (1,3g, 10,6mmol) được tổng hợp ở bước 1 nêu trên được bổ sung vào metanol (110mL), và dung dịch nước formaldehyt 37% (1,8mL, 23,5mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 10 phút, sau đó natri triaxetoxibohydrua (11,9g, 56,0mmol) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 18 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước natri hydroxit 1M và chiết bằng cách sử dụng 20% metanol-cloroform. Lớp hữu cơ đã được chiết này được rửa bằng nước muối, làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cần thu được được tinh chế bằng sắc ký cơ bản trên cột silica gel để thu được hợp chất mong muốn (1,4g).

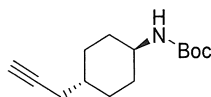
Hợp chất trung gian 9: t-butyl-(cis-4-etynylxcyclohexyl)cacamat



t-butyl-(cis-4-formylxcyclohexyl)cacamat (800mg, 3,52mmol) được bổ sung vào metanol (14mL), và kali cacbonat (967mg, 7,04mmol) và dimetyl(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (0,94mL, 3,52mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Etyl axetat được bổ sung vào phần cần thu được, sau đó rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp

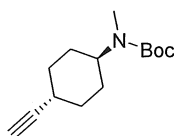
hữu cơ thu được được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cần thu được được tinh chế bằng sắc ký cơ bản trên cột silica gel để thu được hợp chất mong muốn (735mg).

Hợp chất trung gian 10: t-butyl-(cis-4-etylnylxyclohexyl)cacbammat



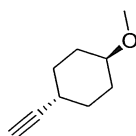
Hợp chất mong muốn (720mg) được thu nhận bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong điều chế hợp chất trung gian 9, chỉ khác là t-butyl-(trans-4-(2-oxoetyl)xyclohexyl)cacbammat (1g, 4,1mmol) được sử dụng thay cho t-butyl-(cis-4-formylxyclohexyl)cacbammat.

Hợp chất trung gian 11: t-butyl-(trans-4-etylnylxyclohexyl)(metyl)cacbammat



t-butyl-(trans-4-etylnylxyclohexyl)cacbammat (1,0g, 4,48mmol) được bổ sung vào N,N-dimetylformamit (4mL). Sau khi thay bằng khí argon, natri hydrua (60%) (0,54g, 13,44mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ 0°C, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút, sau đó metyl iodua (2,8mL, 44,8mmol) được từ từ cho vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ, và diclometan được bổ sung vào phần cần thu được để tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ thu được được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cần thu được được tinh chế bằng sắc ký cơ bản trên cột silica gel để thu được hợp chất mong muốn (0,55g).

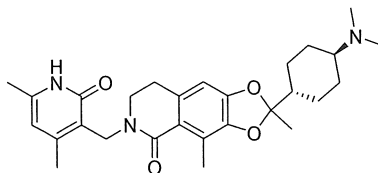
Hợp chất trung gian 12: trans-1-etylnyl-4-metoxycyclohexan



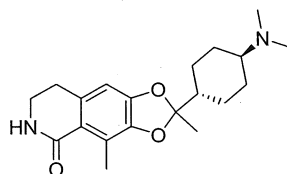
Hợp chất mong muốn (250mg) được thu nhận bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong điều chế hợp chất trung gian 11, chỉ khác là trans-4-etylnylxyclohexan-1-ol (300mg, 2,42mmol) được sử dụng thay cho t-butyl-(trans-4-

etynylxyclohexyl)cacbammat.

Ví dụ tổng hợp 1: 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 1]

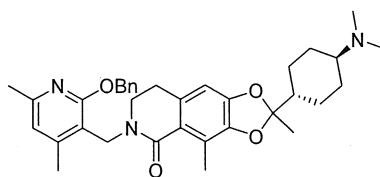


Bước 1. Điều chế 2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on



6,7-dihydroxy-8-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (61mg, 0,3mmol, Hợp chất trung gian 1), $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ (5mg, 0,008mmol) và Bippyphos (12mg, 0,02mmol) được bổ sung vào 1,4-dioxan (1mL), và thay bằng khí argon được thực hiện, sau đó đun hồi lưu ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 10 phút. Dung dịch trans-4-etynyl-N,N-dimetylxclohexan-1-amin (95mg, 0,6mmol, Hợp chất trung gian 8) đã được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,3mL) được bổ sung từng giọt vào đó, sau đó hỗn hợp này được cho hồi lưu ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 36 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng sau đó cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký trên cột silica gel để thu được hợp chất mong muốn (24mg).

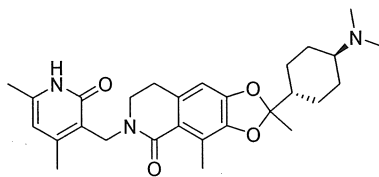
Bước 2. Điều chế 6-((2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on



2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (24mg, 0,07mmol) được tổng hợp ở bước 1 nêu trên được bổ

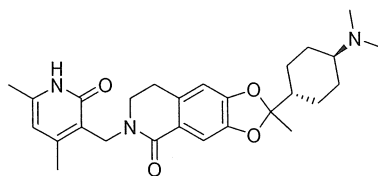
sung vào N,N-dimetylformamit (0,7mL). Dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, sau đó 1,0M kali t-butoxit (90µL, 0,09mmol) được bổ sung từng giọt vào đó, sau đó khuấy trong thời gian 5 phút. 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimetylpyridin (24mg, 0,09mmol) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong WO2014097041 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (0,3mL) và được bổ sung vào hỗn hợp này, sau đó khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch amoni clorua được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó chiết bằng cách sử dụng 10% metanol-cloroform. Lớp hữu cơ đã được chiết này được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cần thu được được tinh chế bằng sắc ký cơ bản trên cột silica gel để thu được hợp chất mong muốn (20mg).

Bước 3. Điều chế 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on

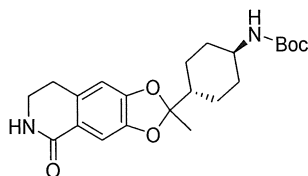


6-((2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (20mg, 0,03mmol) được tổng hợp ở bước 2 nêu trên được bổ sung vào diclometan (0,5mL). Dung dịch axit hydrocloric-1,4-dioxan 4M (0,2mL, 0,8mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng cách sử dụng 20% metanol-cloroform. Lớp hữu cơ đã được chiết này được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cần thu được được tinh chế bằng sắc ký cơ bản trên cột silica gel để thu được hợp chất mong muốn (9mg).

Ví dụ tổng hợp 2: 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2-metyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 2]

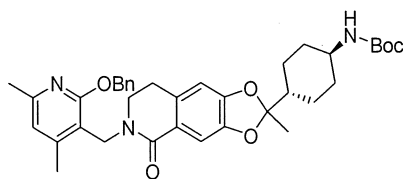


Bước 1. Điều chế t-butyl (trans-4-(2-metyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin)-2-yl)xyclohexyl)carbamát



6,7-dihydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (190mg, 1,06mmol, sản phẩm trung gian 2), t-butyl-(trans-4-etylnylxyclohexyl)carbamát (355mg, 1,59mmol), $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ (34mg, 0,05mmol) và Bippyphos (81mg, 0,16mmol) được bổ sung liên tiếp vào 1,4-dioxan (9,5mL), và tiến hành thay thế khí agon, tiếp theo là hồi lưu ở 120°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất mong muốn này (320mg).

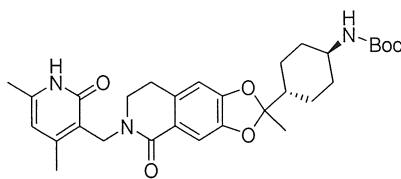
Bước 2. Điều chế t-butyl (trans-4-(6-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)xyclohexyl)carbamát



Hợp chất mong muốn này (225mg) thu được bằng cách thực hiện phản ứng tương tự như trong bước 2 của ví dụ tổng hợp 1, chỉ khác là t-butyl(trans-4-(2-metyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)xyclohexyl)carbamát (320mg, 0,77mmol) đã tổng hợp trong bước 1 nêu trên được sử dụng thay cho 2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on.

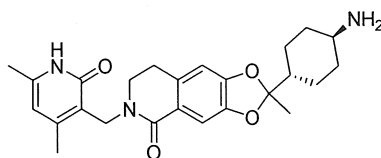
Bước 3. Điều chế t-butyl(trans-4-(6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-

yl)cyclohexyl)carbamate



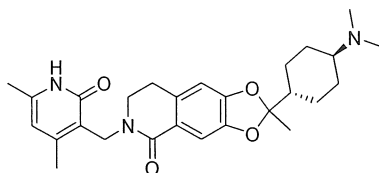
t-butyl(4-(6-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-2-methyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)cyclohexyl)carbamate (225mg, 0,36mmol) đã tổng hợp trong bước 2 nêu trên và paladi/cacbon 10% (25mg) được bổ sung vào metanol (5mL), sau đó bình cầu chứa khí hydro được gắn vào. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, được lọc qua xelit, và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn này (212mg).

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



t-butyl(4-(6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-methyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)cyclohexyl)carbamate (200 mg, 0,37mmol) đã tổng hợp trong bước 3 nêu trên và dung dịch axit cloyhydric-1,4-dioxan 4M (2mL) được bổ sung liên tiếp vào metanol (5mL), sau đó dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng cách sử dụng metanol-cloroform 20%. Lớp hữu cơ đã chiết được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel cơ bản để thu được hợp chất mong muốn này (182mg).

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



2-((trans-4-aminocyclohexyl)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-methyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (160mg, 0,37mmol) đã tổng hợp trong bước 4 nêu trên và dung dịch nước formaldehyt 37% (67 μ L, 0,8mmol) được bổ sung liên tiếp vào metanol (4mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, và natri triaxetoxyboron hydrua (388mg, 1,83mmol) được bổ sung vào đó, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được trung hòa bằng natri bicacbonat và chiết bằng cách sử dụng metanol-cloroform 20%. Lớp hữu cơ đã chiết được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel cơ bản để thu được hợp chất mong muốn này (112mg).

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

Hợp chất mong muốn này (30mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 2, chỉ khác là 6,7-dihydroxy-5-methyl-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (Sản phẩm trung gian 6) được sử dụng thay cho 6,7-dihydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on trong bước 1 của ví dụ tổng hợp 2.

Ví dụ tổng hợp 4] 4-chloro-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-((trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,9-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 4]

Hợp chất mong muốn này (160mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 2, chỉ khác là 8-clo-6,7-dihydroxy-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on [hợp chất trung gian 5] được sử dụng thay cho 6,7-dihydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on trong bước 1 của ví dụ tổng hợp 2.

Ví dụ tổng hợp 5] Điều chế các chất đồng phân 4-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-

dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,9-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on A và B [hợp chất 5 và hợp chất 6]

4-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,9-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 4] đã tổng hợp trong ví dụ tổng hợp 4 được tách thành các chất đồng phân đối quang trong các điều kiện sau. Hóa học lập thể tuyệt đối của mỗi chất đồng phân không được xác định.

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 4,6 x 250 mm, 5 μ M

Nhiệt độ: 35°C

Tốc độ dòng: 0,8mL/phút

Chiều dài bước sóng: 270 nm

Dung môi rửa giải: n-hexan: etanol: diethylamin = 500: 500: 0,4 (% thể tích/thể tích)

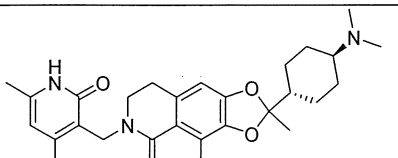
Đỉnh thứ nhất: 17,9 phút - chất chất đồng phân A (99,9%ee)

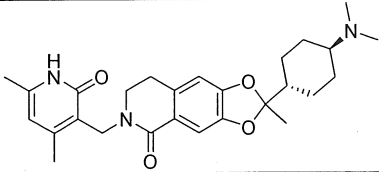
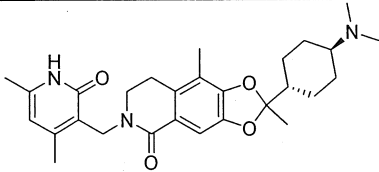
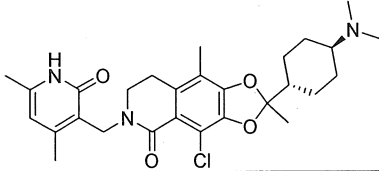
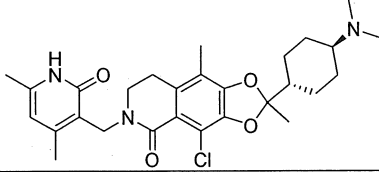
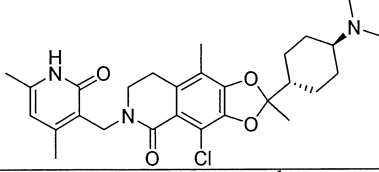
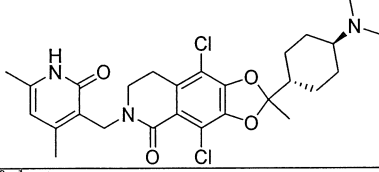
Đỉnh thứ hai: 28,3 phút - chất chất đồng phân B (99,9%ee)

Ví dụ tổng hợp 6: 4,9-diclo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2-methyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 7]

Hợp chất mong muốn này (1,8mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 2, chỉ khác là 5,8-diclo-6,7-dihydroxy-5-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on [hợp chất trung gian 7] được sử dụng thay cho 6,7-dihydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on trong bước 1 của ví dụ tổng hợp 2.

Bảng 1

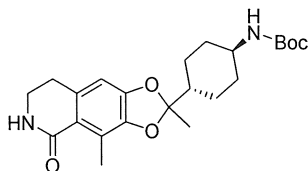
#	Cấu trúc	Danh pháp	MS[M+H] ⁺
		Phổ ¹ H-NMR (300 MHz)	
1		6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	480,3

	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6,33(s, 1H), 5,91(s, 1H), 4,79(s, 2H), 3,70-3,42(m, 2H), 2,70-2,65(m, 2H), 2,53(s, 3H), 2,27(s, 12H), 2,24-2,19(m, 1H), 2,01-1,95(m, 4H), 1,65-1,62(m, 1H), 1,55(s, 3H), 0,90-0,83(m, 4H).		
2		6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2-methyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	466,3
	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,92(bs, 1H), 7,44(s, 1H), 6,46(s, 1H), 5,92(s, 1H), 4,75(s, 2H), 3,58(t, 2H), 2,74(t, 2H), 2,40-2,05(m, 13H), 2,10-1,80(m, 4H), 1,70-1,62(m, 1H), 1,56(s, 3H), 1,40-1,05(m, 4H).		
3		6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,9-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	480,3
	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,67(bris, 1H), 7,36(s, 1H), 5,91(s, 1H), 4,76(2H, d), 3,59(t, 2H), 2,69(t, 2H), 2,30(s, 3H), 2,28(d, 9H), 2,16(m, 1H), 2,09(s, 3H), 1,97(m, 4H), 1,75(m, 1H), 1,57(s, 3H), 1,25(m, 4H).		
4		4-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,9-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	514,2
	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,30(bris, 1H), 5,91(s, 1H), 4,77(d, 2H), 3,55(t, 2H), 2,65(t, 2H), 2,34(s, 3H), 2,27(d, 9H), 2,15(m, 1H), 2,06(s, 3H), 1,98(m, 4H), 1,81(m, 1H), 1,62(s, 3H), 1,27-1,23(m, 4H).		
5		Chất đồng phân 4-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,9-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on A	514,2
	$^1\text{H-NMR}$ không được đo do số lượng có hạn.		
6		Chất đồng phân 4-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,9-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on B	514,2
	$^1\text{H-NMR}$ không được đo do số lượng có hạn.		
7		4,9-diclo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2-methyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	534,2
	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,2(bs, 1H), 5,91(s, 1H), 4,74(s, 2H), 3,59(t, 2H), 2,83(t, 2H), 2,33(s, 3H), 2,30(s, 6H), 2,26(s, 3H), 2,22(t, 1H), 2,01-1,98(m, 4H), 1,85(t, 1H), 1,67(s, 3H), 1,31-1,22(m, 4H).		

Ví dụ tổng hợp 7: 2-(trans-4-aminoxyclohexyl)-9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 8] và 9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-

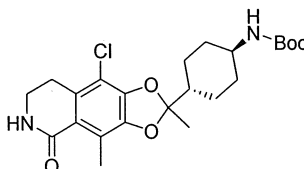
(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on raxemat [hợp chất 9]

Bước 1. Điều chế t-butyl-((trans-4-(2,4-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)cyclohexyl)carbamate



6,7-dihydroxy-8-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (2,5g, 12,9mmol, sản phẩm trung gian 1), t-butyl-(trans-4-etylnylcyclohexyl)carbamate (7,2g, 32,2mmol), $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ (415mg, 0,65mmol) và Bippyphos (985mg, 1,94mmol) được bổ sung liên tiếp vào 1,4-dioxan (125mL), và tiến hành thay thế khí agon, tiếp theo là hồi lưu ở 120°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất mong muốn này (3,59g).

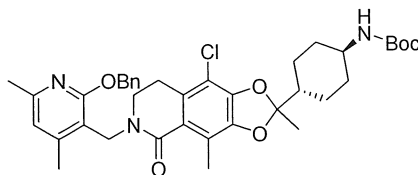
Bước 2. Điều chế t-butyl-((trans-4-(9-clo-2,4-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)cyclohexyl)carbamate



t-butyl-((trans-4-(2,4-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)cyclohexyl)carbamate (885mg, 2,1mmol) đã tổng hợp trong bước 1 nêu trên được bổ sung vào axit axetic (10mL), sau đó N-closucinimit (567mg, 4,3mmol) được bổ sung vào đó. Dung dịch phản ứng được làm nóng đến 70°C và khuấy trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Lóp hữu cơ đã chiết được làm khô trên natri sulfat khan và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất mong muốn này (356mg).

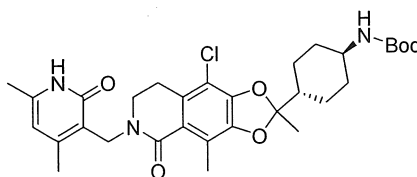
Bước 3. Điều chế t-butyl-((trans-4-(6-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-

yl)methyl)-9-clo-2,4-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)xyclohexyl)carbamate



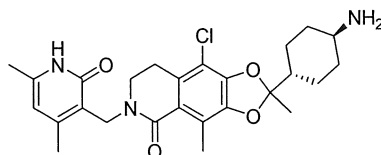
Hợp chất mong muốn này (150mg) thu được bằng cách thực hiện phản ứng tương tự như trong bước 2 của ví dụ tổng hợp 2 bằng cách sử dụng t-butyl-((trans-4-(9-clo-2,4-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)xyclohexyl)carbamate (150mg, 0,33mmol) đã tổng hợp trong bước 2 nêu trên.

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



Hợp chất mong muốn này (120mg) thu được bằng cách thực hiện phản ứng tương tự như trong bước 3 của ví dụ tổng hợp 2 bằng cách sử dụng t-butyl-((trans-4-(6-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-9-clo-2,4-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)xyclohexyl)carbamate (150mg, 0,22mmol) đã tổng hợp trong bước 3 nêu trên.

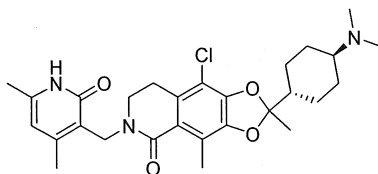
Bước 5. Điều chế 2-(trans-4-aminocyclohexyl)-9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 8]



t-butyl-((trans-4-(9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)xyclohexyl)carbamate (120mg, 0,20mmol) đã tổng hợp trong bước 4 nêu trên và dung

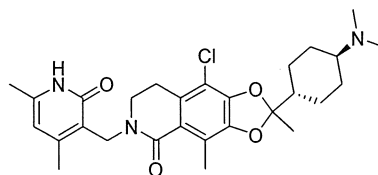
dịch axit cloyhydric-1,4-dioxan 4M (2mL) được bổ sung liên tiếp vào metanol, sau đó dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng cách sử dụng metanol-clorofom 20%. Lớp hữu cơ đã chiết được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn này (91mg).

Bước 6. Điều chế 9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 9]



2-(trans-4-aminoxyclohexyl)-9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (90,6mg, 0,19mmol) đã tổng hợp trong bước 5 nêu trên và dung dịch nước formaldehyt 37% (31μL, 0,41mmol) được bổ sung liên tiếp vào metanol (2mL), tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Natri triaxetoxiborua (197mg, 0,93mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước natri hydroxit 1M và chiết bằng cách sử dụng metanol-clorofom 20%. Lớp hữu cơ đã chiết được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel cơ bản để thu được hợp chất mong muốn này (50mg).

Ví dụ tổng hợp 8: Chất đồng phân 9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-ons A và B [hợp chất 10 và hợp chất 11]



9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetyl-amino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 9] đã tổng hợp trong ví dụ tổng hợp 7 được tách thành các chất đồng phân đối quang trong các điều kiện sau. Hóa học lập thể tuyệt đối của mỗi chất đồng phân không được xác định.

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 4,6 x 250 mm, 5 μ M

Nhiệt độ: 35°C

Tốc độ dòng: 0,9mL/phút

Chiều dài bước sóng: 270 nm

Dung môi rửa giải: n-hexan: etanol: dietylamin = 600: 400: 0,4 (% thể tích/thể tích)

Đỉnh thứ nhất: 13,7 phút - chất chất đồng phân A (99,9%ee)

Đỉnh thứ hai: 22,0 phút - chất chất đồng phân B (99,9%ee)

Ví dụ tổng hợp 9] 9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(cis-4-(dimetyl-amino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 12]

Hợp chất mong muốn này (25mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 7, chỉ khác là t-butyl-(cis-4-etylnylxyclohexyl)carbammat [hợp chất trung gian 9] được sử dụng thay cho t-butyl-(trans-4-etylnylxyclohexyl)carbammat trong bước 1 của ví dụ tổng hợp 7.

Ví dụ tổng hợp 10: 9-clo-2-(trans-4-(dimetyl-amino)xyclohexyl)-6-((4-metoxymetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 13]

Hợp chất mong muốn này (31mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 7, chỉ khác là 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4-metoxymetylpyridin được sử dụng thay cho 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimetylpyridin trong bước 3 của ví dụ tổng hợp 7.

Ví dụ tổng hợp 11: 9-clo-2-(trans-4-(dimetyl-amino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-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 14]

Hợp chất mong muốn này (50mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 7, chỉ khác là 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-6-methyl-4-propylpyridin được sử dụng thay cho 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimethylpyridin trong bước 3 của ví dụ tổng hợp 7.

Ví dụ tổng hợp 12: 9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(etylamin)oxyclohexyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 15]

Hợp chất mong muốn này (12mg) thu được bằng cách thực hiện phản ứng tương tự như trong bước 6 của ví dụ tổng hợp 7, chỉ khác là axetaldehyt (1 đương lượng) được sử dụng thay cho dung dịch nước formaldehyt 37% trong bước 6 của ví dụ tổng hợp 7.

Ví dụ tổng hợp 13: 9-clo-2-(trans-4-(dietylamin)oxyclohexyl)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 16]

Hợp chất mong muốn này (34mg) thu được bằng cách thực hiện phản ứng tương tự như trong bước 6 của ví dụ tổng hợp 7, chỉ khác là axetaldehyt (1,5 đương lượng) được sử dụng thay cho dung dịch nước formaldehyt 37% trong bước 6 của ví dụ tổng hợp 7.

Ví dụ tổng hợp 14: 9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-2-(trans-4-(piperidin-1-yl)oxyclohexyl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 17]

2-(trans-4-aminoxyclohexyl)-9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (21mg, 0,043mmol) đã tổng hợp trong bước 5 của ví dụ tổng hợp 7 được bổ sung vào N,N-dimetylformamit (0,5mL), sau đó kali cacbonat (30mg, 0,215mmol) và 1,5-dibromopentan (7μL, 0,052mmol) được bổ sung liên tiếp vào đó. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ sau đó được chiết bằng cách sử dụng nước và metanol-clorofom 20%. Lớp hữu cơ đã chiết được làm khô bằng cách sử dụng

natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cần thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel cơ bản để thu được hợp chất mong muốn này (12,2mg).

Ví dụ tổng hợp 15: 9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-2-(trans-4-(pyrrolidin-1-yl)xyclohexyl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 18]

Hợp chất mong muốn này (5,6mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 14, chỉ khác là 1,4-dibromobutan được sử dụng thay cho 1,5-dibromobutan trong ví dụ tổng hợp 14.

Ví dụ tổng hợp 16: (2S)-N-(trans-4-(9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)xyclohexyl)-2-hydroxybutanamit [hợp chất 19]

2-(trans-4-aminoxyclohexyl)-9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (21mg, 0,043mmol) đã tổng hợp trong bước 5 của ví dụ tổng hợp 7, axit (R)-2-hydroxybutanoic (4,2mg, 0,04mmol), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (11mg, 0,057mmol) và hydroxybenzotriazol (7,3mg, 0,054mmol) được bổ sung liên tiếp vào N,N-dimetylformamit (0,5mL), tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Nước đá được bổ sung vào dung dịch phản ứng, chất rắn thu được được gom lại bằng cách lọc và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel cơ bản để thu được hợp chất mong muốn này (9mg).

Ví dụ tổng hợp 17: 2-((trans-4-aminoxyclohexyl)metyl)-9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 20] và 9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-((trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)metyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 21]

Mỗi hợp chất mong muốn này (9mg hợp chất 20 và 5mg hợp chất 21) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 7, chỉ khác là t-butyl-(trans-4-(propyn-2-yl)xyclohexyl)carbamit được sử dụng thay cho t-butyl-(trans-4-etylnylxyclohexyl)carbamit trong bước 1 của ví dụ tổng hợp 7.

Ví dụ tổng hợp 18: 9-clo-2-xyclohexyl-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 22]

Hợp chất mong muốn này (36mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong bước 1 đến bước 4 của ví dụ tổng hợp 7, chỉ khác là etynylxyclohexan được sử dụng thay cho t-butyl-(trans-4-etynylxyclohexyl)carbammat trong bước 1 của ví dụ tổng hợp 7.

Ví dụ tổng hợp 19: 9-clo-2-xyclopentyl-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 23]

Hợp chất mong muốn này (58mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong bước 1 đến bước 4 của ví dụ tổng hợp 7, chỉ khác là etynylxyclopentan được sử dụng thay cho t-butyl-(trans-4-etynylxyclohexyl)carbammat trong bước 1 của ví dụ tổng hợp 7.

Ví dụ tổng hợp 20: 9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 24]

Hợp chất mong muốn này (23mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong bước 1 đến bước 4 của ví dụ tổng hợp 7, chỉ khác là 4-etynyltetrahydro-2H-pyran được sử dụng thay cho t-butyl-(trans-4-etynylxyclohexyl)carbammat trong bước 1 của ví dụ tổng hợp 7.

Ví dụ tổng hợp 21: 9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(dimetyl-amino)phenyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 25]

Hợp chất mong muốn này (18mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 7, chỉ khác là 5-clo-6,7-dihydroxy-8-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on [hợp chất trung gian 4] và 4-etynyl-N,N-dimetylanilin được sử dụng thay cho lần lượt 6,7-dihydroxy-8-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on và t-butyl-(trans-4-etynylxyclohexyl)carbammat, trong bước 1 của ví dụ tổng hợp 7.

Ví dụ tổng hợp 22: 9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(4-(dimetylamino)butyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 26]

Hợp chất mong muốn này (5,9mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 21, chỉ khác là N,N-dimetylhex-5-yn-1-amin được sử dụng thay cho 4-etynyl-N,N-dimetylanilin trong ví dụ tổng hợp 21.

Ví dụ tổng hợp 23: 9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(3,5-(dimetylisoxazol-4-yl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 27]

Hợp chất mong muốn này (40mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 7, chỉ khác là 4-etynyl-3,5-dimetylisoxazol được sử dụng thay cho t-butyl-(trans-4-etynylxyclohexyl)carbammat trong bước 1 của ví dụ tổng hợp 7.

Ví dụ tổng hợp 24: 9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-2-(piperidin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 28] và 9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-2-(1-metylpiperidin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 29]

Hợp chất mong muốn này (125mg hợp chất 28 và 30mg hợp chất 29) mỗi được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 7, chỉ khác là t-butyl-4-etynylpiperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho t-butyl-(trans-4-etynylxyclohexyl)carbammat trong bước 1 của ví dụ tổng hợp 7.

Ví dụ tổng hợp 25: 9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(1-((R)-2-hydroxybutanoyl)piperidin-4-yl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 30]

Hợp chất mong muốn này (21mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 16, chỉ khác là 9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-2-(piperidin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 28] đã tổng hợp trong ví dụ tổng hợp 24 được sử dụng

thay cho 2-(trans-4-aminocyclohexyl)-9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on trong ví dụ tổng hợp 16.

Ví dụ tổng hợp 26: 9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 31]

9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-2-(piperidin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (20mg, 0,04mmol, Hợp chất 28) đã tổng hợp trong ví dụ tổng hợp 24, kali cacbonat (16mg, 0,12mmol) và 1,1,1-triflo-2-iodometan (19,6mg, 0,10mmol) được bổ sung liên tiếp vào N,N-dimetylformamit (1,0mL). Dung dịch phản ứng được hồi lưu ở 90°C trong 18 giờ. Sau khi dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, metanol-clorofom 20% và nước được bổ sung vào đó, và lớp hữu cơ được chiết. Lớp hữu cơ đã chiết được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cần thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel cơ bản để thu được hợp chất mong muốn này (2,5mg).

Ví dụ tổng hợp 27: 9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-2-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 32]

Hợp chất mong muốn này (109mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 21, chỉ khác là 5-etylnyl-1-metyl-1H-indol được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong WO2016154434 được sử dụng thay cho 4-etylnyl-N,N-dimetylanilin trong ví dụ tổng hợp 21.

Ví dụ tổng hợp 28: 9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-metoxycyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 33]

Hợp chất mong muốn này (50mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 21, chỉ khác là trans-1-etylnyl-4-metoxycyclohexan được sử dụng thay cho 4-etylnyl-N,N-dimetylanilin trong ví dụ tổng hợp 21.

Ví dụ tổng hợp 29: 9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-2-(trans-4-(metylamino)xyclohexyl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 34]

Hợp chất mong muốn này (35mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong bước 1 đến bước 5 của ví dụ tổng hợp 7, chỉ khác là t-butyl-(trans-etylnylxyclohexyl)(metyl)carbammat [hợp chất trung gian 11] được sử dụng thay cho t-butyl-(trans-4-etylnylxyclohexyl)carbammat trong bước 1 của ví dụ tổng hợp 7.

Ví dụ tổng hợp 30: 9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-3-(dimetylamino)xyclobutyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 35]

Hợp chất mong muốn này (3,5mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 7, chỉ khác là t-butyl-(trans-3-etylnylxyclobutyl)carbammat được sử dụng thay cho t-butyl-(trans-4-etylnylxyclohexyl)carbammat trong bước 1 của ví dụ tổng hợp 7.

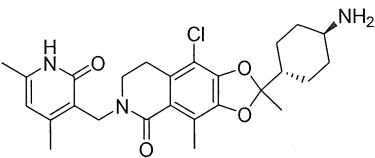
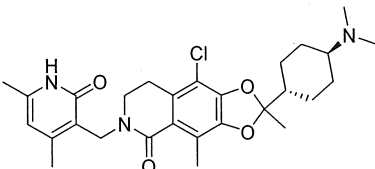
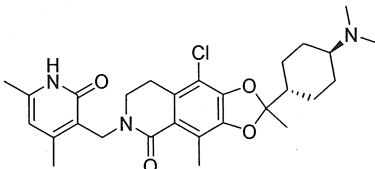
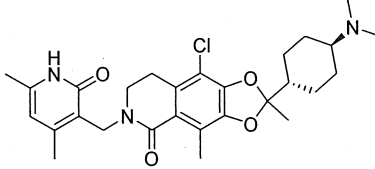
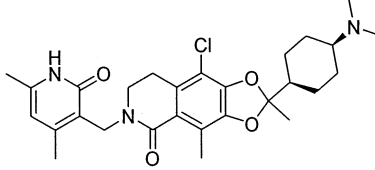
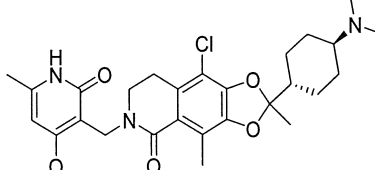
Ví dụ tổng hợp 31: 9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(cis-3-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 36]

Hợp chất mong muốn này (19mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 7, chỉ khác là t-butyl-(cis-3-etylnylxyclohexyl)carbammat được sử dụng thay cho t-butyl-(trans-4-etylnylxyclohexyl)carbammat trong bước 1 của ví dụ tổng hợp 7.

Ví dụ tổng hợp 32: 9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(cis-3-(dimetylamino)xyclopentyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 37]

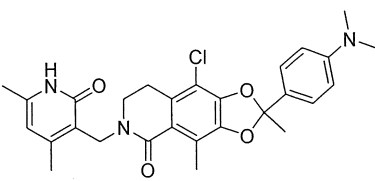
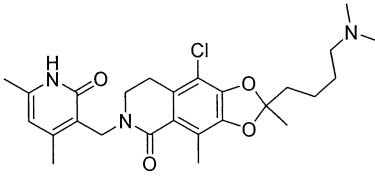
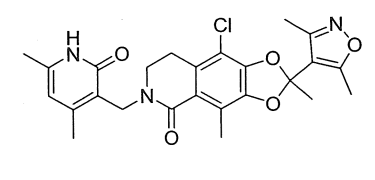
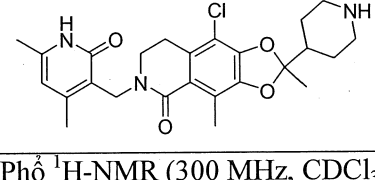
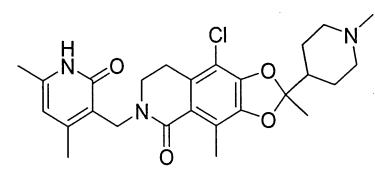
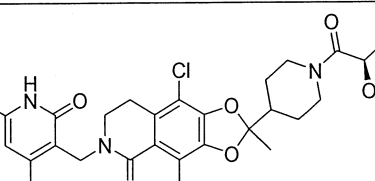
Hợp chất mong muốn này (8mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 7, chỉ khác là t-butyl-(cis-3-etylnylxyclopentyl)carbammat được sử dụng thay cho t-butyl-(trans-4-etylnylxyclohexyl)carbammat trong bước 1 của ví dụ tổng hợp 7.

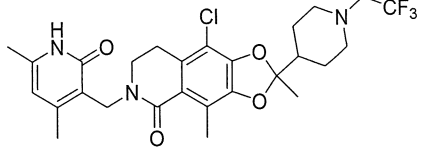
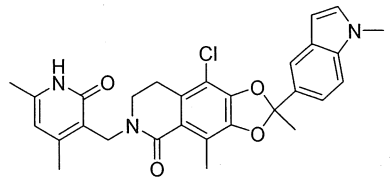
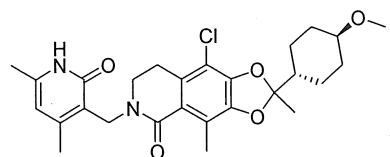
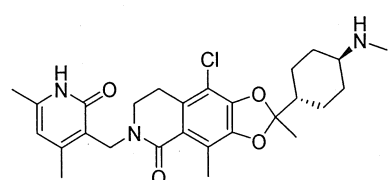
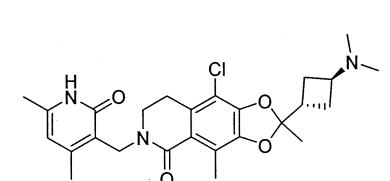
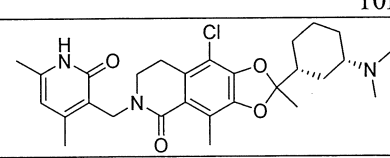
Bảng 2

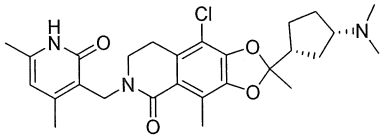
8		2-(trans-4-aminocyclohexyl)-9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	486,2
		Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$) δ 5,96(s, 1H), 4,74(s, 2H), 3,42-3,37(m, 2H), 2,82-2,80(m, 2H), 2,46(s, 3H), 2,25(s, 6H), 2,05-2,01(m, 4H), 1,90-1,81(m, 2H), 1,62(s, 3H), 1,29-1,25(m, 4H).	
9		9-clo-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	514,2
		Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,40(bs, 1H), 5,91(s, 1H), 4,77(s, 2H), 3,48(t, 2H), 2,79(t, 2H), 2,50(s, 3H), 2,29-2,28(m, 12H), 2,25-2,20(m, 1H), 1,98-1,96(m, 4H), 1,90-1,85(m, 1H), 1,61(s, 3H), 1,28-1,25(m, 4H).	
10		Chất đồng phân 9-clo-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 A	514,2
		$^1\text{H-NMR}$ không được đo do số lượng có hạn.	
11		Chất đồng phân 9-clo-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 B	514,2
		$^1\text{H-NMR}$ không được đo do số lượng có hạn.	
12		9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(cis-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	514,2
		Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,93(s, 1H), 4,78(s, 2H), 3,49(t, 2H), 2,80(t, 2H), 2,50(s, 3H), 2,28(s, 12H), 2,25-2,20(m, 1H), 2,00-1,97(m, 4H), 1,90-1,85(m, 1H), 1,61(s, 3H), 1,28-1,25(m, 4H).	
13		9-clo-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-6-((4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	530,2

	Phô $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,89(s, 1H), 4,73(s, 2H), 3,83(s, 3H), 3,38(t, 2H), 2,80(t, 2H), 2,51(s, 3H), 2,31(s, 3H), 2,28-2,25(m, 6H), 2,27-2,17(m, 1H), 1,99-1,96(m, 4H), 1,83-1,80(m, 1H), 1,61(s, 3H), 1,25-1,23(m, 4H).		
14		9-clo-2-(trans-4-(dimethylamino)xylohexyl)-2,4-dimethyl-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	542,3
		Phô $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,10(bs, 1H) 5,93(s, 1H), 4,79(s, 2H), 3,48(t, 2H), 2,80(t, 2H), 2,61(t, 2H), 2,51(s, 3H), 2,27(s, 6H) 2,25-2,10(m, 1H), 2,09-1,89(m, 4H), 1,88-1,71(m, 1H), 1,70-1,45(m, 8H), 1,39-1,10(m, 4H), 0,94(t, 3H).	
15		9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(ethylamino)xylohexyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	514,2
		Phô $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,93(s, 1H), 4,77(s, 2H), 3,51-3,47(m, 2H), 2,83-2,73(m, 2H), 2,51(s, 3H), 2,30(s, 3H), 2,29(s, 3H), 2,12-1,88(m, 4H), 1,63(s, 3H), 1,35-1,17(m, 8H), 0,95-0,81(m, 3H).	
16		9-clo-2-(trans-4-(diethylamino)xylohexyl)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	542,3
		Phô $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,91(s, 1H), 4,75(s, 2H), 3,47(t, 2H), 3,04-3,01(m, 4H), 2,79(t, 2H), 2,48(s, 3H), 2,28(s, 3H), 2,27(s, 3H), 2,26-2,21(m, 2H), 2,10-2,06(m, 3H), 1,89-1,85(m, 4H), 1,67-1,62(m, 1H), 1,60(s, 3H), 1,37(t, 6H).	
17		9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-2-(trans-4-(piperidin-1-yl)xylohexyl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	554,3
		Phô $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,59(bs, 1H), 5,92(s, 1H), 4,77(s, 2H), 3,50(t, 2H), 2,79(t, 2H), 2,50(s, 3H), 2,49(s, 3H), 2,41(s, 1H), 2,27(s, 6H), 1,98(s, 2H) 1,98(s, 1H), 1,95(s, 1H), 1,79-1,77(m, 1H), 1,60(s, 4H), 1,59(s, 3H), 1,24-1,17(m, 6H), 0,87-0,81(m, 1H).	
18		9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-2-(trans-4-(pyrrolidin-1-yl)xylohexyl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	540,3
		Phô $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,89(bs, 1H), 5,91(s, 1H), 4,76(s, 1H), 3,47(t, 2H), 2,79(t, 2H), 2,73(s, 3H), 2,49(s, 3H), 2,28(s, 3H), 2,26(s, 3H), 2,16-2,08(m, 4H), 1,98-1,94(m, 4H), 1,84(s, 4H) 1,61(s, 3H), 1,29-1,25(m, 4H).	

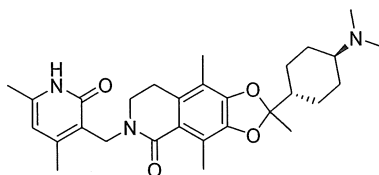
19		(2S)-N-(trans-4-(9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)xyclohexyl)-2-hydroxybutan-1-yl	572,2
	Ph δ 1 H-NMR (300 MHz, CDCl $_3$) δ 11,65(bs, 1H), 6,27(s, 1H), 5,91(s, 1H), 4,75(s, 2H), 4,05(s, 1H), 3,75(q, 1H), 3,65(t, 2H), 2,79(t, 2H), 2,49(s, 3H), 2,28(s, 3H), 2,26(s, 3H), 2,07-1,81(m, 6H), 1,61(s, 3H), 1,39-1,36(m, 4H), 1,24-1,22(m, 1H), 1,18-1,13(m, 1H), 0,96(t, 3H).		
20		2-((trans-4-aminoxyclohexyl)methyl)-9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	500,2
	Ph δ 1 H-NMR (300 MHz, CDCl $_3$) δ 5,91(s, 1H), 4,76(s, 2H), 3,48(t, 2H), 3,16(s, 2H), 2,80(t, 2H), 2,61(s, 1H), 2,48(s, 3H), 2,28(s, 3H), 2,26(s, 3H), 1,87(s, 4H), 1,85(s, 2H), 1,66(s, 3H), 1,59-1,51(m, 1H), 0,88-0,85(m, 4H).		
21		9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-((trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)methyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	528,3
	Ph δ 1 H-NMR (300 MHz, CDCl $_3$) δ 12,11(bs, 1H), 5,91(s, 1H), 4,76(s, 2H), 3,48(s, 2H), 2,79(t, 2H), 2,49(s, 9H), 2,28(s, 6H), 2,02(s, 2H), 1,98(s, 1H), 1,89(s, 1H), 1,55(s, 1H), 1,37-1,33(m, 2H), 1,29-1,25(m, 2H), 1,10(t, 2H), 0,88-0,80(m, 4H).		
22		9-clo-2-xyclohexyl-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	471,2
	Ph δ 1 H-NMR (300 MHz, CDCl $_3$) δ 5,90(s, 1H), 4,76(s, 2H), 3,79-3,75(m, 2H), 3,66-3,61(m, 2H), 3,47(t, 2H), 2,79(t, 2H), 2,49(s, 3H), 2,27(s, 3H), 2,26(s, 3H), 1,70-1,60(m, 1H), 1,59(s, 3H), 1,24-1,17(m, 6H).		
23		9-clo-2-xyclopentyl-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	457,2
	Ph δ 1 H-NMR (300 MHz, CDCl $_3$) δ 11,42(bs, 1H), 5,90(s, 1H), 4,76(s, 2H), 3,48(t, 2H), 2,79(t, 2H), 2,48(s, 3H), 2,27(s, 3H), 2,25(s, 3H), 1,77-1,75(m, 1H), 1,67(s, 3H), 1,61-1,50(m, 8H).		
24		9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	473,2

	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10,55(bs, 1H), 5,90(s, 1H), 4,76(s, 2H), 4,03(t, 2H), 3,47(t, 2H), 3,37(t, 2H), 2,80(t, 2H), 2,49(s, 3H), 2,28(s, 3H), 2,25(s, 3H), 1,70(t, 1H), 1,63(s, 3H), 0,88-0,83(m, 4H).		
25		9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(4-(dimethylamino)phenyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	508,2
		Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,45(s, 1H), 7,42(s, 1H), 6,69(s, 1H), 6,66(s, 1H), 5,90(s, 1H), 4,76(s, 2H), 3,45(t, 2H), 2,94(s, 6H), 2,77(t, 2H), 2,55(s, 3H), 2,26(s, 4H), 2,25(s, 3H), 2,02(s, 3H).	
26		9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(4-(dimethylamino)butyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	488,2
		Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,94(s, 1H), 4,79(s, 2H), 3,50(t, 2H), 2,81(t, 2H), 2,58-2,53(m, 2H), 2,50(s, 3H), 2,44(s, 3H), 2,29(s, 6H), 2,04-1,98(m, 2H), 1,67(s, 3H), 1,60-1,51(m, 2H), 1,32-1,26(m, 5H).	
27		9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(3,5-(dimethylisoxazol-4-yl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	484,2
		Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,92(s, 1H), 4,76(d, 2H), 3,49(t, 2H), 2,81(t, 2H), 2,54(s, 3H), 2,50(s, 3H), 2,37(s, 3H), 2,27(s, 6H), 2,01(s, 3H).	
28		9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(4-dimethyl-2-(piperidin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	472,2
		Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,90(s, 1H), 4,76(s, 2H), 3,49(t, 2H), 3,16-3,12(m, 2H), 2,79(t, 2H), 2,59(t, 2H), 2,49(s, 3H), 2,28(s, 3H), 2,26(s, 3H), 2,00-1,92(m, 1H), 1,84-1,80(m, 2H), 1,62(s, 3H), 1,44-1,38(m, 2H).	
29		9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(4-dimethyl-2-(1-methylpiperidin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	486,2
		Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,53(bs, 1H), 5,90(s, 1H), 4,76(s, 2H), 3,48(t, 2H), 2,79(t, 2H), 2,48(s, 3H), 2,28(s, 3H), 2,26(s, 6H), 1,92-1,88(m, 1H), 1,84-1,79(m, 4H), 1,70-1,52(m, 7H).	
30		9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(1-((R)-2-hydroxybutanoyl)piperidin-4-yl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	558,2

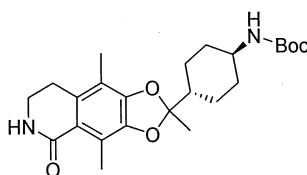
	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,64(bs, 1H), 5,91(s, 1H), 4,76(s, 2H), 4,72(s, 1H), 4,30(s, 1H), 3,79-3,77(m, 2H), 3,51(t, 2H), 3,00(t, 1H), 2,80(t, 2H), 2,61(t, 1H), 2,49(s, 3H), 2,28(s, 3H), 2,26(s, 3H), 2,12-2,09(m, 1H), 1,94-1,91(m, 1H), 1,62(s, 3H), 1,46-1,38(m, 4H), 1,20(t, 3H), 0,87-0,82(m, 1H).	
31	 9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-2-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on 554,2	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,93(s, 1H), 4,78(s, 2H), 3,03-3,00(m, 2H), 2,82(t, 2H), 2,51(s, 3H), 2,30(s, 3H), 2,27(s, 3H), 1,87-1,81(m, 2H), 1,64(s, 3H), 1,30(s, 5H), 0,95-0,82(m, 4H).
32	 9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-2-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on 518,2	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,85(d, 1H), 7,44(dd, 1H), 7,31(d, 1H), 7,06(d, 1H), 6,49(d, 1H), 5,87(s, 1H), 4,75(s, 2H), 3,77(s, 3H), 3,47-3,40(m, 2H), 2,79-2,74(m, 2H), 2,57(s, 3H), 2,24(d, 6H), 2,10(s, 3H)
33	 9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-2-(trans-4-methoxycyclohexyl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on 501,2	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 13,0(bs, 1H), 5,94(s, 1H), 4,78(s, 2H), 3,50(t, 2H), 3,47(s, 3H), 3,14-3,09(m, 1H), 2,80(t, 2H), 2,51(s, 3H), 2,29(s, 6H), 2,15-2,12(m, 2H), 1,99-1,95(m, 2H), 1,85(t, 1H), 1,62(s, 3H), 1,33-1,13(m, 4H).
34	 9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-2-(trans-4-(methylamino)cyclohexyl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on 500,2	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,91(s, 1H), 4,77(s, 2H), 3,49(t, 2H), 2,80(t, 2H), 2,50(s, 3H), 2,42(s, 3H), 2,35-2,30(m, 1H), 2,29(s, 3H), 2,27(s, 3H), 2,04-1,93(m, 5H), 1,86-1,81(m, 1H), 1,62(s, 3H), 1,34-1,26(m, 2H), 1,11-0,99(m, 2H).
35	 9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-3-(dimethylamino)cyclobutyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on 486,2	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,5(bs, 1H), 5,91(s, 1H), 4,77(s, 2H), 3,51(t, 2H), 2,81(t, 2H), 2,76-2,68(m, 2H), 2,53(s, 3H), 2,30(s, 3H), 2,27(s, 3H), 2,11(s, 10H), 1,62(s, 3H).
36	 9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(cis-3-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on 514,2	

		dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	
	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,8(bs, 1H), 5,94(s, 1H), 4,78(s, 2H), 3,49(t, 2H), 2,80(t, 2H), 2,50(s, 3H), 2,29(s, 13H), 2,10-2,06(m, 1H), 1,96-1,87(m, 4H), 1,62(s, 3H), 1,29-1,10(m, 4H).		
37		9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(cis-3-(dimetyl-amino)xyclopentyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	500,2
	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,23(bs, 1H), 5,91(s, 1H), 4,76(s, 2H), 3,47(t, 2H), 2,78(t, 2H), 2,50-2,35(m, 1H), 2,47(s, 3H), 2,27(d, 6H), 2,22(d, 6H), 2,01-1,99(m, 2H), 1,87-1,83(m, 1H), 1,75-1,71(m, 2H), 1,59-1,43(m, 2H), 1,24(s, 3H)		

Ví dụ tổng hợp 33: 2-(trans-4-aminoxyclohexyl)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 38] và 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetyl-amino)xyclohexyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 39]

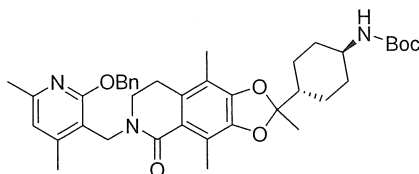


Bước 1. Điều chế t-butyl-((trans-4-(2,4,9-trimetyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)xyclohexyl)carbammat



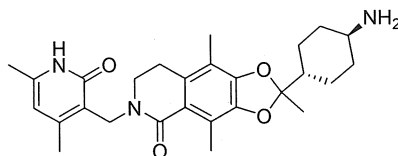
Hợp chất mong muốn này (800g) thu được bằng cách thực hiện phản ứng tương tự như trong bước 1 của ví dụ tổng hợp 2, chỉ khác là 6,7-dihydroxy-5,8-dimetyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on [hợp chất trung gian 3] được sử dụng thay cho 6,7-dihydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on trong bước 1 của ví dụ tổng hợp 2.

Bước 2. Điều chế t-butyl-((trans-4-(6-((2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)xyclohexyl)carbammat



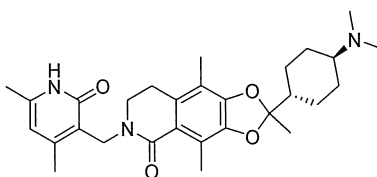
Hợp chất mong muốn này (258g) thu được bằng cách thực hiện phản ứng tương tự như trong bước 2 của ví dụ tổng hợp 2 bằng cách sử dụng t-butyl-((trans-4-(2,4,9-trimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)xyclohexyl)carbamate (200mg, 0,46mmol) đã tổng hợp trong bước 1 nêu trên.

Bước 3. Điều chế 2-(trans-4-aminocyclohexyl)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4,9-trimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 38]



t-butyl-((trans-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)xyclohexyl)carbamate (258mg, 0,41mmol) đã tổng hợp trong bước 2 nêu trên và dung dịch axit clohydric-1,4-dioxan 4M (1,5mL) được bổ sung liên tiếp vào metanol, sau đó dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng cách sử dụng metanol-clorofom 20%. Lớp hữu cơ đã chiết được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được khuấy trong dung dịch hỗn hợp chứa etyl este-dietyl ete 20% trong 1 giờ, và chất rắn thu được được lọc và rửa để thu được hợp chất mong muốn này (137mg).

Bước 4. Điều chế 6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4,9-trimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 39]



Hợp chất mong muốn này (80mg) thu được bằng cách thực hiện phản ứng tương tự như trong bước 5 của ví dụ tổng hợp 2 bằng cách sử dụng 2-(trans-4-aminoxyclohexyl)-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4,9-trimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (130mg, 0,27mmol) đã tổng hợp trong bước 3 nêu trên.

Ví dụ tổng hợp 34: Các chất đồng phân 6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2,4,9-trimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on A và B [hợp chất 40 và hợp chất 41]

6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2,4,9-trimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on đã tổng hợp trong ví dụ tổng hợp 33 được tách thành các chất đồng phân đối quang trong các điều kiện sau. Hóa học lập thể tuyệt đối của mỗi chất đồng phân không được xác định.

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 4,6 x 250 mm, 5 μ M

Nhiệt độ: 35°C

Tốc độ dòng: 0,8mL/phút

Chiều dài bước sóng: 270 nm

Dung môi rửa giải: n-hexan: etanol: diethylamin = 500: 500: 0,4 (% thể tích/thể tích)

Đỉnh thứ nhất: 15,8 phút - chất chất đồng phân A (99,9%ee)

Đỉnh thứ hai: 23,1 phút - chất chất đồng phân B (99,9%ee)

Ví dụ tổng hợp 35: 2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-6-((4-metoxo-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4,9-trimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 42]

Hợp chất mong muốn này (30mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 33, chỉ khác là 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4-metoxo-6-methylpyridin được sử dụng thay cho 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimethylpyridin trong bước 2 của ví dụ tổng hợp 33.

Ví dụ tổng hợp 36: 2-(trans-4-(dimethylamino)xylohexyl)-2,4,9-trimetyl-6-((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2)-dihydropyridin-3-yl)metyl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 43]

Hợp chất mong muốn này (35mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 33, chỉ khác là 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-6-metyl-4-propylpyridin được sử dụng thay cho 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimetylpyridin trong bước 2 của ví dụ tổng hợp 33.

Ví dụ tổng hợp 37: 2-xylohexyl-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 44]

Hợp chất mong muốn này (123mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như Bước 1 đến bước 4 của ví dụ tổng hợp 32, chỉ khác là etynylxylohexan được sử dụng thay cho t-butyl-(trans-4-etynylxylohexyl)carbamate trong bước 1 của ví dụ tổng hợp 33.

Ví dụ tổng hợp 38: 2-(trans-4-(etylamin)xylohexyl)-6-((4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 45] và 2-(trans-4-(dietylamin)xylohexyl)-6-((4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 46]

Phản ứng tương tự như trong bước 4 của ví dụ tổng hợp 35 được thực hiện chỉ khác là 2-(trans-4-aminoxylohexyl)-6-((4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (78mg, 0,10mmol) và axetaldehyt (9,3mg, 0,21mmol) được sử dụng thay cho lần lượt 2-(trans-4-aminoxylohexyl)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on và dung dịch nước formaldehyt 37% trong bước 4 của ví dụ tổng hợp 33. Phần cần thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel cơ bản để thu được các hợp chất mong muốn này (45mg hợp chất 45 và 11mg hợp chất 46).

Ví dụ tổng hợp 39: 2-(trans-4-(etyl(metyl)amin)xylohexyl)-6-((4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-

[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 47]

Hợp chất mong muốn này (21mg) thu được bằng cách thực hiện phản ứng tương tự như trong bước 4 của ví dụ tổng hợp 33, chỉ khác là 2-(trans-4-(etylamin)oxyclohexyl)-6-((4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 45] đã tổng hợp trong ví dụ tổng hợp 38 được sử dụng thay cho 2-(trans-4-aminocyclohexyl)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on trong bước 4 của ví dụ tổng hợp 33.

Bảng 3

38		2-(trans-4-aminocyclohexyl)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	466,3
	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,95(s, 1H), 4,75(s, 2H), 3,38(t, 2H), 2,64-2,60(m, 3H), 2,46(s, 3H), 2,25(s, 6H), 2,04(s, 3H), 1,96-1,92(m, 4H), 1,82-1,75(m, 1H), 1,55(s, 3H), 1,30-1,11(m, 4H).		
39		6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	494,3
	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,94(s, 1H), 4,80(s, 2H), 3,42(t, 2H), 2,62(t, 2H), 2,50(s, 3H), 2,29(s, 3H), 2,27(s, 9H), 2,24-2,20(m, 1H), 2,04(s, 3H), 1,99-1,96(m, 4H), 1,80-1,75(m, 1H), 1,56(s, 3H), 1,24-1,20(m, 4H).		
40			
	$^1\text{H-NMR}$ không được đo do số lượng có hạn.		
41		Chất đồng phân 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on B	494,3
	$^1\text{H-NMR}$ không được đo do số lượng có hạn.		
42		2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-6-((4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-	510,3

		[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	
	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,89(s, 1H), 4,75(s, 2H), 3,82(s, 3H), 3,33(t, 2H), 2,62(t, 2H), 2,51(s, 3H), 2,33(s, 3H), 2,26(s, 6H), 2,22-2,16(m, 1H), 2,04(s, 3H), 1,98-1,96(m, 4H), 1,78-1,74(m, 1H), 1,55(s, 3H), 1,25-1,20(m, 4H).		
43		2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4,9-trimethyl-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	522,3
	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,95(s, 1H), 4,82(s, 2H), 3,43(t, 2H), 2,62-2,59(m, 4H), 2,51(s, 3H), 2,30(s, 3H), 2,27(s, 6H), 2,20-2,16(m, 1H), 2,04(s, 3H), 1,98-1,96(m, 4H), 1,80-1,77(m, 1H), 1,56-1,50(m, 5H), 1,25-1,21 (m, 4H), 0,94(t, 3H).		
44		2-cyclohexyl-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4,9-trimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	451,3
	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,90(s, 1H), 4,79(s, 2H), 3,43(t, 2H), 2,61(t, 2H), 2,50(s, 3H), 2,27(s, 3H), 2,26(s, 3H), 2,04(s, 3H), 1,90-1,87(m, 2H), 1,79-1,76(m, 3H), 1,68-1,66(m, 1H), 1,61(s, 3H), 1,25-1,20(m, 5H).		
45		2-(trans-4-(ethylamino)cyclohexyl)-6-((4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4,9-trimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	510,3
	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,91(s, 1H), 4,90(d, 1H), 4,46(d, 1H), 3,85(s, 3H), 3,48(t, 2H), 2,90(q, 2H), 2,65-2,63(m, 1H), 2,61(t, 2H), 2,48(s, 3H), 2,41(s, 3H), 2,10-2,05(m, 1H), 2,04(s, 3H), 1,98-1,96(m, 4H), 1,50(s, 3H), 1,35(t, 3H), 1,25-1,18(m, 4H).		
46		2-(trans-4-(diethylamino)cyclohexyl)-6-((4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4,9-trimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	538,3
	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,73(bs, 1H), 5,90(s, 1H), 4,74(d, 2H), 3,83(s, 3H), 3,47(q, 4H), 3,34(t, 2H), 3,30-3,15(m, 5H), 2,62(t, 2H), 2,50(s, 3H), 2,33(s, 3H), 2,04(s, 3H), 1,98-1,96(m, 1H), 1,55(s, 3H), 1,45(t, 6H), 1,25-1,22(m, 4H).		
47		2-(trans-4-(ethyl(methyl)amino)cyclohexyl)-6-((4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4,9-trimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	524,3
	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,89(s, 1H), 4,74(s, 2H), 3,82(s, 3H), 3,35(t, 2H), 2,64-2,58(m, 4H), 2,51(s, 3H), 2,50-2,47(m, 1H), 2,31(s, 3H), 2,27(s, 3H), 2,04(s, 3H), 2,00-1,92(m, 4H), 1,78-1,74(m, 1H), 1,55(s, 3H), 1,28-1,20(m, 4H), 1,08(t, 3H).		

Ví dụ tổng hợp 40: 9-bromo-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 48]

t-butyl-((trans-4-(2,4-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)cyclohexyl)carbamate (616mg, 1,48mmol) đã tổng hợp trong bước 1 của ví dụ tổng hợp 7 được bổ sung vào axetonitril (7,5mL), tiếp theo là bổ sung N-bromosuccinimide (316mg, 1,77mmol). Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 13 giờ, được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và chiết bằng cách sử dụng ethyl axetat. Lớp hữu cơ đã chiết được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được t-butyl-((trans-4-(9-bromo-2,4-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)cyclohexyl)carbamate (550mg).

Hợp chất mong muốn này (120mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong bước 3 đến bước 5 của ví dụ tổng hợp 7 bằng cách sử dụng t-butyl-((trans-4-(9-bromo-2,4-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)cyclohexyl)carbamate đã được tổng hợp nêu trên.

Ví dụ tổng hợp 41: Các chất đồng phân 9-bromo-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 49 và hợp chất 50]

9-bromo-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 tổng hợp trong ví dụ tổng hợp 40 được tách thành các chất đồng phân đối quang trong các điều kiện sau. Hóa học lập thể tuyệt đối của mỗi chất đồng phân không được xác định.

Cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 4,6 x 250 mm, 5 μ M

Nhiệt độ: 35°C

Tốc độ dòng: 0,8mL/phút

Chiều dài bước sóng: 270 nm

Dung môi rửa giải: n-hexan: ethanol: diethylamin = 500: 500: 0,4 (% thể tích/thể

tích)

Đỉnh thứ nhất: 14,0 phút - chất chất đồng phân A (99,9%ee)

Đỉnh thứ hai: 20,6 phút - chất chất đồng phân B (99,9%ee)

Ví dụ tổng hợp 42: 9-bromo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-2-(trans-4-(metylamino)xyclohexyl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 51]

Hợp chất mong muốn này (70mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong bước 1 đến bước 5 của ví dụ tổng hợp 40, chỉ khác là t-butyl(trans-4-etylnylxyclohexyl)(metyl)carbammat [hợp chất trung gian 11] được sử dụng thay cho t-butyl-(trans-4-etylnylxyclohexyl)carbammat trong ví dụ tổng hợp 40.

Ví dụ tổng hợp 43: 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-9-vinyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 52]

9-bromo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (43mg, 0,08mmol, Hợp chất 48) đã tổng hợp trong ví dụ tổng hợp 40, 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (12mg, 0,08mmol), kali phosphat (41mg, 0,19mmol) và phức hợp [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua diclometan (1:1) (8mg, 0,01mmol) được bổ sung liên tiếp vào dung dịch hỗn hợp chứa 1,4-dioxan: nước (8mL, 4:1), tiến hành thay thế khí agon, sau đó hỗn hợp được hồi lưu ở 90°C trong 13 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, diclometan và nước được bổ sung vào đó, và lớp hữu cơ được chiết. Lớp hữu cơ đã chiết được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cần thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel cơ bản để thu được hợp chất mong muốn này (37mg).

Ví dụ tổng hợp 44: 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-9-etylnyl-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 53]

Bước 1. Điều chế 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-

4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-9-carbaldehyt

6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-9-vinyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (33mg, 0,07mmol, Hợp chất 52) đã tổng hợp trong ví dụ tổng hợp 43 được bổ sung vào hỗn hợp của tetrahydrofuran (0,6mL) và nước (0,3ml), và osimi tetroxit 4% (21μL, 0,003mmol) và natri periodat (28mg, 0,13mmol) được bổ sung liên tiếp vào đó. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 13 giờ, sau đó chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và natri nitrit bão hòa được bổ sung vào sản phẩm lọc, tiếp theo là chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ đã chiết được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn này (26,7mg).

Bước 2. 6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-9-etylnyl-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 53]

6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-9-carbaldehyt (26,8mg, 0,05mmol) đã tổng hợp trong bước 1 nêu trên được bổ sung vào metanol (0,6mL), và kali cacbonat (8,8mg, 0,06mmol) và dimethyl(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (12,3mg, 0,06mmol) được bổ sung liên tiếp vào đó. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 13 giờ, và dung dịch nước muối bão hòa và diclometan được bổ sung vào đó để chiết lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ đã chiết được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cần thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel cơ bản để thu được hợp chất mong muốn này (10mg).

Ví dụ tổng hợp 45: 9-cyclopropyl-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 54]

Hợp chất mong muốn này (12mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 43, chỉ khác là axit cyclopropylboronic được sử

dùng thay cho 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan trong ví dụ tổng hợp 43.

Ví dụ tổng hợp 46: 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-9-(4-(morpholinometyl)phenyl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 55]

Hợp chất mong muốn này (14mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 43, chỉ khác là 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)morpholin được sử dụng thay cho 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan trong ví dụ tổng hợp 43.

Ví dụ tổng hợp 47: 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-9-phenyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 56]

9-bromo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (70mg, 0,13mmol, Hợp chất 48) đã tổng hợp trong ví dụ tổng hợp 40, axit phenylboronic (46mg, 0,38mmol), kali triphosphat (80mg, 0,38mmol) và Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1:1) (21mg, 0,03mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan/nước (4:1, 3,5mL), sau đó tiến hành thay thế khí agon. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 80° C trong 18 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng sau đó được lọc qua xelit. Sản phẩm thu được được chiết bằng diclometan, làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, sau đó chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất mong muốn này (50mg).

Ví dụ tổng hợp 48: 9-(xyclopent-1-en-1-yl)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 57]

Hợp chất mong muốn này (100mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 47, chỉ khác là axit 1-xyclopentenylboronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong ví dụ tổng hợp 47.

Ví dụ tổng hợp 49: 9-xyclopentyl-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-

[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 58]

9-(xyclopent-1-en-1-yl)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on (75mg, 0,14mmol) đã tổng hợp trong ví dụ tổng hợp 48 và paladi/cacbon 10% (75mg) được hòa tan trong etyl axetat/metanol (1:1, 5mL), sau đó bình cầu chứa khí hydro được gắn vào. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, được lọc qua xelit, và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cần thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất mong muốn này (50mg).

Ví dụ tổng hợp 50: 9-(xyclohex-1-en-1-yl)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 59]

Hợp chất mong muốn này (80mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 47, chỉ khác là axit 1-xyclohexenylboronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong ví dụ tổng hợp 47.

Ví dụ tổng hợp 51: 9-xyclohexyl-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 60]

Hợp chất mong muốn này (25mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 49, chỉ khác là 9-(xyclohex-1-en-1-yl)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 59] được sử dụng thay cho 9-(xyclopent-1-en-1-yl)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on trong ví dụ tổng hợp 49.

Ví dụ tổng hợp 52: 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 61]

Hợp chất mong muốn này (80mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản

ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 47, chỉ khác là pinacol este của axit 2-isopropenylboronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong ví dụ tổng hợp 47.

Ví dụ tổng hợp 53: 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-9-isopropyl-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 62]

Hợp chất mong muốn này (27mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 49, chỉ khác là 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimetyl-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 61] được sử dụng thay cho 9-(xyclopent-1-en-1-yl)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on trong ví dụ tổng hợp 49.

Ví dụ tổng hợp 54: 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-9-etyl-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 63]

Hợp chất mong muốn này (22mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 49, chỉ khác là 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimetyl-9-vinyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 52] được sử dụng thay cho 9-(xyclopent-1-en-1-yl)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on trong ví dụ tổng hợp 49.

Ví dụ tổng hợp 55: 6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-9-(furan-2-yl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on [hợp chất 64]

Hợp chất mong muốn này (27mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 47, chỉ khác là axit furan-2-boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong ví dụ tổng hợp 47.

Ví dụ tổng hợp 56: 9-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-6-((4,6-dimetyl-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 65]

Hợp chất mong muốn này (37mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 47, chỉ khác là 3,6-dihydro-2H-pyran-4-borolan được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong ví dụ tổng hợp 47.

Ví dụ tổng hợp 57: 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 [hợp chất 66]

Hợp chất mong muốn này (38mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 47, chỉ khác là axit pyridin-3-ylboronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong ví dụ tổng hợp 47.

Ví dụ tổng hợp 58: 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 [hợp chất 67]

Hợp chất mong muốn này (13mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 47, chỉ khác là 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiazol được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong ví dụ tổng hợp 47.

Ví dụ tổng hợp 59: 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 [hợp chất 68]

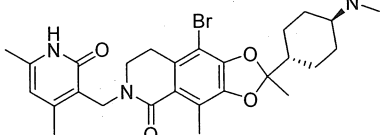
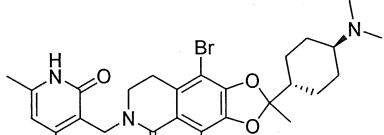
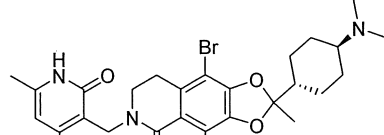
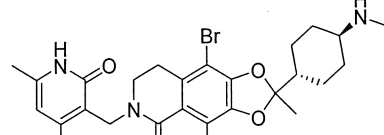
Hợp chất mong muốn này (36mg) được tổng hợp bằng cách thực hiện các phản ứng tương tự như trong ví dụ tổng hợp 47, chỉ khác là 1-methylpyrazol-4-borolan được sử dụng thay cho axit phenylboronic trong ví dụ tổng hợp 47.

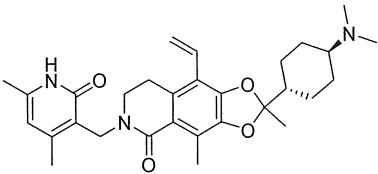
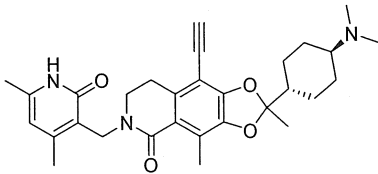
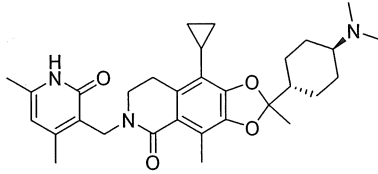
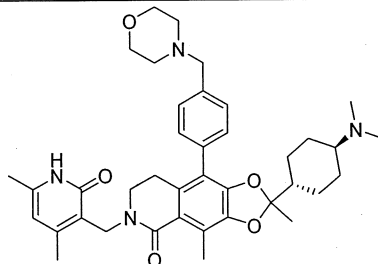
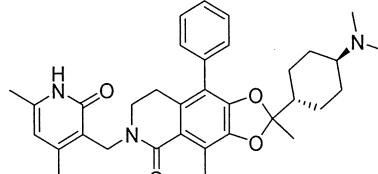
Ví dụ tổng hợp 60: 6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-9-carbonitril [hợp chất 69]

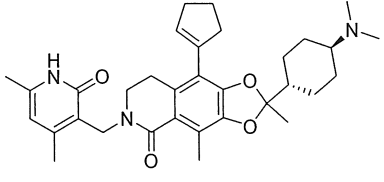
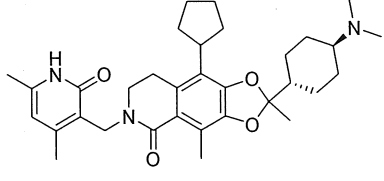
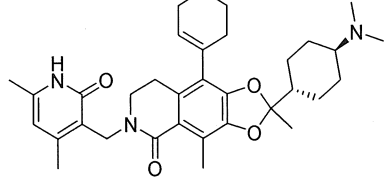
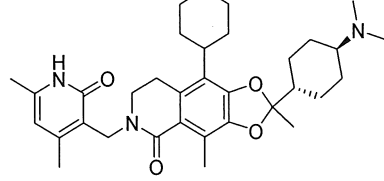
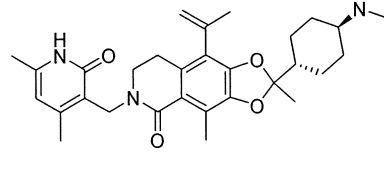
9-bromo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-

5(6H)-on (50mg, 0,09mmol, Hợp chất 48) đã tổng hợp trong ví dụ tổng hợp 40, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (33mg, 0,036mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (40mg, 0,072mmol), kẽm xyanua (32mg, 0,27mmol) và kẽm (5mg, 0,072mmol) được bổ sung liên tiếp vào dimetylaxetamit (2mL), và tiến hành thay thế khí agon. Hỗn hợp được hồi lưu ở 80°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, diclometan và nước được bổ sung vào đó, và lớp hữu cơ được chiết. Lớp hữu cơ đã chiết được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cần thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel cơ bản để thu được hợp chất mong muốn này (26mg).

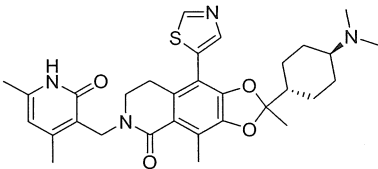
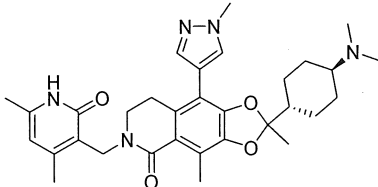
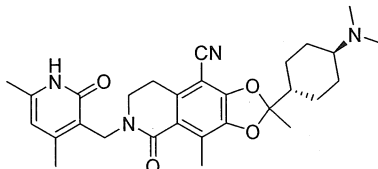
Bảng 4

48		9-bromo-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	558,2
		Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,72(bs, 1H), 5,91(s, 1H), 4,77(s, 2H), 3,48(t, 2H), 2,80(t, 2H), 2,48(s, 3H), 2,28(s, 3H), 2,26(s, 9H), 2,15-2,12(m, 1H), 1,98-1,96(m, 4H), 1,83-1,77(m, 1H), 1,61(s, 3H), 1,28-1,22(m, 4H).	
49		Chất đồng phân 9-bromo-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 A	558,2
		Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,33(brs, 1H), 5,92(s, 1H), 4,77(d, 2H), 3,48(t, 2H), 2,80(t, 2H), 2,49(s, 3H), 2,28(s, 6H), 2,26(s, 6H), 2,15(t, 1H), 1,98-1,96(m, 4H), 1,79(t, 1H), 1,62(s, 3H), 1,28-1,22(m, 4H).	
50		Chất đồng phân 9-bromo-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 B	558,2
		Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,42(brs, 1H), 5,92(s, 1H), 4,77(d, 2H), 3,48(t, 2H), 2,80(t, 2H), 2,49(s, 3H), 2,28(s, 6H), 2,26(s, 6H), 2,15(t, 1H), 1,98-1,96(m, 4H), 1,81(t, 1H), 1,62(s, 3H), 1,32-1,14(m, 4H).	
51		9-bromo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-2-(trans-4-(methylamino)cyclohexyl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	558,2

		g]isoquinolin-5(6H)-on	
		Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,92(s, 1H), 4,77(s, 2H), 3,48(t, 2H), 2,80(t, 2H), 2,49(s, 3H), 2,43(s, 3H), 2,38-2,32(m, 1H), 2,28(s, 6H), 2,04-1,90(m, 5H), 1,86-1,81(m, 1H), 1,62(s, 3H), 1,34-1,21(m, 2H), 1,13-1,01(m, 2H).	
52		6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-9-vinyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	506,3
		Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,90(bs, 1H), 6,58(dd, 1H), 5,92(s, 1H), 5,85(d, 1H), 5,45(d, 1H), 4,79(s, 2H), 3,43(t, 2H), 2,76(t, 2H), 2,50(s, 3H), 2,28(s, 12H), 2,26-2,22(m, 1H), 1,99-1,97(m, 4H), 1,81-1,79(m, 1H), 1,61(s, 3H), 1,26-1,22(m, 4H).	
53		6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-9-etylnyl-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	504,3
		Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,20(bs, 1H), 5,91(s, 1H), 4,78(s, 2H), 3,47(t, 2H), 3,37(s, 1H), 2,87(t, 2H), 2,52(s, 3H), 2,31(s, 6H), 2,27(s, 6H), 2,17-2,15(m, 1H), 2,04-1,98(m, 4H), 1,83-1,80(m, 1H), 1,61(s, 3H), 1,28-1,26(m, 4H).	
54		9-cyclopropyl-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	520,3
		Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,50(bs, 1H), 5,92(s, 1H), 4,80(s, 2H), 3,44(t, 2H), 2,85(t, 2H), 2,49(s, 3H), 2,29-2,28(m, 12H), 2,15-2,12(m, 1H), 1,98-1,96(m, 4H), 1,80-1,76(m, 1H), 1,56-1,52(m, 4H), 1,25-1,20(m, 4H), 0,86(dd, 2H), 0,65(dd, 2H).	
55		6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-9-(4-(morpholinomethyl)phenyl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	655,4
		Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10,80(bs, 1H), 7,34(d, 2H), 7,19(d, 2H), 5,87(s, 1H), 4,76(s, 2H), 3,72(t, 4H), 3,51(s, 2H), 3,33(t, 2H), 2,55(s, 3H), 2,50-2,46(m, 6H), 2,30-2,29(m, 9H), 2,20(s, 3H), 1,97-1,94(m, 4H), 1,83-1,77(m, 2H), 1,54(s, 3H), 1,25-1,22(m, 4H).	
56		6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-9-phenyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	556,3

	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,33(m, 4H), 7,26-7,24(m, 1H), 5,89(s, 1H), 4,78(s, 2H), 3,35(t, 2H), 2,61-2,57(m, 5H), 2,31(s, 3H), 2,30(s, 6H), 2,21-2,19(m, 4H), 1,97-1,95(m, 4H), 1,75(m, 1H), 1,55(s, 3H), 1,26-1,22(m, 4H)		
57		9-(cyclopent-1-en-1-yl)-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	546,3
		Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,87(brs, 1H), 5,91(s, 1H), 5,62(d, 1H), 4,79(d, 2H), 3,38(m, 2H), 2,69(t, 2H), 2,63-2,47(m, 7H), 2,44(s, 3H), 2,30(s, 9H), 2,15(m, 1H), 2,01-1,96(m, 6H), 1,77(m, 1H), 1,56(s, 3H), 1,26-1,23(m, 4H)	
58		9-cyclopentyl-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	548,3
		Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10,98(brs, 1H), 5,90(s, 1H), 4,80(s, 2H), 3,44(t, 2H), 3,01(m, 1H), 2,75(t, 2H), 2,50(s, 3H), 2,29-2,27(m, 12H), 2,17(m, 1H), 1,98(m, 4H), 1,82(m, 5H), 1,61(m, 4H), 1,57(s, 3H), 1,24(m, 4H).	
59		9-(cyclohex-1-en-1-yl)-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	560,3
		Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,89(brs, 1H), 5,90(s, 1H), 5,52(s, 1H), 4,79(s, 2H), 3,39(t, 2H), 2,67-2,63(m, 2H), 2,52(s, 3H), 2,31-2,27(m, 12H), 2,13(m, 5H), 1,97(m, 4H), 1,73-1,65(m, 5H), 1,56(s, 3H), 1,26-1,21(m, 4H).	
60		9-cyclohexyl-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	562,4
		Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,90(s, 1H), 4,79(s, 2H), 4,74(s, 1H), 3,45(t, 2H), 2,71(t, 2H), 2,49(s, 3H), 2,30-2,26(m, 12H), 2,20(m, 1H), 2,05-1,98(m, 4H), 1,81(m, 7H), 1,56(s, 3H), 1,27(m, 4H), 0,89-0,84(m, 4H).	
61		6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	520,3
		Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,27(brs, 1H), 5,91(s, 1H), 5,30(q, 1H), 4,83(s, 1H), 4,80(s, 2H), 3,41(t, 2H), 2,68(m, 2H), 2,52(s, 3H), 2,29-2,27(m, 12H), 2,16-2,12(m, 1H), 1,97(m, 7H), 1,77(m, 1H), 1,58(s, 3H), 1,24-1,9(m, 4H).	

62		6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-9-isopropyl-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	522,3
	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,46(brs, 1H), 5,91(s, 1H), 4,80(s, 2H), 3,44(t, 2H), 2,99(m, 1H), 2,70(t, 2H), 2,50(s, 3H), 2,31-2,27(m, 12H), 2,24(m, 1H), 2,00(m, 4H), 1,79(m, 1H), 1,56(s, 3H), 1,27-1,23(m, 10H).		
63		6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-9-ethyl-2,4-dimethyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on	508,3
	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,73(brs, 1H), 5,92(s, 1H), 4,81(s, 2H), 3,44(t, 2H), 2,67(t, 2H), 2,52-2,50(m, 5H), 2,28(s, 12H), 2,17(m, 1H), 1,97(m, 4H), 1,77(m, 1H), 1,56(s, 3H), 1,26-1,22(m, 4H), 1,06(t, 3H).		
64		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	545,3
	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,92(bs, 1H), 7,45(dd, 1H), 6,60(dd, 1H), 6,48(dd, 1H), 5,91(s, 1H), 4,80(s, 2H), 3,41(t, 2H), 2,95-2,90(m, 2H), 2,54(s, 3H), 2,30(s, 3H), 2,27(s, 9H), 2,17(t, 1H), 2,00-1,97(m, 4H), 1,80(t, 1H), 1,60(s, 3H), 1,33-1,15(m, 4H).		
65		9-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-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	562,3
	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,5(bs, 1H), 5,90(s, 1H), 5,57(s, 1H), 4,78(s, 2H), 4,27-4,26(m, 2H), 3,89(t, 2H), 3,41(t, 2H), 2,68(t, 2H), 2,51(s, 3H), 2,34(s, 3H), 2,29(s, 3H), 2,27(s, 3H), 2,26(s, 3H), 2,14(t, 1H), 1,97-1,94(m, 4H), 1,76-1,72(m, 3H), 1,55(s, 3H), 1,26-1,09(m, 4H).		
66		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
	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,57-8,52(m, 2H), 7,58-7,55(dt, 1H), 7,35-7,31(dd, 1H), 5,88(s, 1H), 4,76(s, 2H), 3,37(t, 2H), 2,57(t, 2H), 2,56(s, 3H), 2,29(d, 9H), 2,21(s, 3H), 2,00-1,90(m, 5H), 1,85-1,70(m, 1H), 1,25(s, 3H), 1,15-1,08(m, 2H), 0,92-0,79(m, 2H).		

67		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
	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,85(s, 1H), 7,80(s, 1H), 5,90(s, 1H), 4,76(s, 2H), 3,45-3,38(m, 2H), 2,82-2,68(m, 2H), 2,54(s, 3H), 2,30(d, 9H), 2,22(s, 3H), 2,03-1,96(m, 5H), 1,87-1,72(m, 1H), 1,25(s, 3H), 0,94-0,79(m, 4H)		
68		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
	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,5(bs, 1H), 7,57(s, 1H), 7,47(s, 1H), 5,91(s, 1H), 4,79(s, 2H), 3,94(s, 3H), 3,41(t, 2H), 2,79(t, 2H), 2,54(s, 3H), 2,31(s, 3H), 2,28(s, 6H), 2,25(s, 3H), 2,17(t, 1H), 1,99-1,97(m, 4H), 1,80(t, 1H), 1,58(s, 3H), 1,25-1,19(m, 4H).		
69		6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-9-carbonitril	505,3
	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,1(bs, 1H), 5,93(s, 1H), 4,75(s, 2H), 3,57(t, 2H), 2,90(t, 2H), 2,55(s, 3H), 2,30(s, 3H), 2,28(s, 9H), 2,17(t, 1H), 1,99-1,97(m, 4H), 1,82(t, 1H), 1,63(s, 3H), 1,28-1,18(m, 4H).		

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

Hoạt tính ức chế của các hợp chất tổng hợp chống lại EZH1 hoặc EZH2 methyltransferaza được đo. Thí nghiệm được thực hiện bởi Reaction Biology Corp., và hoạt tính của EZH1 hoặc EZH2 được đo bằng cách sử dụng thử nghiệm nhấp nháy gần bằng phép đo phóng xạ. Để đo IC_{50} của mỗi hợp chất tổng hợp đối với EZH1 hoặc EZH2, 2,3nmol/L EZH1 hoặc EZH2, 1pmol/L histon H3 (21-44)-lys (biotin), 1,5pmol/L S-adenyl methionin (SAM), và 500nmol/L $^3\text{H-SAM}$ được bổ sung vào mỗi hợp chất hoặc DMSO trong dung dịch đệm phản ứng và để phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 90 phút. Dung dịch đệm phản ứng bao gồm 50mmol/L Tris-HCl (pH 8,0), 50mmol/L NaCl, 1mmol/L EDTA, 1mmol/L DTT, 1mmol/L PMSF, và DMSO 1%. Axit tricloaxetic được bổ sung để kết thúc phản ứng, và các giọt SPA được phủ PVT streptavidin được bổ sung vào từng dung dịch phản ứng, tiếp theo là phản ứng tiếp ở nhiệt độ phòng trong 1

giờ nữa. Giá trị metyl hóa của cơ chất peptit được đo bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa TopCount NXT. Dựa trên giá trị trung bình của giếng được xử lý bằng DMSO được đặt thành 100% và giá trị trung bình nền được đặt thành 0%, các giá trị đo được được chuyển đổi thành hoạt tính theo phần trăm, sau đó giá trị IC₅₀ được xác định bằng cách sử dụng phương pháp phân tích "log (chất ức chế) so với "độ dốc đáp ứng chuẩn hóa - biến thiên" của chương trình GraphPad PRISM v6.

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm mức ức chế sự sinh trưởng của tế bào

Để xác nhận tác dụng ức chế của các hợp chất tổng hợp đối với sự sinh trưởng của các dòng tế bào ung thư máu, sự đánh giá được thực hiện đối với các dòng tế bào KARPAS 422, RPMI 8226, KMS-11, JeKo-1, MV-4-11, Mino, Pfeiffer, SU-DHL-4, và RS4;11. Thử nghiệm đối với các dòng tế bào Pfeiffer và SU-DHL-4 được thực hiện bởi KYinno Co., Ltd., thử nghiệm đối với dòng tế bào RS4;11 được thực hiện bởi Shanghai Chempartner Co., Ltd., và thử nghiệm đối với các dòng tế bào Kasumi-1, MV-4-11, MM.1S, KMS-11, JeKo-1, Mino (ATCC), RPMI 8226 (KCLB), và KARPAS 422 (ECACC) được thực hiện sau khi mua.

DMSO ở nồng độ cuối là 0,1% hoặc thấp hơn hoặc dung dịch DMSO của mỗi hợp chất tổng hợp được bổ sung vào môi trường để có nồng độ và thời gian xử lý được mô tả trong Bảng 5 dưới đây, và các tế bào được nuôi cấy ở 37°C trong điều kiện 5% CO₂. Mỗi dạng tế bào đã được nuôi cấy được gieo mầm trong đĩa 6 giếng hoặc đĩa 48-96 giếng, và việc cấy chuyển đầu tiên hoặc thay thế môi trường được thực hiện 3 đến 4 ngày một lần. Tiếp theo, các tế bào được cấy chuyển đầu tiên tổng cộng từ 7 đến 14 ngày, sau đó gieo mầm trong đĩa 96 giếng. 3 đến 5 ngày trước khi đo hiệu quả, các tế bào được gieo mầm trong các đĩa 96 giếng, sau đó độ hấp thụ (Tz) vào ngày gieo mầm được đo. Độ hấp thụ sau khi phản ứng được đo bằng thiết bị đọc đĩa Synergy NeoAlpha (Biotek) bằng cách sử dụng thử nghiệm khả năng sống sót của tế bào Cell-Titer-Glo (Promega, G7573) theo sách hướng dẫn đính kèm. Dựa trên độ hấp thụ (Tz) được đo vào ngày gieo mầm và độ hấp thụ của từng nhóm được xử lý bằng DMSO (C) và nhóm được bổ sung mẫu (Ti) được đo vào ngày xác định hiệu quả, tỷ lệ phần trăm mức ức chế tăng sinh tế bào được tính toán theo Phương trình 1 dưới đây.

Phương trình 1

$[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100$ đối với nồng độ mà $Ti \geq Tz$

$[(Ti-Tz)/C] \times 100$ đối với nồng độ mà $Ti < Tz$.

Bảng 5

Dòng tế bào	Nguồn	Môi trường nuôi cấy	Thời gian nuôi cấy	Nồng độ xử lý
KARPAS 422	ECACC	RPMI 1640 20%	7 ngày	0,001 ~ 1000 nM (mức pha loãng 1/10)
RPMI 8226	KCLB	RPMI 1640 10%	7 ngày	0,06 ~ 1,000 nM (mức pha loãng 1/5)
KMS-11	ATCC	RPMI 1640 10%	10 ngày	0,1 ~ 10,000 nM (mức pha loãng 1/10)
JeKo-1	ATCC	RPMI 1640 20%	10 ngày	0,1 ~ 10,000 nM (mức pha loãng 1/10)
MV4;11	ATCC	IMDM 10%	10 ngày	0,32 ~ 1,000 nM (mức pha loãng 1/5)
Kasumi-1	ATCC	RPMI 1640 20%	10 ngày	0,32 ~ 1,000 nM (mức pha loãng 1/5)
MM.1S	ATCC	RPMI 1640 10%	11 ngày	0,01 ~ 1,000 nM (mức pha loãng 1/10)
Mino	ATCC	RPMI 1640 15%	14 ngày	0,1 ~ 10,000 nM (mức pha loãng 1/10)

Kết quả của các Ví dụ thử nghiệm 1 và 2 được thể hiện trong các Bảng 6 và 7 dưới đây.

Bảng 6

Hợp chất	Hoạt tính ức chế enzym (IC ₅₀ , nM)		Hoạt tính ức chế sự sinh trưởng của tế bào (GI ₅₀ , nM)	
	EZH1	EZH2	KARPAS-422 (đột biến EZH2 ^{Y641N})	Pfeiffer (đột biến EZH2 ^{A677G})
1	97,6	14,3	-	-
2	371	7,9	-	-
3	-	-	39	-
4	20	2,6	1,9 ~ 2,6	-
5	16	1,3	2,4	-
6	-	-	310	-
7	54	3,8	4,8	-
8	57	3,2	13	-
9	16 ~ 43	1,5 ~ 5,0	2,0 ~ 15	0,97
10	10 ~ 21	0,8 ~ 1,4	2,5 ~ 13	0,84
11	>1,000	116 ~ 473	563 ~ >1,000	-
12	23 ~ 50	3,2	4,9 ~ 15	0,66
13	23 ~ 35	1,8 ~ 2,3	1,8 ~ 9,6	0,27
14	27	3,2	50	-
15	65	3,6	18	-
16	89	11	68	-
17	74	5,6	52	-
18	47	4,3	16	-

19	45	4,4	440	-
20	48	3,7	18	-
21	137	7,2	75	-
22	180	16	>1,000	-
23	68	4,4	>1,000	-
24	34	3,0	62	-
25	166	11	-	-
26	85	6,2	99	-
27	310	3,9	-	-
28	55	3,2	14	-
29	136	5,0	51	-
30	190	3,4	307	-
31	51	3,8	231	-
32	-	-	>1,000	-
33	-	-	187	-
34	9,7	1,4	3,2	1,48
35	-	-	57	-
36	-	-	87	-
37	-	-	22	-
38	54	4,4	-	-
39	9,7 ~ 30	1,2 ~ 6,2	3,2 ~ 8,4	0,76 ~ 0,99
40	28	1,8	1,8	0,71
41	>1,000	69	69	-
42	31 ~ 34	3,4 ~ 6,0	2,6 ~ 8,8	0,97 ~ 1,41
43	8,1	1,4	58	6,76
44	34	0,4	-	-
45	18	6,2	-	-
46	16	9,7	-	-
47	20	7,0	-	-
48	2,6 ~ 40	0,4 ~ 2,6	3,7 ~ 12,4	0,77
49	7,0 ~ 16	0,35 ~ 1,4	1,2 ~ 9,7	0,21
50	>1,000	205	419	-
51	41	1,6	4,4	-
52	32 ~ 55	3,4 ~ 3,7	4,4 ~ 9,7	-
53	27 ~ 139	4,5 ~ 9,1	5,1 ~ 14	-
54	41	6,4	19	-
55	26	5,6	-	-
56	-	-	11	-
57	-	-	13	-
58	-	-	13	-
59	-	-	28	-
60	-	-	28	-
61	-	-	4,8	-
62	-	-	6,2	-
63	-	-	4,4	-
64	-	-	5,0	-
65	-	-	8,8	-
66	-	-	6,4	-
67	-	-	4,3	-
68	-	-	5,1	-
69	65	2,7	10	-
Mẫu đối chứng A	83 ~ 197	2,0 ~ 2,9	19 ~ 77	1,93

Mẫu đối chứng B	17 ~ 46	1,0 ~ 2,0	1,3 ~ 15	0,57
-----------------	---------	-----------	----------	------

Bảng 7

Dòng tế bào	Hoạt tính ức chế sự sinh trưởng của tế bào (GI ₅₀ , nM)		
	Mẫu đối chứng A	Mẫu đối chứng B	Hợp chất 49
SU-DHL-4	281	21	11
RS4;11	932	62	24
MV4-11	220	6,1	3,9
Kasumi-1	>1,000	324	51
MM.1S	204	2,3	1,4
RPMI8226	315	7,8	6,4
KMS-11	554	25	8,1
Mino	225	2,5	2,0
JeKo-1	3,582	71	42

Ví dụ thử nghiệm 3: Thử nghiệm đối với sự ổn định trao đổi chất trong vi thể gan

Để xác nhận sự ổn định trao đổi chất của các hợp chất tổng hợp trong gan, 5 μ M hợp chất thử nghiệm và 1 mg/mL vi thể gan của người, chó, chuột đồng hoặc chuột nhắt được cho phản ứng với nhau ở 37°C với sự có mặt của hệ thống tái tạo NADPH trong 1 giờ. Sau 1 giờ, phản ứng được kết thúc và dịch nổi bề mặt thu được bằng cách ly tâm được phân tích bằng HPLC. Với giá trị đỉnh thu được từ kết quả phân tích, lượng còn lại (%) được tính toán bằng cách sử dụng phương trình sau thông qua giá trị đỉnh của hợp chất thử nghiệm sau 1 giờ phản ứng so với giá trị đỉnh của hợp chất thử nghiệm ở 0 phút.

Lượng còn lại (%) = (giá trị đỉnh của hợp chất thử nghiệm sau 1 giờ phản ứng/giá trị đỉnh của hợp chất thử nghiệm ở 0 phút) x 100

Kết quả của ví dụ thử nghiệm 3 được thể hiện trong Bảng 8 dưới đây.

Bảng 8

Hợp chất	Lượng còn lại (%) của hợp chất thử nghiệm sau 1 giờ phản ứng			
	Người	Chó	Chuột đồng	Chuột nhắt
4	84	NT	NT	79
5	89	NT	NT	78
9	57	NT	NT	56
10	79	NT	NT	55
11	37	NT	NT	70
12	57	NT	NT	61
13	82	NT	NT	79
34	66	NT	NT	100
39	62	NT	NT	80
40	82	NT	NT	84
41	53	NT	NT	63

42	74	NT	NT	88
43	52	NT	NT	61
48	54	NT	NT	52
49	67	74	84	52
50	35	NT	NT	54
51	70	NT	NT	64
52	62	NT	NT	61
53	67	NT	NT	85
Mẫu đối chứng A	NA	14	NA	NA
Mẫu đối chứng B	65	83	81	50

NT: không thử nghiệm; NA: không áp dụng

Ví dụ thử nghiệm 4: Dược động học của chuột nhắt

Dược động học của các hợp chất tổng hợp dưới dạng chất ức chế EZH2 ở chuột nhắt (ICR, 8 tuần tuổi, đực) được thử nghiệm.

Nhóm dùng qua đường miệng được duy trì ở trạng thái nhịn ăn từ ngày trước khi thử nghiệm đến 4 giờ sau khi dùng hợp chất thử nghiệm. Vào ngày dùng hợp chất thử nghiệm, khối lượng của mỗi con chuột được đo và mỗi hợp chất tổng hợp được pha chế bằng cách sử dụng dung môi được chọn trên cơ sở 30 mg/kg (10mL/kg). Mỗi hợp chất thử nghiệm được dùng qua đường miệng trong một liều duy nhất, một lượng máu nhất định được lấy vào một thời điểm xác định trước, huyết tương được phân lập từ đó, và nồng độ của mỗi hợp chất thử nghiệm trong huyết tương được phân tích bằng cách sử dụng LC-MS/MS (Waters UPLC H-Class/Xevo TQ; Waters, USA). Hệ số dược động học được tính bằng công thức tổng hợp hình thang log tuyến tính bằng cách sử dụng phân tích không ngăn của chương trình PhoenixTM WinNonlin (Certara, Hoa Kỳ) thông qua đường cong nồng độ huyết tương theo thời gian. Kết quả của ví dụ thử nghiệm 4 được thể hiện trong Bảng 9.

Bảng 9

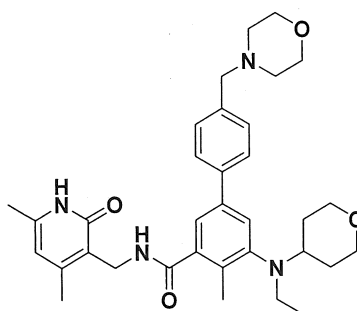
Hợp chất số	Diện tích dưới đường cong khi sử dụng qua đường miệng (AUC) (ng·giờ/mL)	Thời gian bán thải T _{1/2} (giờ)
4	770	NC
9	14,942 ~ 16,449	2,4 ~ 2,3
13	1,036	NC
39	3,649	NC
48	17,296 ~ 18,676	2,8 ~ 3,2
49	9,963	2,9
50	12,239	2,5
51	1,523	NC

Mẫu đối chứng A	4,884	0,6
Mẫu đối chứng B	3,425 ~ 5,003	NC ~ 1,0

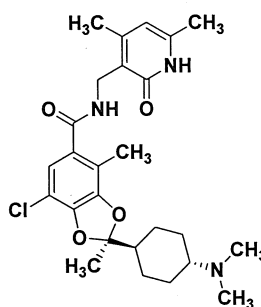
NC: không được tính

Ví dụ so sánh

Mẫu đối chứng A là N-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (tazemetostat), quy trình tổng hợp nó được mô tả trong ví dụ số 44 trên trang 220 của Công bố đơn quốc tế số WO2012/142504. Mẫu đối chứng A có công thức cấu trúc sau:



Mẫu đối chứng B là (2R)-7-clo-2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin)-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (valemestostat), quy trình tổng hợp nó được mô tả trong ví dụ số 35 trên trang 137 của Công bố đơn quốc tế số WO2015/141616. Mẫu đối chứng B có công thức cấu trúc sau:



Ví dụ thử nghiệm so sánh: Thử nghiệm về hoạt tính ức chế chống lại EZH1/EZH2 Metyltransferaza và về hoạt tính ức chế chống lại sự sinh trưởng của các dòng tế bào ung thư máu

Mẫu đối chứng A [N-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-

carboxamit (tazemetostat)] và mẫu đối chứng B [(2R)-7-clo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin)-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (valemestostat)], được tổng hợp theo các phương pháp được mô tả trong ví dụ so sánh, được thử nghiệm về hoạt tính ức chế của chúng chống lại EZH1/EZH2 methyltransferaza và chống lại sự sinh trưởng của các dòng tế bào ung thư máu theo các phương pháp tương tự như được mô tả trong các Ví dụ thử nghiệm 1 và 2 nêu trên.

Kết quả được thể hiện trong các Bảng 6 và 7 nêu trên.

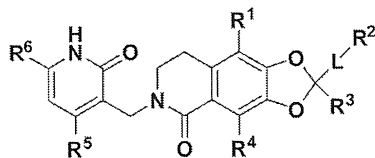
Như được thể hiện trong các Bảng 6 và 7 nêu trên, có thể thấy rằng các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế chống lại EZH1 và/hoặc EZH2 methyltransferaza tốt hơn so với mẫu đối chứng A hoặc B, cho thấy rằng các hợp chất này có hoạt tính ức chế chống lại sự sinh trưởng của các dòng tế bào ung thư máu tốt hơn.

Khả năng ứng dụng công nghiệp

Sáng chế đề cập đến hợp chất dị ba vòng có hoạt tính ức chế chống lại EZH1 (chất tăng cường của chất tương đồng zeste 1) và/hoặc EZH2 (chất tăng cường của chất tương đồng zeste 2), muối được dụng của chúng, hoặc được phẩm chứa các hợp chất này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được chọn trong số hợp chất dị vòng có ba vòng có công thức 1, muối được dùng, chất đồng phân quang học, hydrat, và solvat của nó:



[Công thức 1]

trong đó:

R^1 là H, halogen, xyano, C_{1-6} alkyl chứa từ 0 đến 3 nguyên tử halogen, C_{1-6} alkoxy chứa từ 0 đến 3 nguyên tử halogen, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkenyl, aryl, heteroxyclyl thơm có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó, hoặc heteroxyclyl béo có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó và chứa hoặc không chứa liên kết không no trong một phần của vòng của nó;

C_{3-6} xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl thơm có từ 5 đến 6 cạnh nêu trên chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó, hoặc heteroxyclyl béo có từ 5 đến 6 cạnh nêu trên chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó và chứa hoặc không chứa liên kết không no trong một phần của vòng của nó không được thể hoặc được thể bằng một đến ba gốc độc lập được chọn từ nhóm A dưới đây;

L là liên kết, C_{1-6} alkylen, hoặc oxy(C_{1-6})alkylen;

R^2 là 4-dimetyl-amino-xyclohexyl, 4-etyl-amino-xyclohexyl, 4-dietyl-amino-xyclohexyl, 4-(piperidin-1-yl)-xyclohexyl, 4-(pyrrolidin-1-yl)-xyclohexyl, 4-(2-hydroxybutanamit)-xyclohexyl, 4-amino-xyclohexyl, xyclohexyl, xyclopentyl, tetrahydropyran, 4-4-dimetylaminophenyl, 4-(dimetyl-amino)butyl, dimetylisoxazol, piperidin-4-yl, 1-metyl-piperidin-4-yl, 1-hydroxybutanoyl-piperidin-4-yl, 1-trifloetyl-piperidin-4-yl, 1-metylindol-5-yl, 4-metoxi-xyclohexyl, 3-dimetyl-amino-xyclopentyl, 3-dimetyl-amino-xyclobutyl;

R^3 là C_{1-6} alkyl;

R^4 là H, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl chứa từ 0 đến 3 nguyên tử halogen;

R^5 là C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkoxy;

R^6 là C_{1-6} alkyl;

nhóm A bao gồm halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, và heteroxyclyl béo có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy và heteroxyclyl béo có từ 5 đến 6 cạnh nêu trên không được thế hoặc được thế bằng một đến ba gốc độc lập được chọn từ nhóm B dưới đây;

nhóm B bao gồm halogen, C_{1-6} alkyl, và heteroxyclyl béo có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là H, halogen, C_{1-6} alkyl chứa từ 0 đến 3 nguyên tử halogen, C_{1-6} alkoxy, C_{3-6} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkenyl, aryl, heteroxyclyl thơm có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó, hoặc heteroxyclyl béo có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S trong vòng của nó và chứa hoặc không chứa liên kết không no trong một phần của vòng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R^1 là H, halogen, metyl, etyl, nitril, metoxy, etoxy, xyclopropyl, vinyl, acetylenyl, phenyl, isopropenyl, isopropyl, xyclopentenyl, xyclopentyl, xyclohexenyl, xyclohexyl, furanyl, pyridin, pyrazolyl, dihydropyranyl, hoặc thiazolyl.

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

6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

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

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

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

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

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

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

9-clo-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;

9-clo-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 chất đồng phân A;

9-clo-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 chất đồng phân B;

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

9-clo-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-6-((4-metoxy-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-clo-2-(trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-6-((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(etylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-clo-2-(trans-4-(dietylamino)xyclohexyl)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-2-(trans-4-(piperidin-1-yl)xyclohexyl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-2-(trans-4-(pyrolidin-1-yl)xyclohexyl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

(2S)-N-(trans-4-(9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-2-yl)xyclohexyl)-2-hydroxybutanamit;

2-((trans-4-aminoxyclohexyl)metyl)-9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-((trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl))metyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-clo-2-xyclohexyl-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-clo-2-xyclopentyl-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

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

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

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

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

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

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

9-clo-6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2,4-dimethyl-2-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

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

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

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

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

9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(cis-3-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-clo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(cis-3-(dimetylamino)xyclopentyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

2-(trans-4-aminocyclohexyl)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on chất đồng phân A;

6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on chất đồng phân B;

2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-6-((4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4,9-trimetyl-6-((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

2-xyclohexyl-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

2-(trans-4-(etylamo)xyclohexyl)-6-((4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

2-(trans-4-(dietylamo)xyclohexyl)-6-((4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-

5(6H)-on;

2-(trans-4-(etyl(metyl)amino)xyclohexyl)-6-((4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4,9-trimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-bromo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-bromo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on chất đồng phân A;

9-bromo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on chất đồng phân B;

9-bromo-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2,4-dimetyl-2-(trans-4-(metylamino)xyclohexyl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-9-vinyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-9-etylnyl-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-xyclopropyl-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-9-(4-(morpholinometyl)phenyl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-9-phenyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-

g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-(xyclopent-1-en-1-yl)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-xyclopentyl-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-(xyclohex-1-en-1-yl)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

9-xyclohexyl-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-9-isopropyl-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-9-etyl-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

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

9-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-2,4-dimetyl-7,8-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-on;

6-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-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;

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;

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; và

6-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,4-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-9-carbonitril.

5. Chế phẩm được chứa, hoạt chất là hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối được dùng của nó.

6. Dược phẩm chứa chế phẩm được theo điểm 5.

7. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó dược phẩm này ở dạng viên nén, viên tròn, bột, viên nang, xirô hoặc nhũ tương.

8. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó dược phẩm này còn chứa ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm chất mang, chất hỗ trợ và tá dược được dùng.