



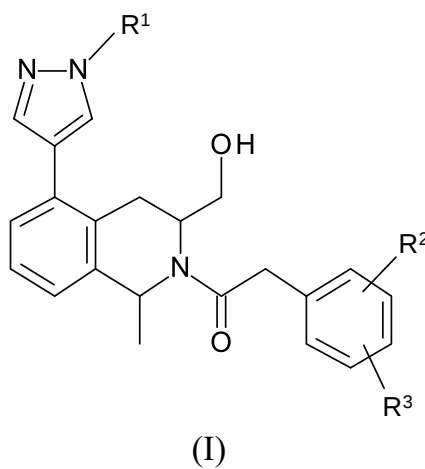
- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0042448
(51)^{2020.01} C07D 405/14; C07D 401/04; A61P (13) B
25/16; A61P 25/28
-

- (21) 1-2020-05900 (22) 17/04/2019
(86) PCT/US2019/027842 17/04/2019 (87) WO2019/204418 24/10/2019
(30) 62/660,622 20/04/2018 US
(45) 27/01/2025 442 (43) 25/03/2021 396
(73) ELI LILLY AND COMPANY (US)
Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, United States of America
(72) COATES, David Andrew (US); HAO, Junliang (US); HILLIARD, Darryl Wayne
(US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)
-

- (54) HỢP CHẤT (PHENYL)-(PYRAZOL)-3,4-DIHYDROISOQUINOLIN-2(1H)-
YL)ETAN-1-ON LÀM CHẤT ĐIỀU BIẾN DỊ LẬP THỂ TĂNG CƯỜNG CỦA
THỤ THỂ DOPAMIN D1 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2020-05900

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất (phenyl)-(pyrazol)-3,4-dihydroisoquinolin- 2(1H)-yl)etan-1-on nhất định có công thức I làm chất điều biến dị lập thể tăng cường D1 (PAM), và các dược phẩm chứa các hợp chất này. Hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng là hữu ích để điều trị các triệu chứng nhất định của bệnh Parkinson, bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn tăng động thiếu chú ý (ADHD) hoặc bệnh Alzheimer.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất (phenyl)-(pyrazol)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on nhất định, các dược phẩm của chúng, và các phương pháp sử dụng chúng trong điều trị bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh tâm thần phân liệt, và rối loạn tăng động thiếu chú ý (Attention deficit hyperactivity disorder - ADHD).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nhiều thuốc hiện nay đã được sử dụng tác động trực tiếp hoặc gián tiếp thông qua các thụ thể dopamin. Các thụ thể này bao gồm các chất chủ vận dopamin và tiền chất dopamin L-DOPA dùng cho bệnh Parkinson, các chất giải phóng dopamin dùng cho rối loạn thiếu chú ý và chứng ngủ rũ, và các chất ức chế tái hấp thu dopamin dùng cho bệnh trầm cảm. Thụ thể D1 có vai trò quan trọng trong hoạt động vận động và đáp trả, và có vai trò đặc biệt trong việc duy trì chức năng nhận thức tốt hơn đối với hoạt động trí nhớ, chú ý, và các chức năng thực hiện (Arnsten AF, *Cereb. Cortex* (2013) 123, 2269-2281). Các nỗ lực để phát triển các chất chủ vận D1 để dùng trên lâm sàng vẫn chưa thành công, từ đó thúc đẩy để phát triển các phương pháp khác để làm tăng hoạt tính của thụ thể D1.

Một phương pháp như vậy là nhằm xác định chất tiềm năng dị lập thể, cũng đã biết là chất điều biến dị lập thể tăng cường hoặc PAM, của thụ thể dopamin D1. (Svensson K, *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2017) 360:117-128). Các chất điều biến

dị lập thể là các tác nhân có khả năng tạo ra (chất điều biến dị lập thể tăng cường, hoặc PAM), hoặc ức chế (chất điều biến dị lập thể giảm bớt, hoặc NAM) tác dụng của thụ thể tự nhiên bằng cách gắn kết với vị trí mà khác biệt với vị trí gắn kết orthosteric trên thụ thể (vị trí gắn kết dị lập thể). Bằng cách làm tăng ái lực của dopamin đối với thụ thể D1, chất tiềm năng D1 có thể khuếch đại đáp ứng với dopamin nội sinh, làm tăng tác động D1 trong khi và tại nơi mà dopamin được giải phóng. Cách thức hoạt động này là đối lập với chất chủ vận D1, sẽ hoạt hóa tất cả các thụ thể D1 mà nó đi vào với điều kiện nó có mặt. Trong các mô hình nhận thức và vận động của động vật, các chất chủ vận D1 có các mối quan hệ đáp ứng liều dạng hình chuông, mà có thể do việc kích thích quá mức ở các liều lớn hơn. Một số chất chủ vận D1 cũng có sự phát triển nhanh về tính dung nạp do sự hoạt hóa ổn định của thụ thể D1. Trái lại, do chất tiềm năng D1 có thể phụ thuộc vào tác động nội sinh và tùy theo đối chứng đáp lại thông thường, nên nó có thể có xu hướng kích thích quá mức nhỏ hơn nhiều. Đối với mối liên quan giữa dopamin và quá trình truyền tín hiệu của thụ thể D1 trong các chức năng của hệ thần kinh trung ương này, chất tiềm năng D1 mà có thể làm tăng hoạt tính của thụ thể D1 có thể tạo ra tác nhân khác và/hoặc được cải thiện để điều trị các bệnh liên quan đến dopamin nhất định.

Bệnh Parkinson là một rối loạn thoái hóa thần kinh, tiến triển, mạn tính, có đặc trưng là số lượng tế bào thần kinh tiết dopamin trong não bị suy giảm. Bệnh Parkinson gây rung khi nghỉ ngơi kèm theo các triệu chứng vận động khác (ví dụ chứng cử động chậm và chứng mất vận động) và các triệu chứng không vận động (ví dụ chứng suy giảm nhận thức, rối loạn giấc ngủ, và chứng trầm cảm). Các liệu pháp điều trị để điều trị bệnh Parkinson hiện nay bao gồm việc dùng các tiền chất dopamin không chọn lọc như levodopa, và chất chủ vận thụ thể dopamin. Các liệu pháp điều trị tác động trực tiếp tới chất chủ vận thụ thể dopamin cũng có thể liên quan tới các rối loạn kiểm soát xung nhịp, chứng rối loạn tâm thần, và tình trạng nhận thức xấu đi, do ái lực tương đối

lớn hơn của chúng đối với các thụ thể D2. Bệnh tâm thần phân liệt là một bệnh suy nhược với cơ chế bệnh học phức tạp. Một yếu tố của bệnh tâm thần phân liệt là sự suy giảm nhận thức, mà có thể liên quan tới sự thiếu hụt quá trình hoạt hóa thụ thể D1 hoặc điều hòa ngược thụ thể D1. Có giả thuyết cho rằng sự hoạt hóa D1, chọn lọc thông qua quá trình điều biến D2, có thể là hữu hiệu trong việc điều trị chứng suy giảm nhận thức có liên quan tới bệnh tâm thần phân liệt. Bệnh Alzheimer là rối loạn thoái hóa thần kinh, tiến triển, mạn tính được đặc trưng bởi sự giảm sút các noron và các khớp thần kinh trong vỏ não và các vùng dưới vỏ nhất định. Tiến triển bệnh bao gồm chứng suy giảm nhận thức, được giả thuyết là do ít nhất một phần liên quan tới quá trình hoạt hóa thụ thể D1 giảm; sao cho quá trình hoạt hóa D1 có thể tạo ra lợi ích điều trị trong việc điều trị chứng suy giảm nhận thức có liên quan tới bệnh Alzheimer. ADHD là rối loạn phát triển thần kinh được đặc trưng bởi các khó khăn trong việc tập trung chú ý, hoạt động quá mức, hoặc khó khăn trong việc kiểm soát hành vi thích hợp đối với độ tuổi của người đó. Có giả thuyết cho rằng quá trình hoạt hóa D1 có thể đem lại lợi ích điều trị trong việc điều trị ADHD. Do đó, vẫn còn có nhu cầu chưa được đáp ứng đáng kể để điều trị an toàn và hiệu quả các bệnh về nhận thức hoặc chứng suy giảm thần kinh khác có liên quan tới bệnh tâm thần phân liệt, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer và/hoặc ADHD, như chất điều biến dị lập thể tăng cường của thụ thể dopamin D1 (PAM của D1) khác và/hoặc được cải thiện.

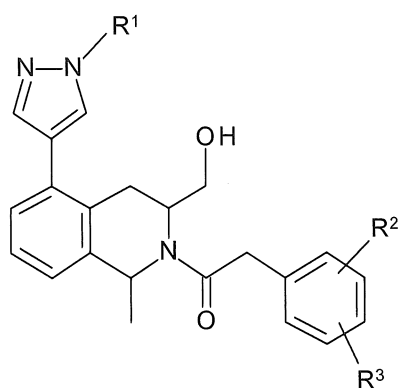
WO 2014/193781 đề cập đến các hợp chất 3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl nhất định làm các D1 PAM để điều trị chứng suy giảm nhận thức có liên quan tới bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh tâm thần phân liệt, chứng trầm cảm hoặc ADHD.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất mới nhất định là các PAM chọn lọc của thụ thể dopamin 1 (D1) và có các đặc tính dược lý kết hợp có lợi, như có khả năng dẫn truyền

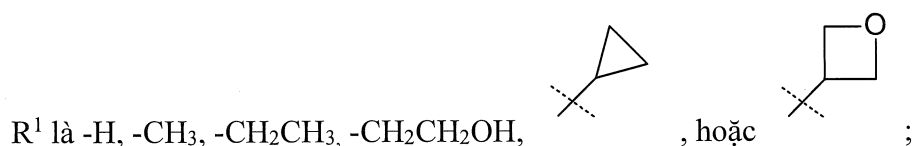
thụ thể D1 của người trong đáp ứng với dopamin, tính khả dụng in vivo đường uống cao, và hiệu lực in vivo trong quá trình hoạt hóa vận động của động vật mà quen thuộc với môi trường. Như vậy, tin rằng các hợp chất theo sáng chế là hữu ích trong việc điều trị bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh tâm thần phân liệt, và/hoặc ADHD. Các hợp chất theo sáng chế có thể cung cấp phương pháp điều trị khác đối với các rối loạn như vậy.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



(I)

trong đó:



R^2 là -F hoặc -Cl; và

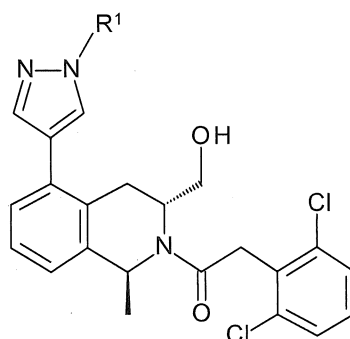
R^3 là -H, -F hoặc -Cl;

hoặc muối dược dụng của chúng.

Các hợp chất có công thức I, hoặc các muối dược dụng của chúng là đặc biệt hữu ích trong các phương pháp điều trị theo sáng chế, nhưng các cấu hình nhất định được ưu tiên. Các đoạn dưới đây mô tả các cấu hình được ưu tiên này. Mặc dù sáng chế như được mô tả phương án trong công thức I bao hàm tất cả các chất đồng phân đối ảnh

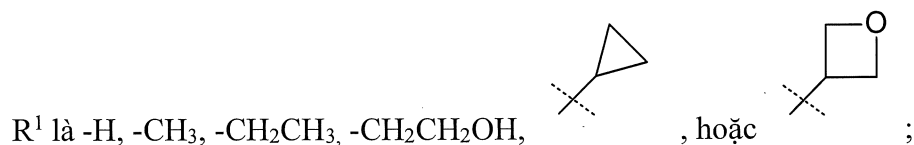
và các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ, cũng như hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang và hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh của các hợp chất này, bao gồm cả các raxemat, các hợp chất có các cấu hình tuyệt đối như nêu dưới đây được ưu tiên. Cần hiểu rằng các phương án ưu tiên được áp dụng cho các phương pháp điều trị và các hợp chất mới theo sáng chế, và các muối được dụng của chúng.

Hợp chất có công thức I cụ thể là hợp chất có công thức Ia



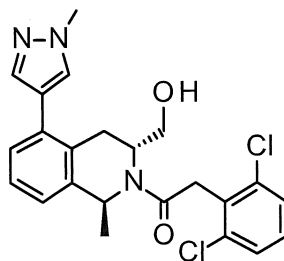
(Ia)

trong đó:



hoặc muối được dụng của chúng.

Hợp chất có công thức I cụ thể là hợp chất có công thức Ib:



(Ib)

hoặc muối được dụng của chúng, mà ở dạng bazơ tự do còn có thể được gọi là 2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức I, Ia, và/hoặc Ib, hoặc muối được dụng của nó, và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.

Các phương án cụ thể dưới đây là các hợp chất và/hoặc các muối có công thức I, Ia, và/hoặc Ib.

Sáng chế đề cập đến hợp chất là 2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-5-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế đề xuất hợp chất là 1-((1S,3R)-5-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-diclophenyl)etan-1-on, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế đề xuất hợp chất là 2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế đề xuất hợp chất là 1-((1S,3R)-5-(1-(2-(11-oxidaneyl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2-clophenyl)etan-1-on, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế đề xuất hợp chất là 2-(2-clo-6-flophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế đề xuất hợp chất là 2-(2-clophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế đề xuất hợp chất là 2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế đề xuất hợp chất là 2-(2-clo-6-flophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế đề xuất hợp chất là 2-(2,6-diflophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế đề xuất hợp chất là 2-(2-clo-5-flophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế đề xuất hợp chất là 2-(2-clo-4-flophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế đề xuất hợp chất là 2-(2-flophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế đề xuất hợp chất là 2-(2,3-diflophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế đề xuất hợp chất là 2-(2,5-diflophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on, hoặc muối được dụng của nó.

Hơn nữa, sáng chế đề xuất hợp chất và/hoặc muối theo một phương án trong số các phương án cụ thể của danh sách trên đây vừa được nêu trên, và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.

Các hợp chất theo sáng chế là các PAM chọn lọc của thụ thể dopamin 1 (D1) với hoạt tính tối thiểu ở thụ thể dopamin 2 (D2). Các hợp chất theo sáng chế có thể còn có các lợi ích điều trị của chúng đồng thời tránh được các nguy cơ của tương tác thuốc-thuốc. Như vậy, tin rằng các hợp chất theo sáng chế là hữu ích để điều trị các tình trạng bệnh trong đó hoạt tính D1 giảm đóng vai trò, và quá trình hoạt hóa D2 là không mong muốn, như bệnh Parkinson và bệnh tâm thần phân liệt, bao gồm cả thuyên giảm các triệu chứng liên quan nhất định như các triệu chứng vận động và chứng suy giảm nhận thức có liên quan tới bệnh Parkinson và chứng suy giảm nhận thức và các triệu chứng giảm bớt có liên quan tới bệnh tâm thần phân liệt, như ví dụ chứng suy giảm nhận thức nhẹ hoặc chứng mất trí. Tin rằng các hợp chất theo sáng chế cũng là hữu ích trong việc cải thiện các triệu chứng vận động ở bệnh Parkinson như liệu pháp điều trị đơn lẻ hoặc kết hợp với các liệu pháp điều trị khác. Tin rằng các hợp chất theo sáng chế cũng là hữu ích trong điều trị các triệu chứng nhất định của bệnh Alzheimer như chứng suy giảm nhận thức, như ví dụ chứng suy giảm nhận thức nhẹ. Hơn nữa, tin rằng các hợp chất theo sáng chế là hữu ích trong điều trị các triệu chứng nhất định của ADHD.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong trị liệu. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức Ia, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong trị liệu. Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ib, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong trị liệu.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib, và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng. Hơn thế nữa, khía cạnh này theo sáng chế đề xuất dược phẩm để điều trị bệnh Parkinson, như ví dụ, chứng suy giảm nhận thức có liên quan tới bệnh Parkinson, bao

gồm hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib, và một hoặc nhiều tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng được dụng. Theo phương án khác của khía cạnh này, sáng chế đề xuất được phẩm để giảm nhẹ sự suy giảm vận động có liên quan tới bệnh Parkinson, bao gồm hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib, và một hoặc nhiều tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

Theo phương án khác của khía cạnh này, sáng chế đề xuất được phẩm để điều trị bệnh Alzheimer, như ví dụ giảm nhẹ chứng suy giảm nhận thức có liên quan tới bệnh Alzheimer, bao gồm hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib, và một hoặc nhiều tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

Phương án khác của khía cạnh này theo sáng chế đề xuất được phẩm để điều trị bệnh tâm thần phân liệt, như ví dụ giảm nhẹ chứng suy giảm nhận thức có liên quan tới bệnh tâm thần phân liệt, bao gồm hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib, và một hoặc nhiều tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

Phương án khác theo sáng chế đề xuất được phẩm để điều trị ADHD, bao gồm hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib, và một hoặc nhiều tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

Hơn nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh Parkinson, như ví dụ, chứng suy giảm nhận thức có liên quan tới bệnh Parkinson, hoặc ví dụ, giảm nhẹ sự suy giảm vận động có liên quan tới bệnh Parkinson, bao gồm bước cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib.

Hơn nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh Alzheimer, như ví dụ, chứng suy giảm nhận thức có liên quan tới bệnh Alzheimer, bao gồm bước cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib.

Hơn nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh tâm thần phân liệt, như ví dụ, chứng suy giảm nhận thức có liên quan tới bệnh tâm thần phân liệt, bao gồm bước

cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib.

Hơn nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị ADHD, bao gồm bước cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib.

Theo một phương án của khía cạnh này, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib, để sử dụng trong điều trị bệnh Parkinson. Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib, để sử dụng trong điều trị chứng suy giảm nhận thức có liên quan tới bệnh Parkinson. Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib, để dùng trong việc làm giảm nhẹ sự suy giảm vận động có liên quan tới bệnh Parkinson.

Hơn nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib, để sử dụng trong điều trị bệnh tâm thần phân liệt, như ví dụ trong việc điều trị chứng suy giảm nhận thức có liên quan tới bệnh tâm thần phân liệt.

Hơn nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib, để sử dụng trong điều trị ADHD.

Hơn nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib, để sử dụng trong điều trị bệnh Alzheimer, như ví dụ trong việc điều trị chứng suy giảm nhận thức có liên quan tới bệnh Alzheimer.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh Parkinson, như ví dụ điều trị chứng suy giảm nhận thức có liên quan tới bệnh Parkinson, hoặc làm giảm nhẹ sự suy giảm vận động có liên quan tới bệnh Parkinson.

Hơn nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh tâm thần phân liệt, như ví dụ điều trị chứng suy giảm nhận thức có liên quan tới bệnh tâm thần phân liệt.

Hơn nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh Alzheimer, như ví dụ điều trị chứng suy giảm nhận thức có liên quan tới bệnh Alzheimer.

Hơn nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib, trong sản xuất thuốc để điều trị ADHD.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong khi có thể dùng các hợp chất đã dùng trong các phương pháp theo sáng chế này một cách trực tiếp mà không cần bào chế bất kỳ, thì các hợp chất này thường được dùng ở dạng dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib, làm thành phần hoạt tính, và ít nhất một chất mang, chất pha loãng và/hoặc tá dược được dùng. Các dược phẩm này có thể được dùng theo nhiều đường bao gồm cả đường uống, dưới lưỡi, mũi, dưới da, tĩnh mạch, và trong cơ. Các dược phẩm này và các quy trình bào chế chúng là đã được biết rõ trong lĩnh vực. Xem tài liệu, chẳng hạn, Remington: The Science và Practice of Pharmacy (University of the Sciences in Philadelphia, ed., 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins Co., 2005).

Dược phẩm được ưu tiên bào chế ở dạng liều đơn vị, mỗi liều này chứa từ khoảng 0,5 đến khoảng 800 mg thành phần hoạt tính. Thuật ngữ "dạng liều đơn vị" dùng để chỉ các đơn vị riêng rẽ theo cách tự nhiên thích hợp làm các liều đơn vị dùng cho đối tượng người hoặc động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa lượng đã định của hoạt chất được tính để tạo ra tác dụng điều trị mong muốn, kết hợp với ít nhất một chất mang, chất pha loãng và/hoặc tá dược được dùng thích hợp. Cần hiểu rằng lượng hợp chất thực tế được dùng sẽ được xác định bởi bác sĩ, trong các trường hợp tương ứng, bao gồm tình trạng được điều trị, đường dùng được chọn, hợp chất hoặc các hợp chất thực tế được dùng, độ tuổi, thể trọng, và đáp ứng của bệnh nhân cụ thể, và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng của bệnh nhân. Dự định rằng hợp chất theo sáng chế, như ví dụ trong dược

phẩm theo sáng chế, sẽ được sử dụng để điều trị bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson và/hoặc bệnh tâm thần phân liệt, như ví dụ điều trị chứng suy giảm nhận thức nhẹ có liên quan tới các bệnh này, bằng cách dùng mạn tính.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “bệnh nhân” dùng để chỉ động vật có vú, như ví dụ người, có nhu cầu điều trị rối loạn hoặc bệnh. Người là bệnh nhân được ưu tiên.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ “việc điều trị”, “điều trị”, hoặc “giảm nhẹ” được dự định dùng để chỉ tất cả các quá trình trong đó có thể làm chậm, gián đoạn, ngừng lại, kiểm soát, hoặc dừng sự tiến triển của rối loạn đã có và/hoặc làm giảm các triệu chứng của nó, nhưng không nhất thiết phải chỉ ra tổng mức loại trừ của tất cả các triệu chứng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “lượng hữu hiệu” của hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib dùng để chỉ lượng, là liều, mà là hữu hiệu có khả năng tạo đáp ứng qua trung gian dopamin ở bệnh nhân. “Lượng hữu hiệu” được ưu tiên có thể được xác định là lượng mà có thể thúc đẩy trạng thái ít ngủ hoặc tỉnh táo ở bệnh nhân so với bệnh nhân khi không được điều trị. Trong khi xác định lượng hữu hiệu hoặc liều của hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib, nhiều yếu tố được xem xét, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở hợp chất cần được dùng và chế phẩm cụ thể của nó; kích thước, tuổi tác và sức khỏe chung của bệnh nhân; mức độ liên quan hoặc mức độ trầm trọng của rối loạn; đáp ứng của bệnh nhân riêng rẽ; cách dùng; và các trường hợp liên quan khác.

“Các muối được dụng” hoặc “muối được dụng” đề cập đến muối hoặc các muối vô cơ và hữu cơ không độc một cách tương đối của hợp chất theo sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng các hợp chất theo sáng chế có khả năng tạo thành muối. Các hợp chất theo sáng chế chứa các dị vòng bazơ, và do đó phản ứng với axit bất kỳ trong số các axit hữu cơ và axit vô cơ để tạo thành các muối cộng

axit được dùng. Các muối cộng axit được dùng như vậy và phương pháp chung để điều chế chúng đã được biết trong lĩnh vực. Xem, ví dụ, P. Stahl, *et al.*, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2008); S.M. Berge, *et al.*, “Pharmaceutical Salts”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 66, No. 1, January 1977.

Các từ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả này được định nghĩa như sau:

“ABT” có nghĩa là 1-aminobenzotriazol.

“AMPA” có nghĩa là axit α -amino-3-hydroxyl-5-metyl-4-isoxazol-propionic.

“Bn” có nghĩa là benzyl.

“Nước muối” có nghĩa là NaCl bão hòa.

“BSA” có nghĩa là albumin huyết thanh bò.

“cAMP” có nghĩa là adenosin monophosphat vòng.

“CHO” có nghĩa là buồng trứng chuột đồng Trung Quốc.

“DCM” có nghĩa là diclometan.

“DMEM” có nghĩa là môi trường Eagle được cải biến Dulbecco.

“DMSO” có nghĩa là dimetyl sulfoxit (được perdeuterat hóa [d6] nếu đối với NMR).

“EC_x” có nghĩa là nồng độ của hợp chất thử nghiệm tạo ra x% tác dụng tối đa quan sát được.

“EtOAc” có nghĩa là etyl axetat.

“EtOH” có nghĩa là etanol hoặc rượu etylic.

“FBS” có nghĩa là huyết tương bào thai bò.

“HEPES” có nghĩa là axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazin etanesulfonic.

“HTRF” có nghĩa là huỳnh quang phân giải theo thời gian đồng nhất.

“hr” có nghĩa là giờ hoặc các giờ.

“IBMX” có nghĩa là 3,7-dihydro-1-metyl-3-(2-metylpropyl)-1H-purin-2,6-dion.

“LCMS” có nghĩa là phổ khối sắc ký lỏng.

“LMA” có nghĩa là hoạt động vận động.

“MeOH” có nghĩa là metanol hoặc rượu metylic.

“min” có nghĩa là phút.

“MOM” có nghĩa là metoxymetyl.

“MS” có nghĩa là quang phổ khối hoặc phổ khối.

“PCR” có nghĩa là phản ứng chuỗi polymeraza.

“PG” có nghĩa là nhóm bảo vệ.

“RAF” có nghĩa là yếu tố hoạt tính tương đối.

“SEM” có nghĩa là sai số chuẩn của giá trị trung bình; “SEM, N” có nghĩa là sai số chuẩn của giá trị trung bình theo số điểm dữ liệu.

“STIM” có nghĩa là chất đệm kích thích (như được định nghĩa trong bản mô tả này).

“THF” có nghĩa là tetrahydrofuran.

“TBDMS” có nghĩa là tert-butyldimetylsilyl.

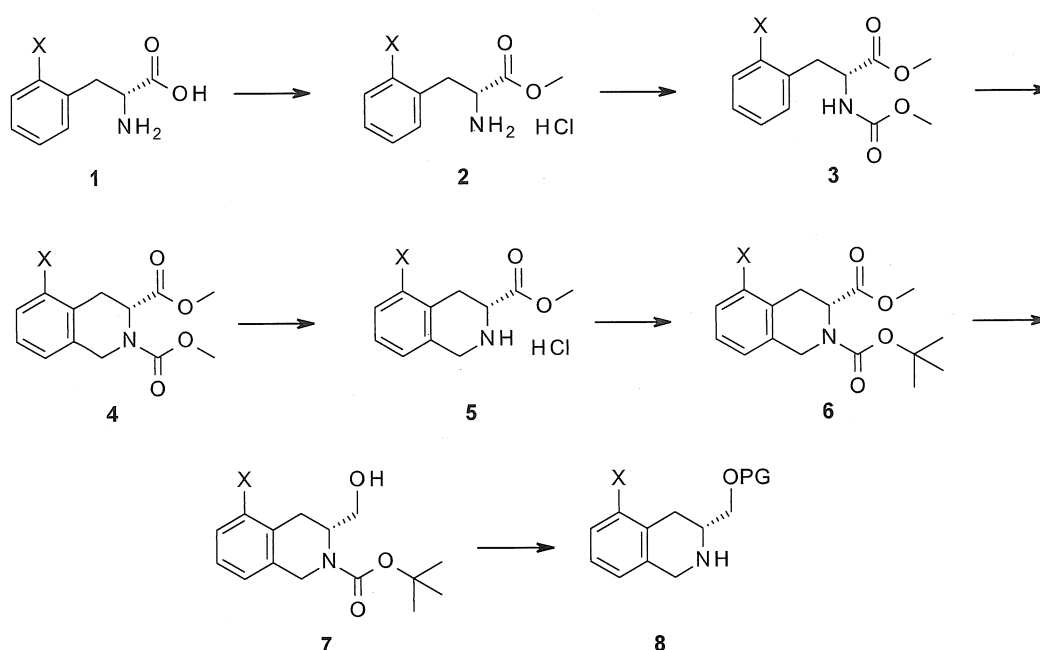
“TBDPS” có nghĩa là tert-butyldiphenylsilyl.

Hóa học chung

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp chung đã biết và được đánh giá trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc bởi các quy trình được mô tả trong bản mô tả. Các tình trạng phản ứng thích hợp đối với các bước của các sơ đồ này là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật và các phần tử thể thích hợp của các dung môi và chất đồng phản ứng thuộc phạm vi hiểu biết của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Tương tự, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rõ rằng các chất tổng hợp trung gian có thể được phân tách và/hoặc tinh chế bằng các kỹ thuật khác nhau đã được biết rõ nếu cần hoặc nếu muốn, và rằng thông thường, có thể sử dụng các chất

trung gian khác nhau một cách trực tiếp trong các bước tổng hợp tiếp theo với việc tinh chế thêm một chút hoặc không tinh chế. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng trong một số trường hợp, thứ tự của các gốc được đưa vào là không quan trọng.

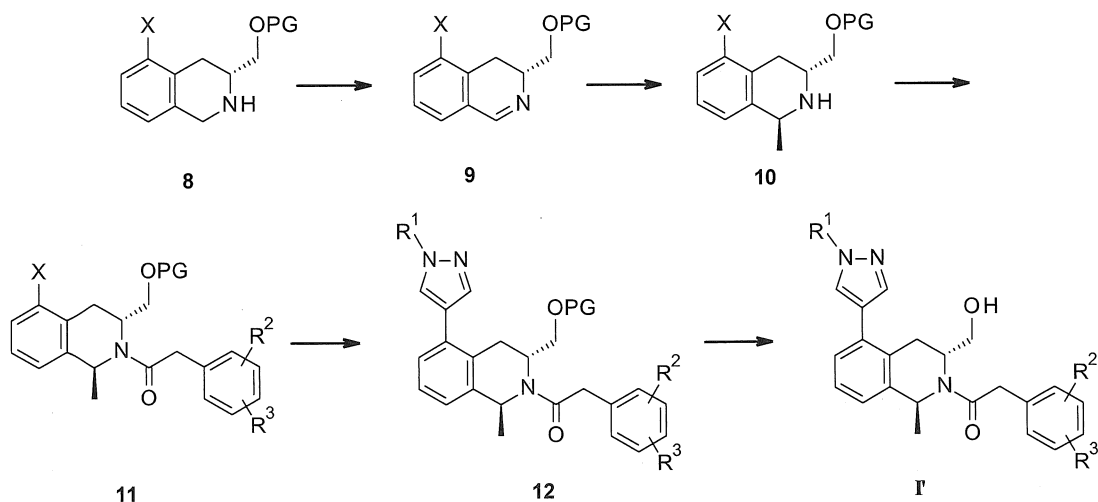
Sơ đồ 1



Sơ đồ 1 minh họa quy trình điều chế hợp chất **8**. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy phenylalanin được thể ở vị trí 2 thích hợp và có sẵn thương mại **1** (ví dụ, $X = \text{Br}, \text{Cl}, \text{I}$), được hòa tan trong dung môi proton phân cực có thể được este hóa bằng axit mạnh thích hợp để thu được muối được este hóa **2**. Quá trình axyl hóa sau đó bằng cách rửa muối với nước bazơ để thu được bazơ tự do, hòa tan trong dung môi không proton, và bổ sung clorua axit thích hợp có thể được thực hiện để thu được **3**. Tạo vòng phenylalanin metyl este được axyl hóa N được thể ở vị trí 2 **3** bằng cách cho phản ứng với paraformaldehyt trong axit mạnh thích hợp và khuấy

để thu được tetrahydroisoquinolin **4** là đã biết trong lĩnh vực này. Quá trình khử methyl hóa và khử carboxyl hóa có thể thu được bằng cách cho phản ứng với nước axit và khuấy trong điều kiện hồi lưu, để thu được **5** làm muối amin tương ứng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này nhận ra rằng tetrahydroisoquinolin được bảo vệ N **6** có thể được tạo ra bằng cách hòa tan muối amin **5** trong dung môi không proton phân cực thích hợp, bổ sung bazơ và anhydrit hoặc alkyl cloformat thích hợp để thu được tertbutyl carbamat **6**. Tiếp theo có thể tiến hành khử dẫn xuất metanol **7** bằng cách sử dụng dãy các tác nhân khử, như với hydrua kim loại, muối boroohydrua, hoặc diboran trong dung môi không proton phân cực. Tetrahydroisoquinolin được bảo vệ O **8** có thể thu được trước tiên bằng cách cho tetrahydroisoquinolin được bảo vệ N **7** phản ứng với axit mạnh thích hợp và cô trong chân không. Sau đó, muối amin có thể được hòa tan trong dung môi không proton thích hợp, được cho phản ứng với bazơ và nhóm bảo vệ thích hợp (PG) (ví dụ, PG = OSi, OBn, OMOM v.v.) để tạo ra **8**. Ví dụ, việc bảo vệ rượu bậc một bằng nhóm silyl ổn định axit như TBDMS hoặc TBDPS, là đã biết trong lĩnh vực này.

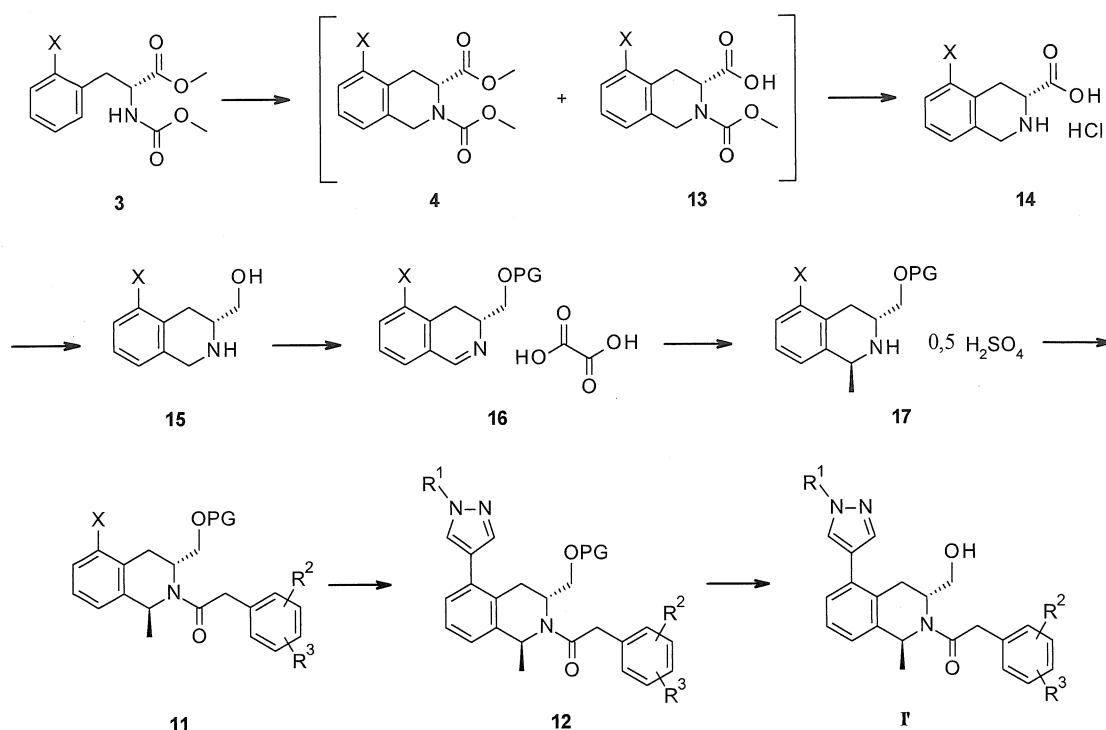
Sơ đồ 2



Sơ đồ 2 minh họa quy trình tổng hợp các hợp chất loại **I'**. Quá trình tạo imin từ tetrahydroisoquinolin **8** có thể được thực hiện trong các tình trạng oxy hóa khác nhau có thể biết rõ được bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, đặc biệt là halogen hóa amin bậc hai và sau đó loại bỏ bằng bazơ mạnh thích hợp để tạo ra dihydroisoquinolin **9**. Phản ứng Grignard lập thể chọn lọc có thể được sử dụng bằng cách cho imin **9** phản ứng với alkylmagie halua thích hợp để thu được trans tetrahydroisoquinolin **10**. Cấu hình tương đối của tetrahydroisoquinolin **10** có thể được xác định bằng thử nghiệm quang phổ NMR thích hợp, đặc biệt là 1D-NOESY. Sau đó, quá trình axyl hóa N có thể thu được bằng các kỹ thuật liên hợp amit đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat với sự có mặt của bazơ yếu không ái nhân để điều chế hợp chất **11**. Có thể tiến hành liên hợp aryl bằng cách sử dụng hợp chất được thể thích hợp **11** (ví dụ, X = Br, Cl, I, v.v.) trong điều kiện chất xúc tác kim loại chuyển, như bằng cách sử dụng Pd, Pt, Ni, hoặc Cu, với aryl hoặc axit heteroaryl boronic hoặc este thích hợp, như đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, quá trình liên hợp Suzuki **11** với N-metylpyrazolboronat được thể thích hợp có

thể được thực hiện để thu được **12**. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ biết rõ rằng quá trình khử bảo vệ rượu được bảo vệ **12**, trong đó PG = OSi, OBn, OMOM v.v., có thể được thực hiện trong các điều kiện khác nhau. Ví dụ, nhóm bảo vệ silyl có thể được loại bỏ bằng tetrabutylamoni florua để thu được các hợp chất không đối xứng loại **I'**.

Sơ đồ 3



Sơ đồ 3 minh họa quy trình tổng hợp khác của các hợp chất loại **I'** trong đó, ở nhiệt độ cao, quá trình tạo vòng phenylalanin methyl este được thể ở vị trí 2 được axyl hóa N **3** bằng cách cho phản ứng với paraformaldehyt trong axit mạnh thích hợp có thể tạo ra hỗn hợp của tetrahydroisoquinolin methyl este **4** và axit carboxylic **13** là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Hỗn hợp của methyl este **4** và axit

carboxylic **13** có thể được đưa vào nước axit thích hợp để thủy phân hoàn toàn este để thu được muối amin của axit carboxylic **14**. Tiếp theo có thể tiến hành khử dẫn xuất metanol **15** bằng cách sử dụng dãy các tác nhân khử, như với hydrua kim loại, muối borohydrua, hoặc diboran trong dung môi không proton phân cực. Dihydroisoquinolin được bảo vệ O **16** có thể thu được bằng cách cho phản ứng với bazơ thích hợp và bổ sung nhóm bảo vệ thích hợp, được mô tả trước đó trong Sơ đồ 1 và là phổ biến trong lĩnh vực, tiếp theo halogen hóa amin bậc hai, sau đó loại bỏ bằng bazơ mạnh thích hợp và khuấy bằng axit oxalic để tạo ra muối dihydroisoquinolin oxalat **16**. Quá trình methyl hóa lập thể chọn lọc có thể được thực hiện trước tiên bằng cách cho muối imin oxalat **16** phản ứng với nước bazơ và chiết bằng dung môi hữu cơ thích hợp để thu được bazơ tự do. Tiếp theo, phản ứng Grignard có thể được dùng bằng cách cho phản ứng với alkylmagie halua thích hợp tiếp đó khuấy với axit sulfuric đậm đặc để thu được trans tetrahydroisoquinolin bán sulfat **17**. Cấu hình tương đối của tetrahydroisoquinolin **17** có thể được xác định bằng thử nghiệm quang phổ NMR thích hợp, đặc biệt là 1D-NOESY. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng trans tetrahydroisoquinolin bán sulfat **17** có thể được chuyển hóa thành bazơ tự do bằng cách bổ sung nước bazơ thích hợp và sau đó chiết bằng dung môi hữu cơ thích hợp. Quá trình axyl hóa N của bazơ tự do này có thể thu được bằng các kỹ thuật liên hợp amit đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, 1-propanephosphonic anhydrua với sự có mặt của bazơ yếu không ái nhân để điều chế hợp chất **11**. Quá trình liên hợp aryl bằng cách sử dụng hợp chất được thể thích hợp **11** (ví dụ, X = Br, Cl, I, v.v.) có thể được thực hiện trong điều kiện chất xúc tác kim loại chuyển, như bằng cách sử dụng Pd, Pt, Ni, hoặc Cu, với aryl hoặc axit heteroaryl boronic hoặc este thích hợp, như đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, quá trình liên hợp Suzuki **11** với N-methylpyrazolboronat được thể thích hợp có thể được thực hiện để thu được **12**. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ biết

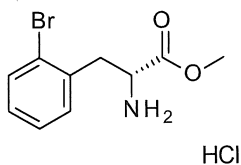
rõ rằng quá trình khử bảo vệ rượu được bảo vệ **12** tương tự như quá trình được mô tả trong Sơ đồ 2, để tạo ra các hợp chất loại **I'**.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Trong các quy trình điều chế hợp chất và các ví dụ minh họa dưới đây, các dung môi thường được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm (được làm bay hơi). Trong một số quy trình chỉ ra hiệu suất là hiệu suất thô đại diện cho các sản phẩm mà được tách ra bằng cách làm bay hơi hoặc lọc và được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Điều chế hợp chất 1

Metyl 2-bromo-D-phenylalaninat hydroclorua.

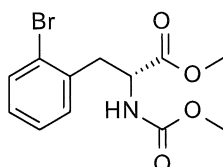


Hòa tan 2-bromo-D-phenylalanin (22,4 g, 91,8 mmol) trong MeOH (459 mL). Bổ sung axetyl clorua (65,3 mL, 917,7 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 36 giờ. Cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (27,2 g, hiệu suất >99%). MS: m/z 258/260 [M-Cl, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$].

Theo cách khác, bổ sung axetyl clorua (562,79 g, 7,17 mol) vào MeOH (10,00 L) ở 0°C. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 17,5°C và khuấy trong 30 phút. Bổ sung 2-bromo-D-phenylalanin (500,00 g, 2,05 mol) và gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống 20°C và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (589 g, hiệu suất 96%) ở dạng chất rắn màu trắng nhò. MS: m/z 258/260 [M-Cl, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$].

Điều chế hợp chất 2

Metyl 2-bromo-N-(metoxycarbonyl)-D-phenylalaninat.

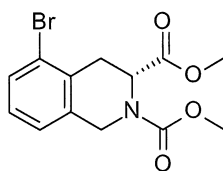


Hòa tan metyl 2-bromo-D-phenylalaninat hydroclorua (27,2 g, 92,3 mmol) trong diclometan (923 mL) và nước (185 mL). Bổ sung natri bicacbonat (31,0 g, 369,4 mmol) và metyl cloformat (7,86 mL, 101,6 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2,5 giờ. Pha loãng bằng nước và chiết bằng diclometan. Làm khô các dịch chiết diclometan trên natri sulfat, lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần lỏng còn lại bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng EtOAc: hexan (10-75% gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (29,1 g, hiệu suất >99%). MS: m/z 316/318 [M+H, ⁷⁹Br/⁸¹Br].

Theo cách khác, bổ sung nước (2,94 L) và natri hydro cacbonat (648,25 g, 7,64 mol) vào metyl 2-bromo-D-phenylalaninat hydroclorua (580 g, 1,91 mol) trong diclometan (9,86 L) ở 10°C. Sau 5 phút bổ sung metyl cloformat (198,5 g, 2,10 mol) và khuấy hỗn hợp ở 20°C trong 3 giờ. Bổ sung nước (2,5 L) và tách riêng các lớp. Chiết phân đoạn nước bằng diclometan, làm khô các phần chiết hữu cơ được gom lại qua natri sulfat và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (556 g, hiệu suất 91%). MS (m/z): 315/317 [M+H, ⁷⁹Br/⁸¹Br].

Điều chế hợp chất 3

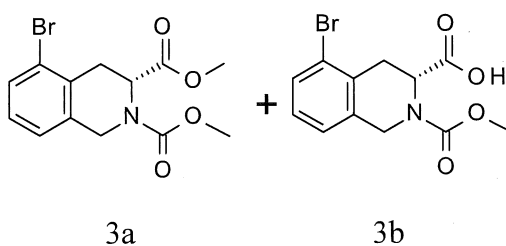
Dimetyl (3R)-5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2,3-dicarboxylat.



Khuấy hỗn hợp gồm methyl 2-bromo-N-(metoxycarbonyl)-D-phenylalaninat (29,1g, 92,1 mmol) và paraformaldehyt (9,13 g, 101,3 mmol) trong axit axetic băng (115 mL, 2,0 mol) và axit sulfuric đậm đặc (38,4 mL, 719,9 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ. Phân chia giữa nước và EtOAc. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc. Gôm các phần chiết EtOAc và làm khô qua natri sulfat, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân lằng cặn bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng EtOAc: hexan (5-40% gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (27,6 g, hiệu suất 91%). MS: m/z 328/330 [M+H, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$].

Điều chế hợp chất 3a

Dimetyl (3R)-5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2,3-dicarboxylat (3a) và axit (3R)-5-bromo-2-metoxycarbonyl-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-3-carboxylic (3b)

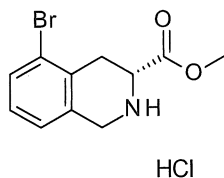


Bổ sung methyl 2-bromo-N-(metoxycarbonyl)-D-phenylalaninat (572 g, 1,81 mol) và paraformaldehyt (205,9 g, 2,17 mol) vào axit axetic (4,3 L) ở 10°C. Sau 10 phút, bổ sung từ từ axit sulfuric đậm đặc (2,63 kg, 26,83 mol) và khuấy ở 35°C trong 12 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 15°C và bổ sung nước (7,5 L) và EtOAc (6

L). Tách riêng các lớp và chiết lại phân đoạn nước bằng EtOAc (2,5 L). Làm khô các phần chiết hữu cơ được gom lại qua natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất của các hợp chất nêu ở đề mục với axit axetic (640 g, hiệu suất >97%). MS (m/z): 3a: 328/330 [M+H, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$], 3b: 314/316 [M+H, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$].

Điều chế hợp chất 4

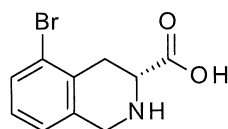
Metyl (3R)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylat hydroclorua.



Hòa tan dimetyl (3R)-5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2,3-dicarboxylat (27,6 g, 84,0 mmol) trong 5 N HCl (330,6 mL, 1,7 mol) và gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu ba ngày. Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được chất rắn màu trắng. Rửa chất rắn này bằng dietyl ete và làm khô trong điều kiện chân không ở 40°C qua đêm, thu được axit (3R)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic hydroclorua (1:1) (20,8 g, 71,1 mmol). Bổ sung axetyl clorua (50,6 mL, 711,0 mmol) vào hỗn hợp 0°C gồm axit (3R)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic hydroclorua (1:1) (20,8 g, 71,1 mmol) trong MeOH (474 mL). Làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 36 giờ. Cô trong điều kiện áp suất giảm và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (21,9 g, hiệu suất 85%). MS: m/z 270/272 [M-Cl, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$].

Điều chế hợp chất 5

Hydroclorua của axit (3R)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

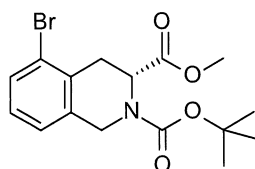


HCl

Bổ sung nước (1,3 L) và 36,5% axit hydrocloric (9,1 kg, 90,8 mol) vào hỗn hợp của axit dimetyl (3R)-5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2,3-dicarboxylat và (3R)-5-bromo-2-metoxycarbonyl-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-3-carboxylic (520 g, 1,27 mol) và khuấy hỗn hợp ở 95°C trong 12 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống 10°C và khuấy trong 15 phút nữa. Lọc hỗn hợp và làm khô chất rắn trong điều kiện chân không ở 40°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục (332 g, hiệu suất 89%). MS (m/z): 256/258 [M-Cl, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$].

Điều chế hợp chất 6

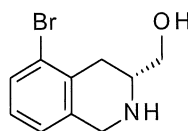
2-*tert*-Butyl-3-metyl-(3R)-5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2,3-dicarboxylat.



Hòa tan methyl (3R)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylat hydroclorua (21,0 g, 68,5 mmol) trong 1,4-dioxan (685 mL). Bổ sung dung natri bicacbonat bão hòa (685 mL, 17,5 mol) và di-*tert*-butyldicarbonat (29,9 g, 137,0 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp hai pha trong 90 phút. Chiết bằng EtOAc. Làm khô EtOAc qua natri sulfat, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân lằng cận bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng EtOAc: hexan (5-50% gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (19,5 g, hiệu suất 77%). MS (m/z): 270/272 [M- $^t\text{Boc}+\text{H}$, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$].

Điều chế hợp chất 7

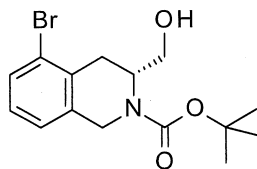
[(3R)-5-Bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]metanol.



Bổ sung lithi alumini hydrua (2 L, 2,00 mol, 1M trong THF) vào hydroclorua của axit (3R)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic (325,4 g, 1,11 mol) trong THF (4,88 L) ở -35°C. Làm ấm tới 25°C trong 60 phút đồng thời khuấy. Sau 3 giờ, làm lạnh hỗn hợp xuống -5°C, bổ sung nước (76 mL), bổ sung 15% khối lượng/khối lượng nước natri hydroxit (76 mL), tiếp theo bổ sung thêm nước (228 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 25°C, bổ sung magie sulfat khan (750 g) đồng thời khuấy. Lọc hỗn hợp và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được một chất rắn. Bổ sung diclometan (690 mL) vào chất rắn và huyền phù đặc trong 30 phút trước khi lọc để thu được chất rắn. Làm khô chất rắn trong điều kiện chân không ở 35°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục (148,9 g, hiệu suất 59%). MS (m/z): 242/244 [M+H, ⁷⁹Br/⁸¹Br].

Điều chế hợp chất 8

tert-Butyl (3R)-5-bromo-3-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylat.

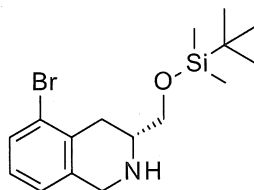


Bổ sung metanol (10,1 mL, 248,5 mmol) và lithi borohydrua (99,4 mL, 198,8 mmol, 2M trong THF) vào dung dịch 2-tert-butyl-3-metyl-(3R)-5-bromo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxylat (18,4 g, 49,7 mmol) trong THF (497 mL) ở nhiệt độ

trong phòng trong bể nước. Khuấy trong 40 phút và chấm dứt phản ứng bằng nước. Chiết bằng etyl axetat. Làm khô các dịch chiết etyl axetat trên natri sulfat, lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel rửa giải bằng etyl axetat: hexan (gradien: 5-80%). Làm khô qua đêm trong điều kiện chân không cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (19,1 g, hiệu suất >99%). MS (m/z): 286/288 [M-^tBu+H, ⁷⁹Br/⁸¹Br].

Điều chế hợp chất 9

[(3R)-5-Bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]metoxy-tert-butyl-dimetyl-silan.



Bổ sung axit trifloaxetic (75,5 mL, 998,3 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (3R)-5-bromo-3-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-carboxylat (15,5 g, 45,3 mmol) trong diclometan (226 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy trong 30 phút và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô trong điều kiện chân không, thu được [(3R)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]metanol; axit 2,2,2-trifloaxetic ở dạng chất rắn ướt. Hòa tan [(3R)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]metanol; axit 2,2,2-trifloaxetic trong diclometan (753 mL). Bổ sung 1*H*-imidazol (51,3 g, 753 mmol), *N,N*-dimetyl-4-pyridinamin (460 mg, 3,77 mmol), và t-butyldimetylclosilan (13,6 g, 90,4 mmol). Khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa và chiết bằng diclometan. Làm khô các dịch chiết diclometan trên natri sulfat, lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Gôm sản phẩm thô từ phản ứng cơ bản là giống nhau thực hiện với tert-butyl (3R)-5-bromo-3-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-carboxylat (6,6 g, 19,4 mmol). Tinh chế phần lắng cặn bằng

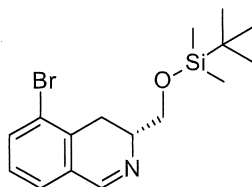
sắc ký silicagel rửa giải bằng etyl axetat: hexan (5-40% gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (14,3 g, hiệu suất 89%) MS (m/z): 356/358 [M+H, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$].

Quy trình tổng hợp [(3R)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]metoxy-tert-butyl-dimetyl-silan khác.

Bổ sung tert-butyl-dimethyl-closilan (193,7 g, 1,3 mol) vào hỗn hợp gồm [(3R)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]metanol (148,9 g, 0,6 mol), 1*H*-imidazol (202,9 g, 2,92 mol), 4-dimethylaminopyridin (720 mg, 5,8 mmol) và N,N-dimethylformamit (1,04 L) trong diclometan (2,61 L) ở 20°C và khuấy trong bình phản ứng thích hợp. Sau 3 giờ, làm lạnh hỗn hợp xuống 10°C và bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa (1,3 L). Chiết phần chứa nước với diclometan và rửa các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 2L), làm khô trên natri sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được phần cặn. Hòa tan cặn này trong metyl tert-butyl ete (1,5 L) và rửa bằng nước muối (2 x 1 L). Pha loãng pha hữu cơ bằng toluen (5 L) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được phần cặn. Bổ sung toluen (2,6 L) vào phần cặn và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (210 g, hiệu suất 81%). MS (m/z). 356/358 [M+H, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$].

Điều chế hợp chất 10

[(3R)-5-Bromo-3,4-dihydroisoquinolin-3-yl]metoxy-tert-butyl-dimetyl-silan.



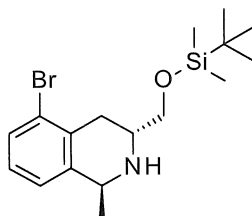
Hòa tan [(3R)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]metoxy-tert-butyl-dimethyl-silan (4,2 g, 11,8 mmol) trong diethyl ete (118 mL). Bổ sung N-closucinimit (2,36 g, 17,7 mmol). Khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong kali hydroxit (42,0 mL, 30,3 mmol, 5% trong MeOH) và khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Rót vào nước và chiết bằng diclometan. Làm khô các dịch chiết diclometan trên natri sulfat, lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần lỏng cặn bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng etyl axetat: hexan (5-100% gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,40 g, hiệu suất 82%) MS (m/z): 354/356 [M+H, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$].

Quy trình tổng hợp [(3R)-5-bromo-3,4-dihydroisoquinolin-3-yl]metoxy-tert-butyl-dimethyl-silan khác.

Bổ sung N-closucinimit (106,7 g, 790 mmol) vào dung dịch chứa [(3R)-5-bromo-3,4-dihydroisoquinolin-3-yl]metoxy-tert-butyl-dimethyl-silan (220 g, 520 mmol) trong tetrahydrofuran (3,85 L) ở 20°C trong bình thích hợp và khuấy. Sau 30 phút, cô đặc hỗn hợp bằng áp suất thấp và hòa tan các cặn trong dung dịch kali hydroxit trong metanol với lượng 5% khối lượng/khối lượng (2,2 L, 1,69 mol) và khuấy ở 20°C. Sau 30 phút, cho hỗn hợp vào nước (3 L) và chiết ba lần bằng diclometan (3 x 1 L). Làm khô các phần chiết hữu cơ được gom lại qua magie sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (210 g, hiệu suất >99%). MS (m/z): 354/356 [M+H, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$].

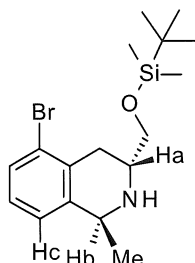
Điều chế hợp chất 11

[(1S,3R)-5-Bromo-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]metoxy-tert-butyl-dimethyl-silan

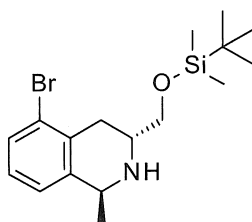


Hòa tan [(3R)-5-bromo-3,4-dihydroisoquinolin-3-yl]methoxy-tert-butyl-dimethyl-silan (3,4 g, 9,6 mmol) trong diethyl ete (160 mL). Làm lạnh xuống -78°C trên bể chứa đá khô – axeton. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch 3M chứa metylmagie clorua trong THF (26,9 mL, 80,6 mmol). Từ từ làm ấm hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Từ từ chấm dứt phản ứng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa. Chiết bằng diclometan và làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Gom sản phẩm thô thu được từ lần phản ứng về cơ bản tương tự với 1,7 mmol [(3R)-5-bromo-3,4-dihydroisoquinolin-3-yl]methoxy-tert-butyl-dimethyl-silan. Tinh chế các phân cận đã gom lại bằng cách sắc ký silicagel rửa giải bằng etyl axetat: hexan (5-65% gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,78 g, hiệu suất >99%). MS (m/z): 370/372 [M+H, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$].

Cấu hình tương đối của hợp chất [(1S,3R)-5-bromo-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]methoxy-tert-butyl-dimethyl-silan được xác định bằng phổ NMR bằng cách sử dụng các thử nghiệm NOE một chiều (1D-NOESY). Việc kích thích chọn lọc nhóm metyl ở 1,30 ppm tạo ra hiệu ứng NOE đối với Ha ở 3,11 ppm. Việc tăng cường NOE này chỉ phù hợp với cấu hình trong đó metyl và Ha là trên cùng một vị trí của vòng (chất đồng phân *trans*) do trong chất đồng phân *cis*, các proton metyl quá xa so với Ha để thể hiện NOE. Vì theo lý thuyết hóa học, vị trí 3 có cấu hình R, nên theo lý thuyết hóa học, vị trí 1 phải là S.



Quy trình tổng hợp [(1S,3R)-5-bromo-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]metoxy-tert-butyl-dimetyl-silan khác

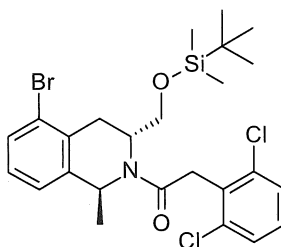


Bổ sung dung dịch 3M chứa metylmagie clorua trong THF (0,66 L, 1.99 mol) vào dung dịch chứa [(3R)-5-bromo-3,4-dihydroisoquinolin-3-yl]metoxy-tert-butyl-dimetyl-silan (93,5 g, 0,2 mol) trong dietyl ete (2,8 L) ở -65°C trong bình thích hợp. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 20°C trong 2 giờ và khuấy. Sau 16 giờ, làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C và chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa (2,5 L) và chiết bằng etyl axetat (2,5 L) và lọc hỗn hợp. Rửa các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối (1 L), làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu thô. Gôm dầu này với các sản phẩm thô thu được từ các phản ứng về cơ bản là tương tự của [(3R)-5-bromo-3,4-dihydroisoquinolin-3-yl]metoxy-tert-butyl-dimetyl-silan và tinh chế các sản phẩm thô đã thu gom bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng etyl axetat trong

hexan (gradien 5-65% etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (151 g, hiệu suất 97%, được gom lại từ 2 lần thử nghiệm). MS (m/z): 370/372 [M+H, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$].

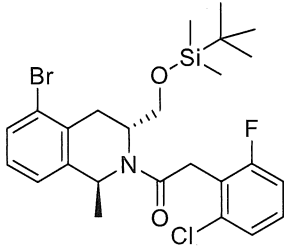
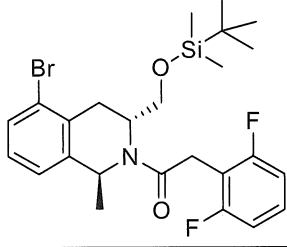
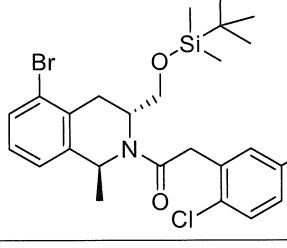
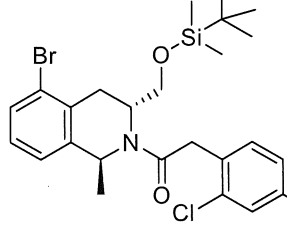
Điều chế hợp chất 12

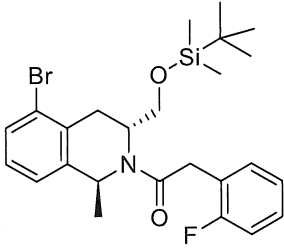
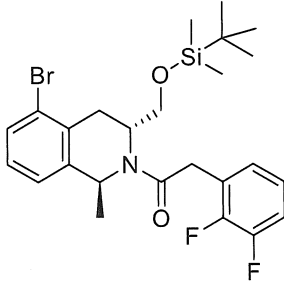
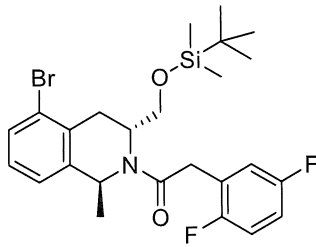
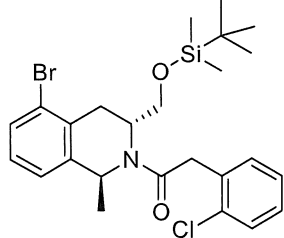
1-[(1S,3R)-5-bromo-3-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxymethyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-2-(2,6-diclophenyl)etanon



Bổ sung benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexaflophosphat (7,9 g, 15,3 mmol) vào hỗn hợp của[(1S,3R)-5-bromo-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]metoxy-tert-butyl-dimetyl-silan (3,78 g, 10,2 mmol) và axit 2,6-diclophenylaxetic (2,3 g, 11,2 mmol) trong dimetylformamit (51,0 mL). Bổ sung trietylamin (2,1 mL, 15,3 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng 3 giờ. Pha loãng bằng nước và chiết bằng diclometan. Làm khô các dịch chiết diclometan trên natri sulfat, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần lắng cặn bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng etyl axetat: hexan (5-50% gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,7 g, hiệu suất 55%) MS: m/z 556/558 [M+H, $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$].

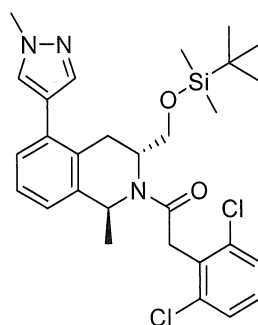
Các hợp chất dưới đây được điều chế về cơ bản bởi phương pháp điều chế hợp chất 12.

Điều chế hợp chất số	Danh pháp	Công thức cấu tạo	Dữ liệu vật lý
13	1-(((1S,3R)-5-bromo-3- (((tert- butyldimethylsilyl)oxy)met yl)-1-metyl-3,4- dihydroisoquinolin-2(1H)- yl)-2-(2-clo-6- flophenyl)etan-1-on		MS (m/z): 540 (M+H)
14	1-(((1S,3R)-5-bromo-3- (((tert- butyldimethylsilyl)oxy)met yl)-1-metyl-3,4- dihydroisoquinolin-2(1H)- yl)-2-(2,6- diflophenyl)etan-1-on		MS (m/z): 524 (M+H)
15	1-(((1S,3R)-5-bromo-3- (((tert- butyldimethylsilyl)oxy)met yl)-1-metyl-3,4- dihydroisoquinolin-2(1H)- yl)-2-(2-clo-5- flophenyl)etan-1-on		MS (m/z): 540 (M+H)
16	1-(((1S,3R)-5-bromo-3- (((tert- butyldimethylsilyl)oxy)met yl)-1-metyl-3,4- dihydroisoquinolin-2(1H)- yl)-2-(2-clo-4- flophenyl)etan-1-on		MS (m/z): 540 (M+H)

Điều chế hợp chất số	Danh pháp	Công thức cấu tạo	Dữ liệu vật lý
17	1-(((1S,3R)-5-bromo-3- (((tert- butyldimethylsilyl)oxy)met yl)-1-metyl-3,4- dihydroisoquinolin-2(1H)- yl)-2-(2-flophenyl)etan-1- on		MS (m/z): 506 (M+H)
18	1-(((1S,3R)-5-bromo-3- (((tert- butyldimethylsilyl)oxy)met yl)-1-metyl-3,4- dihydroisoquinolin-2(1H)- yl)-2-(2,3- diflophenyl)etan-1-on		MS (m/z): 524 (M+H)
19	1-(((1S,3R)-5-bromo-3- (((tert- butyldimethylsilyl)oxy)met yl)-1-metyl-3,4- dihydroisoquinolin-2(1H)- yl)-2-(2,5- diflophenyl)etan-1-on		MS (m/z): 524 (M+H)
20	1-(((1S,3R)-5-bromo-3- (((tert- butyldimethylsilyl)oxy)met yl)-1-metyl-3,4- dihydroisoquinolin-2(1H)- yl)-2-(2-clophenyl)etan-1- on		MS (m/z): 522 (M+H)

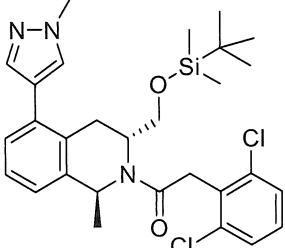
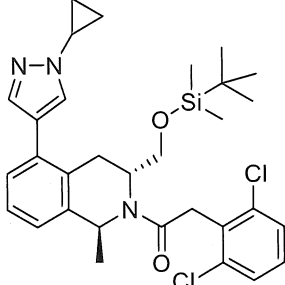
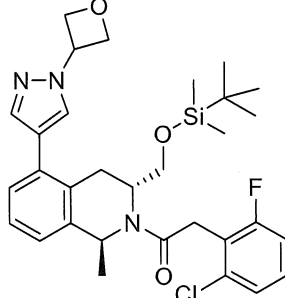
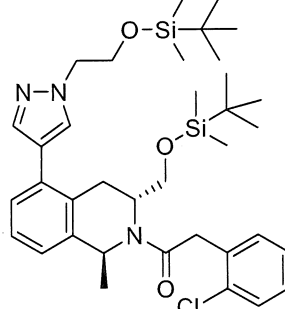
Điều chế hợp chất 21

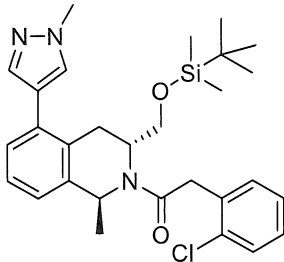
1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1-methyl-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-dichlorophenyl)etan-1-on



Hòa tan 1-((1S,3R)-5-bromo-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-dichlorophenyl)etan-1-on (200 mg; 0,4 mmol) và 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxo-2-yl)pyrazol (149 mg; 0,7 mmol) trong 1,4-dioxan (3,6 mL). Bổ sung dung dịch nước 0,2M chứa natri cacbonat (1,8 mL, 0/4 mmol) và bột nitor trong 10 phút. Bổ sung bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (50 mg, 72 μ mol). Gia nhiệt tới 90°C trong 2 h. Để nguội đến nhiệt độ xung quanh, pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc, làm khô qua natri sulfat, lọc, cô và tinh chế bằng cách sắc ký silicagel rửa giải bằng gradien từ 5% đến 50% EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (195 mg, hiệu suất 97%). MS: m/z 558/560 [M+H, $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$].

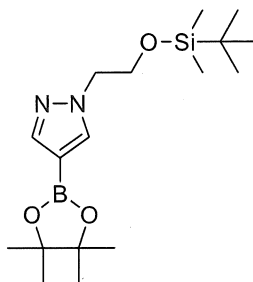
Các hợp chất sau đây được điều chế chủ yếu bằng phương pháp điều chế hợp chất 21 bằng cách sử dụng 1-((1S,3R)-5-bromo-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-dichlorophenyl)etan-1-on và axit pyrazolo-boronic hoặc dẫn xuất boronic este thích hợp.

Điều chế hợp chất số	Danh pháp	Công thức cấu tạo	Dữ liệu vật lý
22	1-((1S,3R)-3-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-5-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-dichlorophenyl)etan-1-on		MS (m/z): 572/574 [M+H, ³⁵ Cl/ ³⁷ Cl]
23	1-((1S,3R)-3-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-5-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-dichlorophenyl)etan-1-on		MS (m/z): 584/586 [M+H, ³⁵ Cl/ ³⁷ Cl]
24	1-((1S,3R)-3-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-1-methyl-5-(1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2-chloro-6-fluorophenyl)etan-1-on		MS (m/z): 584/586 [M+H, ³⁵ Cl/ ³⁷ Cl]
25	1-((1S,3R)-5-(1-(2-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)ethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-1-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2-chlorophenyl)etan-1-on		MS (m/z): 668/670 [M+H, ³⁵ Cl/ ³⁷ Cl]

Điều chế hợp chất số	Danh pháp	Công thức cấu tạo	Dữ liệu vật lý
26	1-(((1S,3R)-3-(((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)methyl)-1-methyl-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2-chlorophenyl)etan-1-on		MS (m/z): 524/526 [M+H, ³⁵ Cl/ ³⁷ Cl]

Điều chế hợp chất 27

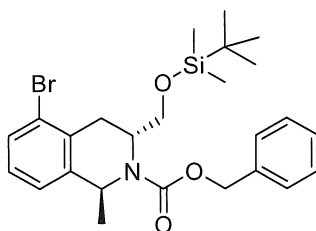
1-(2-(((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)ethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol



Hòa tan 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (1 g, 5,2 mmol) dimetylformamit (20 mL), bổ sung xesi cacbonat (3,358g; 10,3 mmol) và (2-bromoethoxy)(tert-butyl)dimethylsilan (1,356 g, 5,7 mmol). Gia nhiệt tới 60°C trong 3 giờ. Pha loãng bằng nước, và chiết hai lần bằng diclometan, làm khô qua natri sulfat, lọc, cô và tinh chế bằng cách sắc ký silicagel rửa giải bằng gradien từ 0% đến 50% EtOAc trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,2 g, hiệu suất 67%). MS m/z 353 [M+H]

Điều chế hợp chất 28

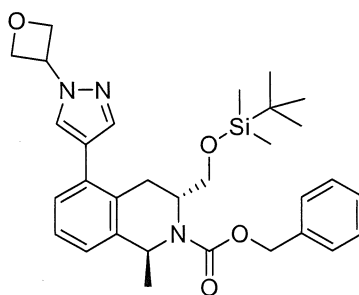
Benzyl (1S,3R)-5-bromo-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat



Hòa tan [(1S,3R)-5-Bromo-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]metoxy-tert-butyl-dimetyl-silan (2,1 g, 5,7 mmol) trong axetonitril (28,5 mL). Bổ sung kali cacbonat (2,362 g, 17.089 mmol) và benzyl cloformat (1 mL, 6,8 mmol). Khuấy qua đêm, pha loãng bằng nước amoni clorua bão hòa, và chiết hai lần bằng diclometan, làm khô qua natri sulfat, lọc, cô và tinh chế bằng cách sắc ký silicagel rửa giải bằng gradien từ 0% đến 50% EtOAc trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3 g, hiệu suất >99%). MS: 504/506 [M+H, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$].

Điều chế hợp chất 29

Benzyl (1S,3R)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1-metyl-5-(1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

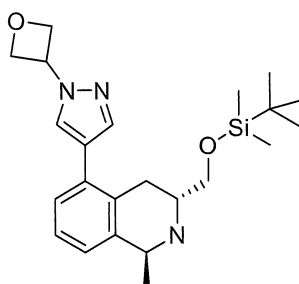


Hòa tan benzyl (1S,3R)-5-bromo-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (500 mg; 1 mmol) và 1-(oxetan-3-yl)-

4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (297 mg; 1,2 mmol) trong 1,4-dioxan (9,9 mL). Bổ sung dung dịch nước 0,2M chứa natri cacbonat (5,0 mL, 1 mmol) và bột nito trong 10 phút. Bổ sung bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (139 mg, 198 μ mol). Gia nhiệt tới 80°C trong 2 giờ. Để nguội đến nhiệt độ xung quanh, pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc, làm khô qua natri sulfat, lọc, cô và tinh chế bằng cách sắc ký silicagel rửa giải bằng gradien từ 5% đến 50% EtOAc trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (180 mg, hiệu suất 33%). MS m/z 548 [M+H]

Điều chế hợp chất 30

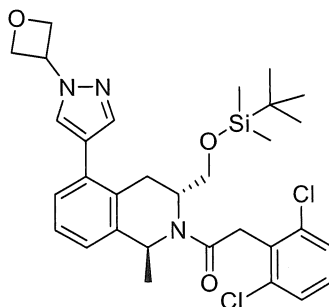
(1S,3R)-3-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)metyl)-1-metyl-5-(1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin



Bổ sung benzyl (1S,3R)-3-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)metyl)-1-metyl-5-(1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (180 mg 0,3 mmol) và paladi trên cacbon (17,5 mg, 16,4 μ mol) vào ethanol (6,5 mL). Khuấy trong bóng hydro trong 4 giờ. Lọc qua xelit, rửa bằng EtOAc, bay hơi để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục (140 mg, hiệu suất >99%). MS m/z 414 [M+H]

Điều chế hợp chất 31

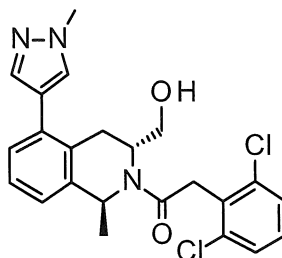
1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1-methyl-5-(1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-dichlorophenyl)etan-1-on



Hòa tan axit (1S,3R)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1-methyl-5-(1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (136,5 mg, 0,3 mmol) và 2,6-dichlorophenylaxetic (74,4 mg, 0,3 mmol) trong diclometan (3,3 mL). Bổ sung O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroni hexaflophosphat (188,2 mg, 0,5 mmol) và N,N'-diisopropyletylamin (86,32 μ L, 0,5 mmol). Khuấy hỗn hợp thu được trong 2 giờ. Pha loãng bằng nước, chiết hai lần bằng diclometan, làm khô qua natri sulfat, lọc, cô trong chân không, và tinh chế bằng cách sắc ký silicagel rửa giải bằng gradien từ 0% đến 50% EtOAc trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (166 mg, hiệu suất 84%). MS: m/z 600/602 [M+H, $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$].

Ví dụ 1

2-(2,6-dichlorophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymethyl)-1-methyl-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on



Bổ sung tetrabutylamoni florua (1M trong THF, 0,4 mL) vào dung dịch chứa 1-[(1S,3R)-3-[(tert-butyl(dimethyl)silyl)oxymethyl]-1-metyl-5-(1-metylpyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-2-(2,6-diclophenyl)etanon (195 mg, 0,3 mmol) trong THF (3,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy trong 4 giờ. Dừng lại bằng nước amoni clorua bão hòa, chiết bằng EtOAc ba lần, làm khô qua natri sulfat, lọc, cô và tinh chế bằng cách sắc ký silicagel rửa giải bằng gradien từ 0% đến 100% EtOAc trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng bột màu trắng (141 mg, hiệu suất 91%). MS: m/z 444/446 [M+H, $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$].

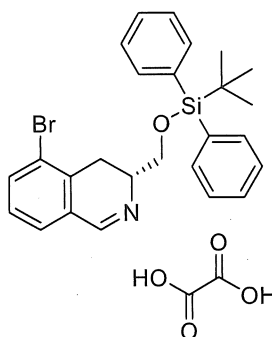
Các hợp chất dưới đây được điều chế theo quy trình về cơ bản giống với quy trình trình bày trong Ví dụ 1.

Hợp chất của Ví dụ số	Danh pháp	Công thức cấu tạo	Dữ liệu vật lý
2	2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-5-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on		MS (m/z): 458/460 [M+H, $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$]

Hợp chất của Ví dụ số	Danh pháp	Công thức cấu tạo	Dữ liệu vật lý
3	1-((1S,3R)-5-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-diclophenyl)etan-1-on		MS (m/z): 470/472 [M+H, ³⁵ Cl/ ³⁷ Cl]
4	2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on		MS (m/z): 486/488 [M+H, ³⁵ Cl/ ³⁷ Cl]
5	1-((1S,3R)-5-(1-(2-(11-oxidaneyl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2-clophenyl)etan-1-on		MS (m/z): 440/442 [M+H, ³⁵ Cl/ ³⁷ Cl]
6	2-(2-clo-6-flophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on		MS (m/z): 470/472 [M+H, ³⁵ Cl/ ³⁷ Cl]
7	2-(2-clophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on		MS (m/z): 410/412 [M+H, ³⁵ Cl/ ³⁷ Cl]

Điều chế hợp chất 32

(R)-5-bromo-3-(((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)methyl)-3,4-dihydroisoquinolin, muối oxalat

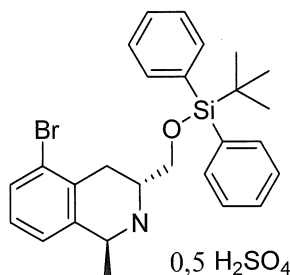


Bổ sung (1H)-imidazol (30,7 g, 0,4 mol) vào dung dịch chứa (3R)-(5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl)metanol (69,0 g, 0,3 mol) trong diclometan (459,0 g, 5,4 mol) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 20 phút. Bổ sung từng giọt tert-butylclodiphenylsilan (100,4 g, 0,4 mol). Khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Làm lạnh tới 0°C.

Bổ sung trietylamin (100,2 g, 1,0 mol) ở 0°C và khuấy trong 20 phút. Bổ sung N-closucxinimit (60 g, 0,45 mol) từng phần, duy trì nhiệt độ < 5°C và khuấy ở 0°C trong 12 giờ. Bổ sung dung dịch nước amoni clorua 15%, duy trì nhiệt độ < 5°C, và khuấy trong 2 giờ ở 0°C. Chiết lớp hữu cơ và rửa bằng nước hai lần. Cô trong điều kiện áp suất giảm và bổ sung EtOAc. Bổ sung axit oxalic (30,8 g, 0,3 mol) và khuấy trong 10 giờ ở 40°C. Lọc hỗn hợp và rửa các chất rắn bằng EtOAc. Làm khô các chất rắn ở 45°C trong 16 giờ để thu được chất trung gian nêu ở đề mục (131,9 g, hiệu suất 74,6%). MS (m/z): 478,0/480 [M+H, ⁷⁹Br/⁸¹Br].

Điều chế hợp chất 33

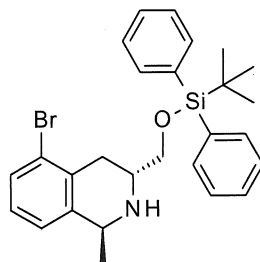
(1S,3R)-5-bromo-3-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin, bán sulfat.



Bổ sung hỗn hợp kali cacbonat (9,7 g, 70,3 mmol) trong nước (200 mL) vào dung dịch chứa (R)-5-bromo-3-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-3,4-dihydroisoquinolin, muối oxalat (20 g, 35,2 mmol) trong diclometan (280 g, 3,3 mol). Khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Chiết lớp hữu cơ và rửa bằng nước. Cô trong điều kiện áp suất giảm và bổ sung THF khô (lặp lại). Bổ sung THF khô (360 g, 5,0 mol) và làm lạnh xuống -75°C. Bổ sung trimethylsilyl clorua (6 g, 55,0 mmol) và khuấy trong 30 phút. Bổ sung dung dịch 1M metyllithi trong THF (77 g, 90,6 mol) từng phần, duy trì nhiệt độ < -70°C. Khuấy trong 6 giờ ở -75°C. Bổ sung từ từ dung dịch amoni clorua bão hòa, duy trì nhiệt độ < 0°C. Làm ấm tới RT, bổ sung nước và EtOAc, và khuấy trong 2 giờ. Chiết lớp hữu cơ và rửa bằng nước và nước NaCl bão hòa. Cô trong điều kiện áp suất giảm và bổ sung EtOAc (145 g, 1,65 mol). Bổ sung axit sulfuric đậm đặc (1,4 g, 14,3 mmol) từng phần, và khuấy ở 50°C trong 4 giờ. Làm lạnh xuống 20°C và khuấy trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp và rửa bánh lọc bằng EtOAc. Làm khô các chất rắn ở 45°C trong 16 giờ. Hòa tan các chất rắn trong THF (63 g, 0,9 mol) và gia nhiệt tới 50°C. Khuấy trong một giờ và bổ sung từ từ EtOAc (108 g), duy trì nhiệt độ giữa 45-50°C. Khuấy trong 1 giờ và làm lạnh xuống 20°C. Khuấy trong 6 giờ, sau đó lọc và thu gom các chất rắn. Rửa bánh lọc bằng EtOAc và làm khô các chất rắn ở 45°C để thu được chất trung gian nêu ở đề mục (9,9 g, hiệu suất 57%). MS (m/z): 494/496 [M+H, ⁷⁹Br/⁸¹Br].

Điều chế hợp chất 34

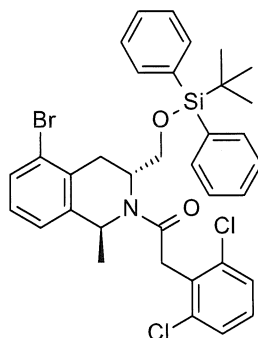
[(1S,3R)-5-bromo-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]metoxy-tert-butyl-diphenyl-silan.



Khuấy dung dịch (1S,3R)-5-bromo-3-(((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)methyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin, bán sulfat (91,0 g, 167,4 mmol) trong diclometan (700 mL) và bổ sung dung dịch natri cacbonat (145,5 g, 1373,0 mmol) trong nước (700 mL) và khuấy ở nhiệt độ xung quanh trong 15 phút. Tách riêng các lớp và chiết dung dịch nước bằng diclometan (250 mL). Gom các lớp hữu cơ, làm khô qua magie sulfat, lọc và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu vàng-cam (86,5 g, hiệu suất 95%, với độ tinh khiết đủ để sử dụng tiếp). MS: m/z 494/496 [M+H, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$].

Điều chế hợp chất 35

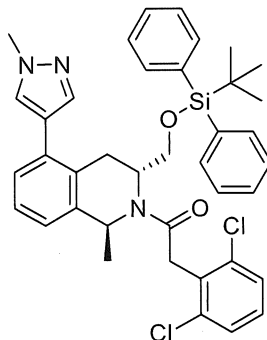
1-[(1S,3R)-5-Bromo-3-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxymethyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-2-(2,6-diclophenyl)etanon.



Hòa tan [(1S,3R)-5-bromo-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]metoxy-tert-butyl-diphenyl-silan (86,5 g, 159,1 mmol) trong axetonitril (750 mL) và bổ sung trimetylamin (50 mL, 359 mmol) và axit 2-(2,6-diclophenyl)axetic (38,4 g, 187,0 mmol), và khuấy hỗn hợp trong 5 phút. Làm lạnh hỗn hợp ở 5 và 10°C. Trong bình riêng rẽ, pha loãng 50% dung dịch chứa 1-propanephosphonic anhydrua trong EtOAc (103 mL, 173,0 mmol) với axetonitril (85 mL) và bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng trong 15 phút, duy trì nhiệt độ bên trong dưới 10°C. Khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng 5-10°C trong 1 giờ, và làm ấm tới nhiệt độ xung quanh. Lọc hỗn hợp và rửa bánh lọc thu được bằng axetonitril (2 x 150 mL) và làm khô trong điều kiện chân không ở 45°C qua đêm để thu được chất trung gian nêu ở đề mục (100,5 g, hiệu suất 93%) MS: m/z 680/682/684 [M+H, ³⁵Cl/³⁷Cl/⁷⁹Br/⁸¹Br].

Điều chế hợp chất 36

1-[(1S,3R)-3-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxymetyl]-1-metyl-5-(1-metylpyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-2-(2,6-diclophenyl)etanon



Bổ sung 1-[(1S,3R)-5-bromo-3-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxymethyl]-1-methyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-2-(2,6-dichlorophenyl)etanon (60,3 g, 83,2 mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol (20,7 g, 99,5 mmol), natri cacbonat (26,4 g, 249 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (1,2 g, 1,7 mmol) vào bình thót cổ ba cổ dung tích 2L, và đậy kín và súc rửa hệ phản ứng bằng chu trình chân không/nitơ ba lần. Bổ sung 1,4-dioxan (550 mL) và nước (300 mL), và loại khí tiếp bằng chu trình chân không/nitơ ba lần, và gia nhiệt hỗn hợp thu được tới 80°C trong 75 phút. Bổ sung 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol (5,0 g, 24,0 mmol) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (580 mg, 0,8 mmol). Đậy kín và súc rửa bằng chu trình chân không/nitơ ba lần, và gia nhiệt tới 80°C trong 75 phút nữa. Làm lạnh xuống RT, pha loãng bằng EtOAc (500 mL), tách các lớp, và cho lớp hữu cơ qua nút silicagel để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục ở dạng dầu màu cam (99,67 g có độ tinh khiết đủ để sử dụng tiếp). MS: m/z 682/684 [M+H, $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$].

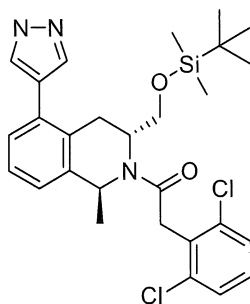
Quy trình khác để điều chế hợp chất của ví dụ 1

2-(2,6-dichlorophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on

Hòa tan 1-[(1S,3R)-3-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxymethyl]-1-methyl-5-(1-methylpyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-2-(2,6-dichlorophenyl)etanon (99,67 g, 103,6 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (1 L) và được đặt trong môi trường khí nitơ trong bình thót cổ 2L. Bổ sung dung dịch 1M chứa tetrabutylamoni florua trong THF (155 mL, 155 mmol) trong 2 phút, và khuấy ở RT trong 4 giờ. Pha loãng bằng nước (500 mL), và tách lớp hữu cơ. Làm khô qua magie sulfat, lọc, và cô trong chân không để thu được dầu màu cam nhạt. Tinh chế phần lỏng cần thu được bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng heptan (2L), heptan/EtOAc (1:1, 4L), và EtOAc (6L), để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng bột màu trắng (33 g). Tinh chế lại bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng gradien từ 0% đến 50% MTBE trong diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng bột màu trắng (28,6 g, hiệu suất 61%). MS: m/z 444/446 [M+H, $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$].

Điều chế hợp chất 37

1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1-methyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-dichlorophenyl)etan-1-on

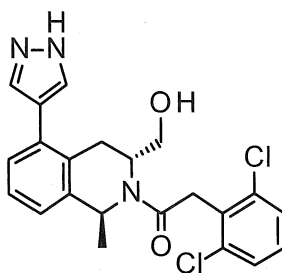


Hòa tan 1-((1S,3R)-5-bromo-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-dichlorophenyl)etan-1-on (2,0 g; 3,6 mmol) và 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (1,74 g; 9,0 mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (36 mL). Bổ sung dung dịch nước 0,2M chứa kali cacbonat (17,9 mL, 0,4

mmol) và bột nito trong 10 phút. Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi (414,0 mg, 359,0 μ mol). Gia nhiệt tới 100°C trong 18 h. Làm lạnh xuống RT, pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc, làm khô qua natri sulfat, lọc, cô trong chân không, và tinh chế bằng cách sắc ký silicagel rửa giải bằng gradien từ 2% đến 80% EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (750 mg, hiệu suất 38%). MS: m/z 544/546 [M+H, $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$].

Ví dụ 8

2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on

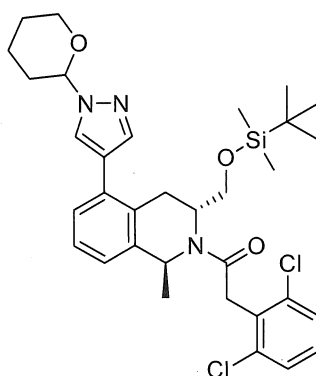


Bổ sung dung dịch 1M chứa tetrabutylamoni florua trong THF (1,5 mL, 1,5 mmol) vào dung dịch chứa 1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)metyl)-1-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-diclophenyl)etan-1-on (750 mg, 1,4 mmol) trong THF (13,8 mL) ở RT. Khuấy hỗn hợp thu được trong 3 giờ. Dừng lại bằng nước amoni clorua bão hòa, chiết ba lần bằng EtOAc, làm khô qua natri sulfat, lọc, cô trong chân không, và tinh chế phần lắng cặn thu được bằng cách sắc ký silicagel rửa giải bằng gradien từ 0% đến 100% EtOAc trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng bột màu trắng (560 mg, hiệu suất 83%). MS: m/z 430/432 [M+H, $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$].

Quy trình tổng hợp khác của hợp chất của Ví dụ 8:

Điều chế hợp chất 38

1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1-methyl-5-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-dichlorophenyl)etan-1-on



Hòa tan 1-((1S,3R)-5-bromo-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-dichlorophenyl)etan-1-on (4,2 g; 7,5 mmol) và axit (1-tetrahydropyran-2-ylpyrazol-4-yl)boronic (2,2 g; 11,3 mmol) trong 1,4-dioxan (63 mL). Bổ sung natri cacbonat (1,6 g, 15,1 mmol), (1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi(II) clorua (307 mg, 0,4 mmol) và nước (21 mL). Bọt nito trong 5 phút. Gia nhiệt tới 90°C trong 19 giờ. Làm lạnh xuống RT, pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc, làm khô qua natri sulfat, lọc, cô trong chân không, và tinh chế bằng cách sắc ký silicagel rửa giải bằng 3:7 EtOAc/heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2.98 g, hiệu suất 63%). MS: m/z 628/630 [M+H, ³⁵Cl/³⁷Cl].

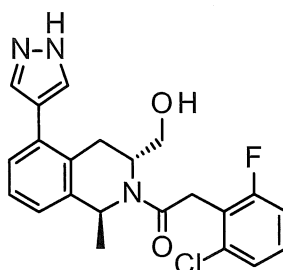
2-(2,6-dichlorophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymethyl)-1-methyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on

Trong 10 phút, bổ sung từng phần axit 10-camphorsulfonic (3,2 g, 13,4 mmol) vào dung dịch chứa 1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1-methyl-5-(1H-

pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-dichlorophenyl)etan-1-on (3,8 g, 6,1 mmol) trong MeOH (38,2 mL) ở RT. Khuấy trong 17 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện chân không, chia phần cặn thu được nằm giữa EtOAc (50 mL) và nước (50 mL), tách riêng các lớp, và chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gom lại qua MgSO_4 , lọc, cô trong chân không, và tinh chế bằng cách sắc ký silicagel rửa giải bằng gradien từ 20% đến 100% EtOAc trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng bột màu trắng (1,72 g, hiệu suất 66%). MS: m/z 430/432 [$\text{M}+\text{H}$, $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$].

Ví dụ 9

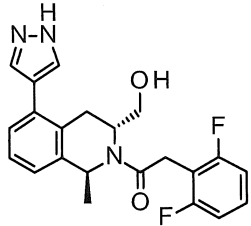
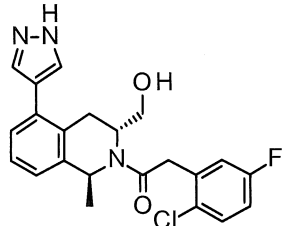
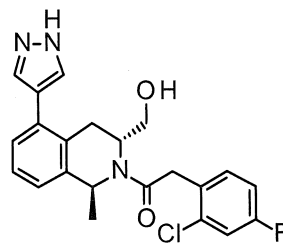
2-(2-clo-6-flophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on

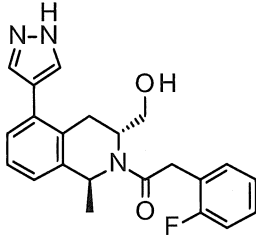
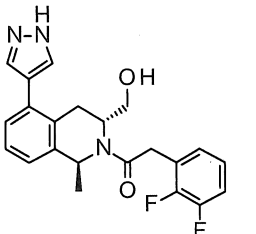
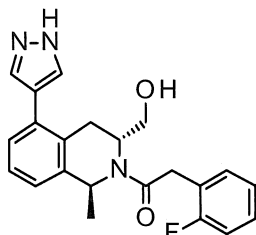


Gia nhiệt hỗn hợp gồm kali cacbonat (92 mg, 0,7 mmol), 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (160,0 mg, 0,4 mmol), 1,1'-bis(di-t-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (11,6 mg, 20 μmol), 1-[(1S,3R)-5-bromo-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-2-(2-clo-6-flo-phenyl)etanon (240,0 mg, 0,4 mmol), THF (1,5 mL), và nước (1,0 mL) trong lò phản ứng vi sóng ở 100°C trong 1 giờ. Làm lạnh xuống RT, pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc, và cô trong chân không để thu được phần cặn thô màu nâu. Hòa tan phần cặn trong metanol (6 mL) và bổ sung 1,25M dung dịch nước

HCl trong metanol (2,8 mL, 3,5 mmol). Gia nhiệt dung dịch thu được đến 50°C trong 8 giờ. Làm lạnh xuống RT, và đổ qua cột SCX, trước tiên rửa giải bằng metanol và rửa giải sản phẩm mong muốn bằng amoniac 2N trong metanol. Cô các phân đoạn metanolic amoniac và tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo để thu được hợp chất nêu ở đề mục (40 mg, hiệu suất 24%) MS (m/z): 414/414 [M+H, $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$]

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo quy trình về cơ bản giống với quy trình trình bày trong Ví dụ 9.

Hợp chất của Ví dụ số	Danh pháp	Công thức cấu tạo	Dữ liệu vật lý
10	2-(2,6-diflophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on		MS (m/z): 398/400 [M+H]
11	2-(2-clo-5-flophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on		MS (m/z): 414/416 [M+H]
12	2-(2-clo-4-flophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on		MS (m/z): 414/416 [M+H]

Hợp chất của Ví dụ số	Danh pháp	Công thức cấu tạo	Dữ liệu vật lý
13	2-(2-flophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on		MS (m/z): 380 [M+H]
14	2-(2,3-diflophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on		MS (m/z): 398 [M+H]
15	2-(2,5-diflophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on		MS (m/z): 398 [M+H]

Điều chế hợp chất của Ví dụ 1A

2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on hydroclorua monohydrat

Hợp chất của Ví dụ 1 (2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on, 412 mg, 0,9 mmol) được hòa tan trong axeton (5 mL) ở 60°C/1000 vòng/phút. Dung dịch

1M chứa HCl trong EtOAc (1 mL) được bổ sung nhỏ giọt. Các chất kết tủa rắn màu trắng trong khi bổ sung, thu được huyền phù đặc màu trắng. Chất rắn màu trắng thu được được phân lập bằng cách lọc trên giấy Whatman và được làm khô dưới dòng không khí trong 30 phút để thu được hợp chất nêu ở đề mục (400 mg được thu gom, hiệu suất 86,5%) ở dạng tinh thể rắn.

Điều chế hợp chất của Ví dụ 1B

2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on hydrobromua

Hợp chất của Ví dụ 1 (2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on, 432,6 g, 563 mmol) được hòa tan trong axeton (6 L) ở 55°C. Ngay khi nhiệt độ bên trong đạt tới 50°C, dung dịch nước Hbr 48% (70 mL, 619 mmol) được bổ sung. Sau 2 phút, các dạng kết tủa, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút và làm lạnh tới RT. Kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc qua lọc thủy tinh được thiêu kết, được rửa bằng axeton (~1,5L), và làm khô bằng cách hút chân không trên đá túp, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (271,2 g, hiệu suất 91%) ở dạng tinh thể rắn màu quả đào sáng.

Điều chế hợp chất của Ví dụ 1C

2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-trên hydrobromua monohydrat

Hợp chất của Ví dụ 1 (2,6 g, 5,8 mmol) được hòa tan trong axeton (20 mL) ở

60°C/1000 vòng/phút. Hỗn hợp gồm nước HBr 48% được pha loãng theo tỷ lệ 1:9 trong axeton (8 mL) được bổ sung ở 500 µL/phút. Chất rắn màu trắng bắt đầu để kết tủa sau khi bổ sung 1 mL. Sau khi bổ sung axit, huyền phù đặc màu trắng thu được và hỗn hợp được làm lạnh tới RT. Chất rắn màu trắng được thu gom bằng cách lọc trên giấy Whatman và được làm khô dưới dòng không khí trong 90 phút để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,9 g, hiệu suất 91%) ở dạng tinh thể rắn.

Sáng chế đề cập đến 2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-trên hydrobromua monohydrat dạng tinh thể. Một phương án theo sáng chế là tinh thể 2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on hydrobromua monohydrat được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X bằng cách sử dụng bức xạ CuK α có đỉnh nhiễu xạ ở góc nhiễu xạ 2-theta bằng 17,4 khi kết hợp với một hoặc nhiều đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 27,0, 18,3, và 21,7; với dung sai đối với các góc nhiễu xạ là 0,2 độ. Hơn nữa, sáng chế đề cập đến được phẩm bao gồm 2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on hydrobromua monohydrat, và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng. Hơn nữa, sáng chế đề cập đến được phẩm bao gồm tinh thể 2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on hydrobromua monohydrat, và chất mang, chất pha loãng hoặc tá

được được dùng.

Điều chế hợp chất của Ví dụ 1D

2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on hydroiodua

Hợp chất của Ví dụ 1 (166 mg, 0,37 mmol) được hòa tan trong axeton (3 mL) ở RT/1000 vòng/phút. Dung dịch nước chứa 57% HI (60 µL) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 1 h, và các chất kết tủa rắn màu trắng lấy ra khỏi dung dịch, tạo ra huyền phù đặc của chất rắn màu trắng trong dịch nổi màu nâu. Chất rắn màu trắng được thu gom bằng cách lọc trên giấy Whatman và được làm khô dưới dòng không khí trong 10 phút để thu được hợp chất nêu ở đề mục (158 mg, hiệu suất 74%) ở dạng tinh thể rắn.

Điều chế hợp chất của Ví dụ 1E

2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on hydroiodua monohydrat

Hợp chất của Ví dụ 1(2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on, 209,6 mg, 0,47 mmol) được hòa tan trong axeton (3 mL) ở RT/1000 vòng/phút. Dung dịch nước chứa 57% HI (80 µL) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, và các chất kết tủa rắn màu trắng lấy ra khỏi dung dịch, tạo ra huyền phù đặc chứa chất rắn màu trắng trong dịch nổi màu nâu. Chất rắn màu trắng được thu gom bằng cách lọc trên

giấy Whatman và được làm khô dưới dòng không khí trong 10 phút để thu được hợp chất nêu ở đề mục (262 mg, hiệu suất 94%) ở dạng tinh thể rắn.

Nhiều xạ bột tia X của các dạng tinh thể

Thu được các nhiễu xạ đồ XRD của các chất rắn dạng tinh thể bằng cách sử dụng máy nhiễu xạ bột tia X Bruker D4 Endeavor, có lắp nguồn CuK α $\lambda = 1,54060$ Å (0,154060 nm) và cảm biến Vantec, vận hành ở 35 kV và 50 mA. Mẫu được quét trong khoảng góc nhiễu xạ 2θ từ 4 đến 40°, với bước góc nhiễu xạ 2θ là 0,008° và tốc độ quét là 0,5 giây/bước, và độ phân kỳ là 1,0 mm, bộ chống tán xạ cố định 6,6, và khe cảm biến 11,3 mm. Bột khô được đưa vào bộ chứa mẫu bằng thạch anh và tạo bề mặt trơn bằng cách sử dụng con trượt thủy tinh. Nhiễu xạ đồ dạng tinh thể được thu thập ở nhiệt độ môi trường xung quanh và độ ẩm tương đối. Các vị trí đỉnh tinh thể được xác định trong MDI-Jade sau khi toàn bộ dịch chuyển mẫu trên cơ sở chất chuẩn nội NIST 675 với các đỉnh ở 8,853 và 26,774 $2\theta^\circ$. Đã biết rõ trong lĩnh vực tinh thể học rằng đối với một dạng tinh thể nhất định bất kỳ, thì cường độ tương đối của các đỉnh nhiễu xạ có thể thay đổi do sự định hướng được ưu tiên xuất phát từ các yếu tố như hình thái tinh thể hoặc dạng tinh thể. Khi xuất hiện tác động của sự định hướng được ưu tiên, thì cường độ đỉnh bị thay đổi, nhưng các vị trí đỉnh đặc trưng của dạng đa hình là không thay đổi. Xem, ví dụ, Dược điển Mỹ (The United States Pharmacopeia) #23, National Formulary #18, các trang 1843-1844, 1995. Ngoài ra, cũng đã biết rõ trong lĩnh vực tinh thể học

rằng đối với một dạng tinh thể nhất định bất kỳ, thì các vị trí đỉnh ở góc có thể thay đổi một chút. Ví dụ, các vị trí đỉnh có thể dịch chuyển do biến đổi nhiệt độ tại đó mẫu được phân tích, thay thế mẫu, hoặc có mặt hoặc không có mặt chất chuẩn nội. Trong trường hợp này, biến thiên vị trí đỉnh là $\pm 0,2\ 2\theta^\circ$ được coi là có tính đến các biến thiên tiềm năng này gây cản trở việc xác định rõ ràng dạng tinh thể được chỉ ra. Cấu hình của dạng tinh thể có thể được tạo ra dựa trên dạng kết hợp đơn nhất các đỉnh phân biệt.

XRD của tinh thể của Ví dụ 1A

Mẫu được điều chế của tinh thể của Ví dụ 1A (2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on hydroclorua monohydrat) được đặc trưng bởi mẫu XRD bằng cách sử dụng bức xạ CuK α khi có các đỉnh nhiễu xạ (các giá trị 2-theta) như được mô tả trong Bảng 1 dưới đây, và cụ thể có các đỉnh ở 8,6 khi kết hợp với một hoặc nhiều đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 15,3, 17,5, và 28,3; với dung sai đối với các góc nhiễu xạ là 0,2 độ.

Bảng 1: Các đỉnh nhiễu xạ bột tia X của tinh thể của Ví dụ 1A

Đỉnh	Góc ($^\circ 2\text{-Theta}$) $\pm 0,2^\circ$	Cường độ tương đối (% đỉnh có cường độ lớn nhất)
1	8,6	100,0%
2	9,3	40,2%

3	14,6	50,3%
4	15,3	69,3%
5	17,5	68,9%
6	19,1	23,3%
7	22,5	36,1%
8	23,9	34,1%
9	25,4	22,9%
10	28,3	57,3%

XRD của tinh thể của Ví dụ 1B

Mẫu được điều chế của tinh thể của Ví dụ 1B (2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on hydrobromua) được đặc trưng bởi mẫu XRD bằng cách sử dụng bức xạ CuK α khi có các đỉnh nhiễu xạ (các giá trị 2-theta) như được mô tả trong Bảng 2 dưới đây, và cụ thể có các đỉnh ở 15,5 khi kết hợp với một hoặc nhiều đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 24,9, 11,9, và 21,5; với dung sai đối với các góc nhiễu xạ là 0,2 độ.

Bảng 2: Các đỉnh nhiễu xạ bột tia X của tinh thể Ví dụ 1B

Đỉnh	Góc ($^{\circ}$ 2-Theta) $\pm$ 0,2 $^{\circ}$	Cường độ tương đối (% đỉnh có cường độ lớn nhất)
1	11,9	69,3%
2	12,7	55,7%
3	15,5	100,0%
4	16,8	50,3%
5	17,9	47,7%
6	19,1	38,4%
7	19,6	46,6%
8	21,5	65,8%
9	24,9	92,1%
10	27,7	31,2%

XRD của tinh thể của Ví dụ 1C

Mẫu được điều chế của tinh thể của Ví dụ 1C (2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on hydrobromua monohydrat) được đặc trưng bởi mẫu XRD bằng cách sử dụng bức xạ CuK α khi có các đỉnh nhiễu xạ (các giá trị 2-theta) như được mô tả trong Bảng 3 dưới đây, và cụ thể có các đỉnh ở 17,4 khi kết hợp với một hoặc nhiều đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 27,0, 18,3, và 21,7; với dung sai đối với các góc nhiễu xạ là 0,2 độ.

Bảng 3: Các đỉnh nhiễu xạ bột tia X của tinh thể của Ví dụ 1C

Đỉnh	Góc ($^{\circ}$ 2-Theta) $\pm$ 0,2 $^{\circ}$	Cường độ tương đối (% đỉnh có cường độ lớn nhất)
1	8,4	26,9%
2	11,5	23,6%
3	14,1	19,5%
4	16,8	30,8%
5	17,4	100,0%
6	18,3	52,1%
7	19,7	37,2%
8	21,7	39,7%
9	23,1	37,8%
10	27,0	65,5%

XRD của tinh thể của Ví dụ 1D

Mẫu được điều chế của tinh thể của Ví dụ 1D (2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on hydroiodua) được đặc trưng bởi mẫu XRD bằng cách sử dụng bức xạ CuK α khi có các đỉnh nhiễu xạ (các giá trị 2-theta) như được mô tả trong Bảng 4 dưới đây, và cụ thể có các đỉnh ở 15,3 khi kết hợp với một hoặc nhiều đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 21,5, 11,7, và 24,5; với dung sai đối với các góc nhiễu xạ là 0,2 độ.

Bảng 4: Các đỉnh nhiễu xạ bột tia X của tinh thể Ví dụ 1D

Đỉnh	Góc ($^{\circ}$ 2-Theta) +/- 0,2 $^{\circ}$	Cường độ tương đối (% đỉnh có cường độ lớn nhất)
1	11,7	45,2%
2	15,3	100,0%
3	17,9	18,3%
4	19,1	21,1%
5	19,6	22,6%
6	20,2	32,0%
7	21,3	37,2%
8	21,5	46,1%
9	21,9	39,7%
10	24,5	40,3%

XRD của tinh thể của Ví dụ 1E

Mẫu được điều chế của tinh thể của Ví dụ 1E (2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on hydroiodua monohydrat) được đặc trưng bởi mẫu XRD bằng cách sử dụng bức xạ CuK α khi có các đỉnh nhiễu xạ (các giá trị 2-theta) như được mô tả trong Bảng 5 dưới đây, và cụ thể có các đỉnh ở 17,2 khi kết hợp với một hoặc nhiều đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 21,5, 19,6, và 28,1; với dung sai đối với các góc nhiễu xạ là 0,2 độ.

Bảng 5: Các đỉnh nhiễu xạ bột tia X của tinh thể Ví dụ 1E

Đỉnh	Góc ($^{\circ}$ 2-Theta) +/- 0,2 $^{\circ}$	Cường độ tương đối (% đỉnh có cường độ lớn nhất)
1	11,4	16,5%
2	14,5	8,9%
3	16,7	25,7%
4	17,2	100,0%
5	17,8	11,3%
6	18,2	20,7%
7	19,6	33,7%
8	21,5	36,2%
9	25,1	20,5%
10	28,1	31,7%

Thử nghiệm PAM thụ thể D1 của người

Hoạt tính PAM của các hợp chất theo sáng chế về cơ bản có thể được xác định như được mô tả trong Svensson *et al.*, An Allosteric Potentiator of the Dopamine D1 Receptor Increases Locomotor Activity in Human D1 Knock-in Mice without Causing Stereotypy or Tachyphylaxis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2017) 360:117-128.

Cụ thể hơn, các tế bào HEK293 biểu hiện ổn định thụ thể D1 của người (số truy cập NM_000794) được tạo ra bằng cách tải nạp gen sử dụng vectơ retrovirus pBABE-bleo và được lựa chọn bằng Zeocin™ (InvivoGen). Ở mức hợp đồng khoảng 80%, các tế bào được nuôi cấy bằng cách sử dụng TrypLE™ Express (Gibco), được tạo huyền phù trong FBS thêm 8% DMSO, và được bảo quản trong nitơ lỏng. Vào ngày thử

nghiệm, các tế bào được làm tan và được tạo huyền phù lại trong dung dịch đệm STIM (dung dịch muối cân bằng Hanks được bổ sung 0,1% BSA, 20 mM HEPES, 500 μ M IBMX, và 100 μ M axit ascorbic).

Hợp chất thử nghiệm được pha loãng theo dãy (1:2) bằng DMSO vào các đĩa thử nghiệm (ProxiPlate-384 Plus, PerkinElmer) bằng cách sử dụng sự tán sắc âm thanh (Labcyte) để tạo ra 20 nồng độ trong các đường cong đáp ứng toàn bộ. Hợp chất thử nghiệm (80 nL) được bổ sung vào 5 μ L dung dịch đệm STIM chứa 2000 tế bào, và 5 μ L dung dịch dopamin có nồng độ gấp 2 lần trong dung dịch đệm STIM sẽ tạo ra đáp ứng nồng độ EC₂₀ (24 nM trong dung dịch gốc, hoặc 12 nM nồng độ cuối) và nồng độ DMSO cuối trong tế bào là 0,8%. Các đĩa được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong tổng thời gian phản ứng là 60 phút.

Việc sản sinh cAMP được định lượng bằng cách sử dụng máy phát hiện HTRF® (Cisbio) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Nhìn chung, dung dịch đệm phân giải chứa kháng cAMP cryptate (5 μ L) và thể tiếp hợp D2 (từ kit HTRF®)(5 μ L) được bổ sung vào các lỗ. Các đĩa được ủ trong 60-90 phút, và huỳnh quang được rửa giải theo thời gian được phát hiện bằng cách sử dụng máy đọc đĩa EnVision™ (PerkinElmer). Dữ liệu huỳnh quang được chuyển hóa thành các nồng độ cAMP bằng cách sử dụng đường cong chuẩn cAMP và phân tích bằng cách sử dụng phương trình logistic không tuyến tính 4 thông số (Genedata Screener, phiên bản tiêu chuẩn 13.0.5). Đối với các đường cong đáp ứng nồng độ phương thức tăng tiềm lực, các kết quả được biểu hiện ở dạng tỷ lệ phần trăm của số giữa đáp ứng ở nồng độ EC₂₀ của dopamin riêng rẽ (được chuẩn hóa thành 0%) và đáp ứng tối đa đối với dopamin (được định nghĩa bởi đáp ứng đến 5 μ M dopamin, nồng độ cuối, được chuẩn hóa thành 100%).

Các giá trị EC₅₀ tuyệt đối được tính toán trên cơ sở các đáp ứng tối đa và tối thiểu của chất chủ vận đối chứng (dopamin). % tiềm năng (% đỉnh chóp) được xác định

từ đỉnh chóp được làm phù hợp của đường cong đáp ứng nồng độ. EC₅₀ tuyệt đối và % đỉnh chóp được thể hiện trong Bảng 6 dưới đây:

Bảng 6

Ví dụ số	EC ₅₀ tuyệt đối (nM) (SEM, N)	% đỉnh chóp (SEM, N)
1	16,4 (3,18, n=10)	91,4 (3,65, n=10)
2	172 (29,5, n=3)	91,2 (6,46, n=3)
3	287 (38,1, n=3)	88,1 (2,52, n=3)
4	28,5 (5,45, n=3)	78,8 (4,86, n=3)
5	18,3 (2,62, n=3)	79,1 (4,34, n=3)
6	42,2 (3,70, n=3)	80,4 (3,40, n=3)
7	81,2 (11,6, n=3)	82,4 (2,83, n=3)
8	13,4 (3,93, n=3)	75,9 (3,16, n=3)
9	28,0 (6,81, n=3)	81,5 (3,16, n=3)
10	127 (24,8, n=3)	78,1 (4,68, n=3)
11	112 (13,8, n=3)	79,8 (3,10, n=3)
12	540 (41,6, n=3)	77,1 (2,50, n=3)
13	484 (14,9, n=2)	89,8 (2,42, n=2)
14	677 (23,9, n=2)	72,6 (3,38, n=2)
15	836 (46,4, n=2)	75,5 (0,226, n=2)

Các giá trị EC₅₀ tuyệt đối được đưa ra đối với các ví dụ 1 - 15 trong Bảng 6 minh họa khả năng tiềm lực của quá trình truyền tín hiệu của thụ thể D1 của người trong đáp ứng với dopamin, và minh họa hoạt tính của các hợp chất theo điểm 1 làm chất điều biến dị lập thể tăng cường của thụ thể dopamin D1 của người.

Tạo ra chuột gắn gen thụ thể D1 của người

Có thể tạo ra chuột chuyển gen trong đó thụ thể dopamin 1 (D1) của loài gặm nhấm được thay thế bằng thụ thể tương ứng của người bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn (*nhìn chung xem Svensson et al., J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2017) 360:117-128). Ví dụ, các đoạn gen chuột được tạo dòng phụ từ thư viện nhiễm sắc thể nhân tạo của vi khuẩn RP23 và tái tạo dòng thành vector hướng đích PGK-neo. Khung đọc mở của chuột được thay thế bằng khung đọc mở của thụ thể D1 của người ở vùng ngoại 2. Đầu dòng của gen đánh dấu chọn lọc neo của vùng ngoại 2 được cải biến phần hông bằng các vị trí frt để sau đó loại bỏ. Việc cải biến phần hông vùng ngoại 2 bởi các vị trí chọn lọc loxP là một phương thức để tạo ra chuột loại bỏ D1 bằng cách lai với chuột biểu hiện gen nucleaza cre.

Dòng tế bào gốc phôi B6-3 là C57BL/6 N được sinh trưởng trên phát triển trên lớp chất dinh dưỡng được làm bất hoạt gián phân của các nguyên bào phôi chuột trong DMEM chứa glucoza với nồng độ cao bổ sung 20% FBS và 2x10⁶ đơn vị/l yếu tố ức chế bệnh bạch cầu. Tạo xung điện mười triệu tế bào gốc của phôi cộng với 30 microgam ADN vector tuyến tính và tiến hành chọn lọc G418 (200 µg/ml). Các dòng được phân lập và phân tích bằng phương pháp thẩm tách Southern.

Chèn một dòng chứa đoạn xen với kích thước mong muốn vào các túi mầm và chuột thu được được genotyp hóa bằng PCR. Thử khám đực được lai với thử khám cái chứa gen *flp* nucleaza để loại bỏ gen đánh dấu lựa chọn. Xác định thế hệ con chứa thụ thể D1 của người và không chứa gen đánh dấu lựa chọn bằng PCR. Cho dị hợp tử đực giao phối với chuột cái C57BL/6. Cho thế hệ con đực và cái chứa thụ thể D1 của người giao phối với nhau và xác định các đồng hợp tử bằng PCR. Hành vi và việc sinh sản của các đồng hợp tử được phát hiện là bình thường, cụm gen được duy trì ở trạng thái đồng hợp tử cho các thế hệ kế tiếp.

Hoạt động vận động cơ bản (cho làm quen với điều kiện thử nghiệm)

Hiệu quả *in vivo* của các hợp chất theo sáng chế có thể được chứng minh bằng cách tác động qua thụ thể D1 bằng cách sử dụng hoạt động vận động của chuột. Hoạt động vận động được xác định bằng hệ thống tự động hóa theo dõi chuyển động của chuột. Việc kiểm soát các hành vi hoạt động vận động của chuột tiến hành trong các chuồng là hộp đựng giày bằng chất dẻo trong suốt có các kích thước 45 x 25 x 20 cm, với các mảnh gỗ nhỏ có bề dày 1 cm để thấm hút, và được phủ bằng đỉnh chóp bằng chất dẻo có thông hơi. Các chuồng được đặt trong khung hình chữ nhật chứa lưới gồm 12 chùm quang điện với cấu hình 8 x 4 (Kinder Scientific, Poway, CA) nằm cách 2,5 cm từ sàn của chuồng để phát hiện sự di chuyển của chuột (sự đi lại) và được ghi nhận bằng máy vi tính.

Chuột đực không có thụ thể D1 của người được đặt trong các khoang và cho làm quen với các khoang này trong 60 phút. Trong thời gian làm quen, quan sát thấy chuột có sự giảm vận động theo thời gian, như kỳ vọng. Sau khi dùng hợp chất theo sáng chế, nhận thấy sự di chuyển của con vật tăng lên theo cách phụ thuộc liều.

Các con chuột được chia ngẫu nhiên vào các nhóm điều trị. Trong nghiên cứu đáp ứng liều, mỗi con chuột được đặt riêng rẽ vào một trong số các hộp xác định hoạt động vận động trong khoảng thời gian làm quen 60 phút. Sau đó các con chuột được cho dùng theo đường uống bằng cách sử dụng hợp chất thử nghiệm trong 20% tá được hydroxypropyl-beta-cyclodextrin và bằng cách sử dụng thể tích liều là 10 mL/kg. Sau khi dùng liều, các con chuột được đặt trở lại vào các hộp LMA và tổng số lần đi lại được ghi nhận cách nhau 10 phút đối với mỗi con chuột trong thời gian xác định 60 phút. Phân tích thống kê được tiến hành bằng cách sử dụng ANOVA một yếu tố, sau đó tiến hành phân tích kiểm định sau bằng cách sử dụng thử nghiệm so sánh Dunnett.

Các hợp chất của Ví dụ 1 và 8 được thử nghiệm về cơ bản như được mô tả ở trên và nhận thấy sự vận động cơ bản tăng theo cách phụ thuộc liều (các Bảng 7 và 8).

Bảng 7

Ví dụ 1 (liều, mg/kg, PO)	Hoạt động vận động cơ bản (Tổng số lần đi lại trong 60 phút) có nghĩa là (SEM, %SE), N=8/nhóm
0,0 (Tá dược - 20% hydroxypropyl- beta-cyclodextrin)	541 (98, 18%)
1,0	410 (113, 28%)
3,0	490 (67, 14%)
6,0	1517* (324, 21%)
10	2426*** (596, 25%)
30	3568**** (387, 11%)
Phân tích thống kê được tiến hành trên dữ liệu về tổng số lần đi lại sau khi chuyển đổi Log10. ANOVA một yếu tố: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$, (Thử nghiệm nhiều so sánh của Dunnett: so sánh với tá dược đối chứng trên dữ liệu được chuyển đổi log10)	

Bảng 8

Ví dụ 8 (liều, mg/kg, PO)	Hoạt động vận động cơ bản (Tổng số lần đi lại trong 60 phút) có nghĩa là (SEM, %SE), N=8/nhóm
0,0	614 (105, 17%)

Ví dụ 8 (liều, mg/kg, PO)	Hoạt động vận động cơ bản (Tổng số lần đi lại trong 60 phút) có nghĩa là (SEM, %SE), N=8/nhóm
(Tá được - 20% hydroxypropyl-beta-cyclodextrin)	
3,0	335 (59, 18%)
10	753 (159, 21%)
20	3629* (690, 19%)
30	3746** (463, 12%)
60	4080 *** (664, 16%)
Phân tích thống kê được tiến hành trên dữ liệu về tổng số lần đi lại sau khi chuyển đổi Log10. ANOVA một yếu tố: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, (Thử nghiệm nhiều so sánh của Dunnett: so sánh với tá được đối chứng trên dữ liệu được chuyển đổi log10)	

Dữ liệu về hoạt động vận động cơ bản đối với ví dụ 1 và 8 được thể hiện trong Bảng 7 và 8 minh họa rằng các hợp chất theo sáng chế, và cụ thể là Ví dụ 1 và 8, là hữu hiệu trong quá trình hoạt hóa vận động của các con vật mà đã được làm quen với môi trường. Tin rằng hoạt động này là kết quả của quá trình hoạt hóa trung tâm của các thụ thể D1 thông qua việc tăng tiềm lực dị lập thể (Xem ví dụ Svensson et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. (2017) 360:117-128). Dữ liệu được đưa ra trong các Bảng 7 và 8 đối với các ví dụ 1 và 8 minh học hiệu lực có lợi về mặt dược lý in vivo của các hợp chất theo sáng chế đối với việc tăng tiềm lực của các đáp ứng qua trung gian dopamin nội sinh. Dữ liệu được đưa ra trong Bảng 7 và 8 đối với các ví dụ 1 và 8, còn minh họa sinh khả dụng

đường uống có lợi về mặt dược lý của các hợp chất của các Ví dụ 1 và 8 và các hợp chất có công thức I.

Nồng độ trong huyết tương và trong não:

Hợp chất của Ví dụ 1 được cho chuột đực dùng liều qua đường uống với liều nằm trong khoảng từ 1 mg/kg đến 30 mg/kg trong điều kiện cho ăn, và nồng độ trong huyết tương và trong não được xác định là liều sau 1,5 giờ. Phân đoạn không gắn kết của hợp chất được xác định in vitro như được mô tả trên đây (Zamek-Gliszczynski MJ, Ruterbories KJ, Ajamie RT, Wickremsinhe ER, Pothuri L, Rao MV, Basavanakatti VN, Pinjari J, Ramanathan VK, Chaudhary AK (2011) Validation of 96-well equilibrium dialysis with non-radiolabeled drug trong definitive measurement of protein binding and application to clinical development of highly-bound drugs. J Pharm Sci 100: 2498-2507). Tỷ lệ (K_{pu}) của nồng độ không gắn kết trong não (C_u , trong não) với nồng độ không gắn kết trong huyết tương (C_u , trong huyết tương) được xác định như được mô tả trên đây (Raub TJ, Wishart GN, Kulanthaivel P, Staton BA, Ajamie RT, Sawada GA, Gelbert LM, Shannon HE, Sanchez-Martinez C, De Dios A (2015) Brain Exposure of Two Selective Dual CDK4 and CDK6 Inhibitors and the Antitumor Activity of CDK4 and CDK6 Inhibition in Combination with Temozolomide in an Intracranial Glioblastoma Xenograft. Drug Metab Dispos. 43:1360-71). Dữ liệu được thể hiện dưới đây đối với ví dụ 1 là giá trị trung bình thu được từ 3 con vật ở mỗi liều. “Con.” dùng để chỉ nồng độ.

Liều dùng mg/kg	Thời gian giờ	Nồng độ trong huyết tương		fu, trong huyết tương		Cu, trong huyết tương		Kpuu
		Nồng độ trong huyết tương nM	Nồng độ trong não nM	fu, trong huyết tương nM	fu, trong huyết tương nM	Cu, trong huyết tương nM	Cu, trong não nM	
1	1,5	6,74	BQL	0,027	0,025	0,182	BQL	NA
3	1,5	86,6	60	0,027	0,025	2,34	1,5	1,06
6	1,5	173	129	0,027	0,025	4,67	3,22	0,65
10	1,5	120	57,6	0,027	0,025	3,23	1,44	0,44
30	1,5	1660	794	0,027	0,025	44,9	19,9	0,65

BQL, giới hạn định lượng dưới đây 1 ng/mg mô.

Hợp chất của Ví dụ 8 được cho chuột đực dùng liều qua đường uống với lượng nằm trong khoảng từ 3 mg/kg đến 60 mg/kg trong điều kiện cho ăn, và nồng độ trong huyết tương và trong não được xác định liều sau 1 giờ. Phân đoạn không gắn kết của hợp chất được xác định in vitro như được mô tả trên đây (Zamek-Gliszczyński MJ, *et al.*, Validation of 96-well equilibrium dialysis with non-radiolabeled drug trong definitive measurement of protein binding và application to clinical development of highly-bound drugs., *J. Pharm. Sci.* (2011) 100: 2498-2507). Tỷ lệ (Kpuu) của nồng độ không gắn kết trong não (Cu, trong não) với nồng độ không gắn kết trong huyết tương (Cu, trong huyết tương) được xác định như được mô tả trên đây (Raub TJ, *et al.*, Brain Exposure of Two Selective Dual CDK4 and CDK6 Inhibitors and the Antitumor Activity of CDK4 and CDK6 Inhibition in Combination with Temozolomide in an Intracranial

Glioblastoma Xenograft. *Drug Metab. Dispos.* (2015) 43:1360-71). Dữ liệu được thể hiện dưới đây đối với ví dụ 8 là giá trị trung bình thu được từ 3 con vật ở mỗi liều.

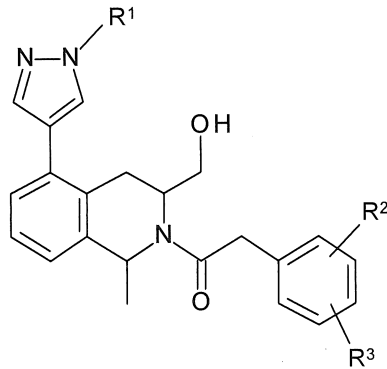
		Nồng độ						
		Nồng độ		Nồng độ		Cu, trong huyết tương		
Liều dùng	Thời gian	trong huyết tương	độ trong não	fu, trong huyết tương	fu,trong não	trong huyết tương	Cu, trong não	Kpuu
mg/k								
g	giờ	nM	nM			nM	nM	
3	1,5	87,4	66,3	0,031	0,01	2,71	0,66	0,24
10	1,5	901	267	0,031	0,01	27,9	2,67	0,10
20	1,5	2442	721	0,031	0,01	75,7	7,21	0,10
30	1,5	10321	2391	0,031	0,01	320	23,9	0,07
60	1,5	20077	5000	0,031	0,01	622	50	0,08

Các hợp chất theo sáng chế, chẳng hạn Ví dụ 1, có các đặc tính dược lý kết hợp có lợi, như khả năng tăng truyền tín hiệu của thụ thể D1 của người trong đáp ứng với dopamin, khả dụng đường uống in vivo cao, hiệu lực in vivo trong hoạt hóa vận động của động vật mà được làm quen với môi trường, và profin gây độc thích hợp trong thử nghiệm cận lâm sàng. Chẳng hạn hợp chất của Ví dụ 1 chứng minh khả năng tăng việc truyền tín hiệu của thụ thể D1 của người trong đáp ứng với dopamin ($16,4 \pm 3,18$ nM (n=10)), và hiệu lực in vivo đáng kể khi được dùng qua đường uống ở 6, 10, và 30 mg/kg PO, trong quá trình hoạt hóa vận động của chuột không có thụ thể D1 của người mà được làm quen với môi trường, cũng minh họa sinh khả dụng đường uống thích hợp của hợp chất này. Hơn nữa, hợp chất của Ví dụ 1 thường được dung nạp tốt khi được dùng in vivo cho chuột khỏe mạnh trong khoảng liều rộng, và nhận thấy không gây độc

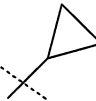
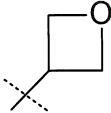
theo cách có lợi trong thử nghiệm in vivo này. Do đó, hợp chất của Ví dụ 1 chứng minh các đặc tính dược lý kết hợp có lợi hỗ trợ cho việc sử dụng làm tác nhân điều trị được dùng qua đường uống đối với khả năng tăng tiềm lực của thụ thể dopamin D1, và điều trị bệnh Parkinson, bệnh tâm thần phân liệt, ADHD, và/hoặc bệnh Alzheimer.

YÊU CẦU BẢO HỘ

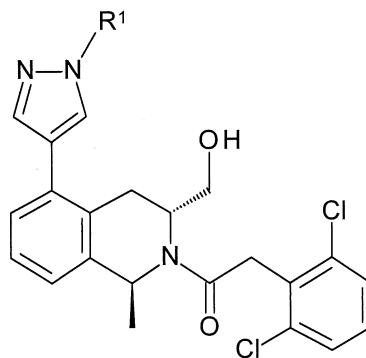
1. Hợp chất có công thức:



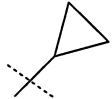
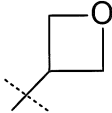
trong đó:

R¹ là -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, , hoặc  ;
 R² là -F hoặc -Cl; và
 R³ là -H, -F hoặc -Cl;
 hoặc muối dược dụng của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



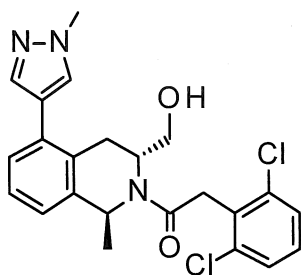
trong đó:

R^1 là -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, , hoặc  ;
hoặc muối được dùng của chúng.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm gồm:
- 2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-5-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on;
- 1-((1S,3R)-5-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-diclophenyl)etan-1-on;
- 2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on;
- 1-((1S,3R)-5-(1-(2-(11-oxidaneyl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2-clophenyl)etan-1-on;
- 2-(2-clo-6-flophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on;
- 2-(2-clophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on;
- 2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on;
- 2-(2-clo-6-flophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on;
- 2-(2,6-diflophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on;
- 2-(2-clo-5-flophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on;

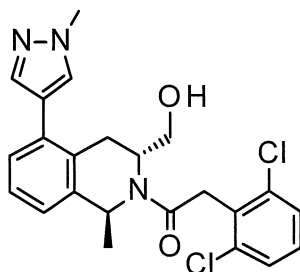
2-(2-clo-4-flophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on;
 2-(2-flophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on;
 2-(2,3-diflophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on; và
 2-(2,5-diflophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on;
 hoặc muối được dụng của chúng.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

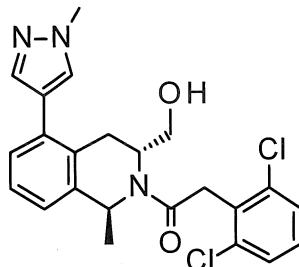


hoặc muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó hợp chất này là:

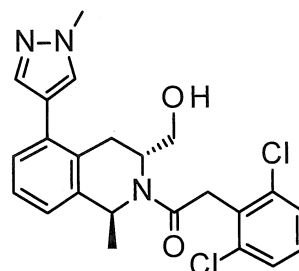


6. Hợp chất là 2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on hydrobromua monohydrat.
7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó hợp chất này là 2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on hydrobromua monohydrat dạng tinh thể.
8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó hợp chất này là 2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on hydrobromua monohydrat dạng tinh thể được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}\alpha$ có đỉnh nhiễu xạ ở góc nhiễu xạ 2-theta là 17,4 khi kết hợp với một hoặc nhiều đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm 27,0, 18,3, và 21,7; với dung sai đối với các góc nhiễu xạ là 0,2 độ.
9. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng của nó, và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.
10. Dược phẩm theo điểm 9 bao gồm:



hoặc muối được dụng của chúng, và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.

11. Dược phẩm theo điểm 10 bao gồm:



và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.

12. Dược phẩm theo điểm 9 bao gồm 2-(2,6-dichlorophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymethyl)-1-methyl-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on hydrobromua monohydrat, và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.