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

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

(11) **1-0044656**

(51)[7] **C07D 403/12**; A61P 35/00; C07B 59/00; C07D 209/48; C07D 403/06; A61K 31/4035; C07D 405/12; C07D 405/14; C07D 413/06; C07D 413/12; C07F 9/572

(13) **B**

(21) 1-2018-01824
(22) 29/09/2016
(86) PCT/GB2016/053042 29/09/2016
(87) WO/2017/055860 06/04/2017
(30) 1517217.4 29/09/2015 GB
(45) 25/04/2025 445
(43) 25/10/2018 367A

(71) 1. ASTEX THERAPEUTICS LIMITED (GB)
436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA, United Kingdom
2. CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED (GB)
Angel Building, 407 St. John Street, London Greater London EC1V 4AD, United Kingdom

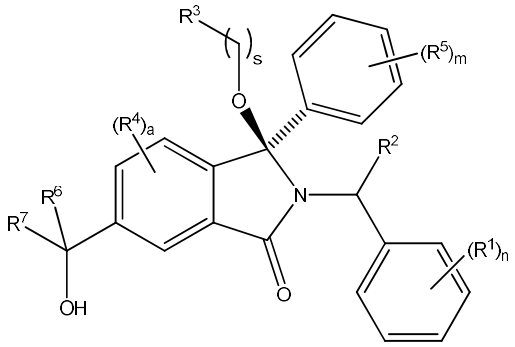
(72) CHESSARI, Gianni (GB); HOWARD, Steven (GB); BUCK, Ildiko Maria (GB); CONS, Benjamin David (GB); JOHNSON, Christopher Norbert (GB); HOLVEY, Rhian Sara (GB); REES, David Charles (GB); ST. DENIS, Jeffrey David (GB); TAMANINI, Emiliano (GB); GOLDING, Bernard Thomas (GB); HARDCASTLE, Ian Robert (GB); CANO, Celine Florence (GB); MILLER, Duncan Charles (GB); CULLY, Sarah (GB); NOBLE, Martin Edward Mäntylä (GB); GRIFFIN, Roger John (đã mất) (GB); OSBORNE, James Daniel (GB); PEACH, Joanne (GB); LEWIS, Arwel (GB); HIRST, Kim Louise (GB); WHITTAKER, Benjamin Paul (GB); WATSON, David Wyn (GB); MITCHELL, Dale Robert (GB).

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyến (INVENCO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT ISOINDOLINON ỨC CHẾ SỰ TƯƠNG TÁC MDM2-P53 CÓ HOẠT TÍNH KHÁNG UNG THƯ, DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ NÓ

(21) 1-2018-01824

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các nhóm thế khác nhau là như được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), quy trình điều chế hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất isoindolin-1-on, dược phẩm chứa hợp chất này và sử dụng hợp chất này trong việc điều trị bệnh, ví dụ, bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Gen của protein 53 liên quan đến sự biến nạp (transformation-related protein 53: TP53) mã hóa protein 53 KDa – p53. Protein p53 của gen ức chế khối u phản ứng với các stress trong tế bào, như sự giảm oxy huyết, sự tổn thương ADN và sự hoạt hóa gây ung thư, qua nhiều cải biến sau dịch mã bao gồm sự phosphoryl hóa, axetyl hóa và metyl hóa, và có tác dụng làm nút truyền tín hiệu trong các con đường khác nhau để được hoạt hóa. p53 có vai trò bổ sung trong các quá trình sinh lý khác, bao gồm sự tự tiêu, sự dính bám tế bào, sự chuyển hóa tế bào, khả năng sinh sản, và sự lão hóa và phát triển của tế bào gốc. Sự phosphoryl hóa p53, do sự hoạt hóa các kinaza bao gồm ATM, CHK1 và 2, và DNA-PK, tạo ra dạng có hoạt tính phiên mã và ổn định của protein, do đó tạo ra loạt các sản phẩm gen. Các đáp ứng với sự hoạt hóa p53 bao gồm sự chết tế bào theo chương trình, sự sống, sự ngừng chu trình tế bào, sự sửa chữa ADN, sự tạo mạch, sự xâm lấn và tự điều chỉnh. Sự kết hợp đặc hiệu của các đáp ứng này, kết hợp với nền di truyền của tế bào, gây ra hiệu ứng tế bào quan sát được nghĩa là sự chết tế bào theo chương trình, sự ngừng chu trình tế bào hoặc sự lão hóa. Đối với các tế bào khối u, con đường gây chết tế bào chương trình có thể được ưu tiên do sự mất các protein của gen ức chế khối u và sự kiểm soát điểm kiểm soát của chu trình tế bào liên quan, kết hợp với stress gây ung thư.

Trong các điều kiện stress như sự giảm oxy huyết và sự tổn thương ADN, đã biết rằng nồng độ protein p53 trong tế bào tăng lên. p53 đã được biết là có tác dụng khơi mào sự phiên mã của nhiều gen, các gen này kiểm soát sự phát triển nhờ chu trình tế bào, khơi mào sự sửa chữa ADN và sự chết tế bào theo chương trình. Điều này tạo ra cơ chế cho vai trò của gen ức chế khối u p53 được chứng minh bằng cách

nghiên cứu di truyền.

Hoạt tính của p53 được điều hòa âm tính và chặt chẽ bằng sự tương tác gắn kết với protein MDM2, chính sự phiên mã của nó được điều hòa trực tiếp bằng p53. p53 bị bất hoạt khi vùng chuyển hoạt hóa của nó được gắn kết bởi protein MDM2. Khi bị bất hoạt, các chức năng của p53 bị ức chế và phức hợp p53-MDM2 trở thành đích của quá trình ubiquitin hóa.

Ở các tế bào bình thường, sự cân bằng giữa p53 có hoạt tính và p54 gắn kết với MDM2 không có hoạt tính được duy trì trong vòng liên hệ ngược âm tính tự điều chỉnh. Điều này có nghĩa là p53 có thể hoạt hóa sự biểu hiện MDM2, điều này lại dẫn đến sự ức chế p53.

Đã phát hiện được rằng sự bất hoạt p53 do sự đột biến là phổ biến ở khoảng một nửa trong tổng số các ca bệnh ung thư đơn phát ở người trưởng thành. Ngoài ra, trong khoảng 10% khối u, sự khuếch đại gen và sự biểu hiện quá mức MDM2 dẫn đến sự mất p53 chức năng, nhờ đó cho phép sự biến nạp ác tính và sự phát triển khối u không kiểm soát được.

Sự bất hoạt p53 bằng loạt cơ chế sự kiện gây bệnh thường xuyên trong quá trình phát triển và tiến triển của bệnh ung thư. Các cơ chế này bao gồm sự bất hoạt bằng cách đột biến, hướng đích bằng virut gây ung thư và, với tỷ lệ đáng kể trường hợp, sự khuếch đại và/hoặc mức độ phiên mã của gen MDM2 tăng lên dẫn đến sự biểu hiện quá mức hoặc sự hoạt hóa protein MDM2 tăng lên. Đã quan sát được sự khuếch đại gen của MDM2 làm tăng sự biểu hiện quá mức của protein MDM2 trong các mẫu khối u được lấy từ bệnh ung thư đơn phát thông thường. Nói chung, khoảng 10% khối u có sự khuếch đại MDM2, với tỷ lệ cao nhất phát hiện được trong caxinom tế bào gan (44%), phổi (15%), sacom và sacom xương (28%), và bệnh Hodgkin (67%) (Danovi et al., Mol. Cell. Biol. 2004, 24, 5835-5843, Toledo et al., Nat Rev Cancer 2006, 6, 909-923, Gembarska et al., Nat Med 2012, 18, 1239-1247). Thông thường, sự hoạt hóa phiên mã của MDM2 bằng p53 được hoạt hóa làm tăng các mức protein MDM2, điều này tạo ra vòng liên hệ ngược âm tính. Bản chất cơ bản của sự điều hòa p53 bằng MDM2 và MDMX được chứng minh bằng mô hình chuột loại bỏ gen. Chuột loại gen MDM2-/- là các trường hợp gây chết phôi ở thời điểm cấy. Tỷ lệ gây chết được giảm đi khi loại bỏ gen kép Mdm2 và Trp53. MDM2 ức chế hoạt tính của

p53 trực tiếp bằng cách gắn kết với và bịt kín vùng chuyển hoạt hóa p53, và bằng cách kích thích sự phá hủy proteosom của phức hợp, nhờ hoạt tính E3-ubiquitin ligaza của nó. Ngoài ra, MDM2 là đích phiên mã của p53, và vì thế hai protein này được liên kết trong vòng liên hệ ngược tự điều chỉnh để đảm bảo rằng sự hoạt hóa p53 là tạm thời.

Sự cảm ứng protein p14ARF, sản phẩm khung đọc xen kẽ (alternate reading frame: ARF) của locus p16INK4a, cũng là cơ chế điều hòa âm tính sự tương tác p53-MDM2. p14ARF tương tác trực tiếp với MDM2 và dẫn đến sự điều hòa tăng đáp ứng phiên mã p53. Sự mất p14ARF bởi đột biến đồng hợp tử trong gen CDKN2A (INK4A) sẽ dẫn đến các mức MDM2 tăng lên và, do đó, dẫn đến sự mất chức năng của p53 và sự kiểm soát chu trình tế bào.

Mặc dù MDMX có sự tương đồng lớn về cấu trúc và trình tự axit amin với MDM2, không protein nào có thể thay thế cho sự mất protein còn lại; chuột không có gen MDMX chết trong tử cung, trong khi sự loại bỏ gen MDM2 gây chết trong quá trình phát triển phôi giai đoạn sớm, tuy nhiên, cả hai trường hợp có thể được khắc phục bằng cách loại bỏ gen p53, điều này chứng tỏ sự phụ thuộc của tỷ lệ gây chết vào gen p53. MDMX cũng gắn kết với p53 và ức chế sự phiên mã phụ thuộc p53, nhưng không giống như MDM2, nó không được hoạt hóa phiên mã bằng p53 và do đó không tạo ra vòng tự điều chỉnh tương tự. Ngoài ra, MDMX không có hoạt tính E3 ubiquitin ligaza và cũng không có tín hiệu khu trú nhân, tuy nhiên, gen này được cho là góp phần vào sự thoái biến p53 bằng cách tạo ra các dị đime với MDM2 và góp phần vào sự ổn định MDM2.

Lý do điều trị để ức chế MDM2-p53 là ở chỗ chất ức chế mạnh sự tương tác protein-protein sẽ giải phóng p53 khỏi sự kiểm soát ức chế MDM2, và hoạt hóa sự chết tế bào qua trung gian p53 trong khối u. Trong các khối u, tính chọn lọc được cho là do tín hiệu hoạt hóa gây ung thư hoặc sự tổn thương ADN từ trước nhạy cảm với p53 đã được phong bế trước đó nhờ tác dụng của MDM2 ở mức bình thường hoặc được biểu hiện quá mức. Ở các tế bào bình thường, sự hoạt hóa p53 được cho là dẫn đến sự hoạt hóa các con đường không gây chết tế bào theo chương trình và nếu có đáp ứng với việc ức chế sự phát triển bảo vệ. Ngoài ra, do cơ chế tác dụng không có độc tính di truyền của chất ức chế MDM2-p53, chúng thích hợp để điều trị bệnh ung thư, cụ thể là ở nhóm bệnh nhân là trẻ em.

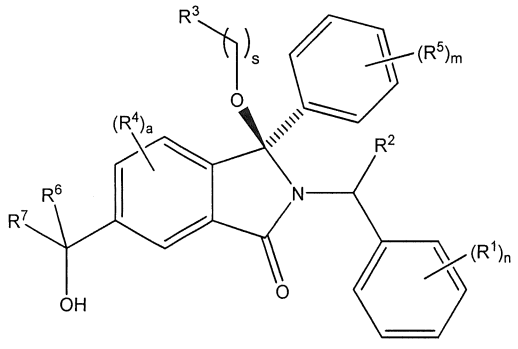
Khoảng 50% tế bào nuôi dưỡng bệnh ung thư trong đó *TP53*, gen mã hóa của p53, được đột biến dẫn đến sự mất chức năng của gen ức chế khối u của protein và đôi khi ngay cả trong các phiên bản protein p53 cũng có chức năng gây ung thư mới.

Các bệnh ung thư trong đó có mức độ khuếch đại MDM2 cao bao gồm sacom mỡ (88%), sacom mô mềm (20%), sacom xương (16%), bệnh ung thư thực quản (13%), và một số bệnh ác tính ở trẻ em bao gồm bệnh ác tính tế bào B.

Sáng chế mô tả loạt hợp chất mới có tác dụng ức chế chọn lọc sự tương tác MDM2-p53 và có hoạt tính trị bệnh ung thư.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ hydroxy, halogen, nitro, nitril, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, $-O_{0,1}-(CR^xR^y)_v-CO_2H$, $-(CR^xR^y)_v-CO_2C_{1-4}$alkyl, $-(CR^xR^y)_v-CON(C_{1-4}alkyl)_2$, $-P(=O)(R^x)_2$, $-S(O)_d-R^x$, $-S(O)_d$-nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng và $-S(O)_d-N(R^8)_2$;

R^2 được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6}alkenyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^xR^y)_u-CO_2H$, $-(CR^xR^y)_u-CO_2C_{1-4}$alkyl, và $-(CR^xR^y)_u-CONR^xR^y$;

s được chọn từ 0 và 1;

R^3 là hydro hoặc $-(A)_t-(CR^xR^y)_q-X$;

t được chọn từ 0 và 1;

q được chọn từ 0, 1 và 2;

trong đó khi R^3 là $-(A)_t-(CR^xR^y)_q-X$ thì (i) ít nhất một trong số s, t và q khác 0

và (ii) khi t bằng 0 thì s bằng 1 và q khác 0;

A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl hoặc nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng;

X được chọn từ hydro, halogen, -CN, $-OR^9$, $-(CH_2)_v-CO_2H$, $-(CH_2)_v-CO_2C_{1-4}$alkyl, $-S(O)_d-R^x$, $-C(=O)-C_{1-4}$alkyl, $-S(O)_d-N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, $-NR^xR^y$, $-NHSO_2R^x$, $-NR^xCOR^y$, và $-C(=O)NR^xR^y$;

R^4 và R^5 độc lập được chọn từ halogen, nitril, C_{1-4} alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy và haloC_{1-4}alkoxy;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, -COOC_{1-6}alkyl, $-(CH_2)_j-O-C_{1-6}$alkyl, $-(CH_2)_j-O-$(hydroxyC_{1-6}alkyl), $-C_{1-6}$alkyl-NR^xR^y, $-(CR^xR^y)_p-CONR^xR^y$, $-(CR^xR^y)_p-NR^xCOR^y$, $-(CR^xR^y)_p-O-CH_2-CONR^xR^y$, nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, $-CH_2-$nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, $-CH_2-O-$nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, $-CH_2-NH-$nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, $-CH_2-N(C_{1-6}$alkyl)-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -C(=O)NH-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, C_{3-8}xycloalkyl, $-CH_2-C_{3-8}$xycloalkyl, $-CH_2-O-C_{3-8}$xycloalkyl, và C_{3-8}xycloalkenyl, trong đó nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkenyl hoặc nhóm dị vòng có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z, và trong đó trong mỗi trường hợp, nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng;

hoặc nhóm R^6 và R^7, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành nhóm C_{3-6}xycloalkyl hoặc nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng, và trong đó nhóm C_{3-6}xycloalkyl và nhóm heteroxyclyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z;

R^8 và R^9 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, $-(CH_2)_k-O-C_{1-6}$alkyl, $-(CH_2)_k-O-$(hydroxyC_{1-6}alkyl), hydroxyC_{1-6}alkoxy, $-(CH_2)_k-CO_2C_{1-6}$alkyl, $-(CH_2)_k-CO_2H$, $-C_{1-6}$ alkyl-$N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, $-(CH_2)_j-C_{3-8}$xycloalkyl và $-(CH_2)_j-C_{3-8}$xycloalkenyl;

R^x và R^y độc lập được chọn từ hydro, halogen, nitro, nitril, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, $-(CH_2)_k$-O-C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, -COOC_{1-6}alkyl, $-N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, $-C_{1-6}$alkyl-$N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, $-(CH_2)_k$-$C(=O)N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, C_{3-8}xycloalkyl và C_{3-8}xycloalkenyl;

hoặc nhóm R^x và R^y, cùng với nguyên tử cacbon hoặc nitơ mà chúng gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành nhóm C_{3-6}xycloalkyl hoặc nhóm heteroxyclyl no có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, nhóm này có thể tùy ý được ngưng tụ với nhóm heteroxyclyl thơm có từ 3 đến 5 cạnh trong vòng;

hoặc khi trên nguyên tử cacbon, các nhóm R^x và R^y có thể kết hợp để tạo thành nhóm $=CH_2$;

R^z độc lập được chọn từ halogen, nitro, nitril, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, =O, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, $-(CH_2)_k$-O-C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, -C(=O)C_{1-6}alkyl, -C(=O)C_{1-6}alkyl-OH, -C(=O)C_{1-6}alkyl-$N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, $-C(=O)N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, $-(CH_2)_r$-CO_2C_{1-6}alkyl, $-(CH_2)_r$-CO_2H, $-N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, $-C_{1-6}$alkyl-$N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng -C(=O)C_{1-4}alkyl, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng -C(=O)OC_{1-4}alkyl, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng $-C(=O)N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, nhóm -C(=O)heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, C_{3-8}xycloalkyl và C_{3-8}xycloalkenyl, trong đó nếu R^7 là pyridin thì R^z không là nhóm $-NH_2$;

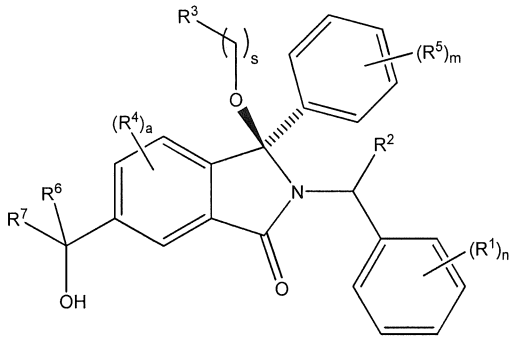
a, j, d, e, n, r và p độc lập được chọn từ 0, 1 và 2;

k và m độc lập được chọn từ 1 và 2;

u được chọn từ 0, 1, 2 và 3; và

v và w độc lập được chọn từ 0 và 1.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ hydroxy, halogen, nitro, nitril, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, $-(CR^xR^y)_v-CO_2H$, $-(CR^xR^y)_v-CO_2C_{1-4}$alkyl, $-(CR^xR^y)_v-CON(C_{1-4}alkyl)_2$, $-P(=O)(R^x)_2$, $-S(O)_d-R^x$, $-S(O)_d$-nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng và $-S(O)_d-N(R^8)_2$;

R^2 được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6}alkenyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^xR^y)_u-CO_2H$, $-(CR^xR^y)_u-CO_2C_{1-4}$alkyl, và $-(CR^xR^y)_u-CONR^xR^y$;

s được chọn từ 0 và 1;

R^3 là hydro hoặc $-(A)_t-(CR^xR^y)_q-X$;

t được chọn từ 0 và 1;

q được chọn từ 0, 1 và 2;

trong đó khi R^3 là $-(A)_t-(CR^xR^y)_q-X$ thì (i) ít nhất một trong số s, t và q khác 0 và (ii) khi t bằng 0 thì s bằng 1 và q khác 0;

A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl hoặc nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng;

X được chọn từ hydro, halogen, -CN, $-OR^9$, $-(CH_2)_v-CO_2H$, $-(CH_2)_v-CO_2C_{1-4}$alkyl, $-S(O)_d-R^x$, $-C(=O)-C_{1-4}$alkyl, $-S(O)_d-N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, $-NR^xR^y$, $-NHSO_2R^x$, $-NR^xCOR^y$, và $-C(=O)NR^xR^y$;

R^4 và R^5 độc lập được chọn từ halogen, nitril, C_{1-4} alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy và haloC_{1-4}alkoxy;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, $-COOC_{1-6}$alkyl, $-(CH_2)_j-O-C_{1-6}$alkyl, $-(CH_2)_j-O-$(hydroxyC_{1-6}alkyl), $-C_{1-6}$alkyl-NR^xR^y, $-(CR^xR^y)_p-CONR^xR^y$, $-(CR^xR^y)_p-NR^xCOR^y$,

$-(CR^xR^y)_p-O-CH_2-CONR^xR^y$, nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, $-CH_2-$nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, $-CH_2-O-$nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, $-CH_2-NH-$nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, $-CH_2-N(C_{1-6}alkyl)-$nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, $-C(=O)NH-$nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, C_{3-8}xycloalkyl, $-CH_2-C_{3-8}$xycloalkyl, $-CH_2-O-C_{3-8}$xycloalkyl, và C_{3-8}xycloalkenyl, trong đó nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkenyl hoặc nhóm dị vòng nêu trên có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z, và trong đó trong mỗi trường hợp, nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng;

hoặc các nhóm R^6 và R^7, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể kết hợp lại với nhau để tạo thành C_{3-6}xycloalkyl hoặc nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng, và trong đó nhóm C_{3-6}xycloalkyl và nhóm heteroxyclyl nêu trên có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z;

R^8 và R^9 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, $-(CH_2)_k-O-C_{1-6}$alkyl, $-(CH_2)_k-O-$(hydroxyC_{1-6}alkyl), hydroxyC_{1-6}alkoxy, $-(CH_2)_k-CO_2C_{1-6}$alkyl, $-(CH_2)_k-CO_2H$, $-C_{1-6}$ alkyl-$N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, $-(CH_2)_j-C_{3-8}$xycloalkyl và $-(CH_2)_j-C_{3-8}$xycloalkenyl;

R^x và R^y độc lập được chọn từ hydro, halogen, nitro, nitril, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, $-(CH_2)_k-O-C_{1-6}$alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, $-COOC_{1-6}$alkyl, $-N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, $-C_{1-6}$alkyl-$N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, $-(CH_2)_k-C(=O)N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, C_{3-8}xycloalkyl và C_{3-8}xycloalkenyl;

hoặc các nhóm R^x và R^y, cùng với nguyên tử cacbon hoặc nitơ mà chúng gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành nhóm C_{3-6}xycloalkyl hoặc nhóm heteroxyclyl no có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, nhóm này có thể tùy ý được ngưng tụ với nhóm heteroxyclyl thơm có từ 3 đến 5 cạnh trong vòng;

hoặc khi trên nguyên tử cacbon, các nhóm R^x và R^y có thể kết hợp cùng nhau để tạo thành nhóm $=CH_2$;

R^z độc lập được chọn từ halogen, nitro, nitril, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, =O, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, $-(CH_2)_k-O-C_{1-}$

$_{6}$alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, -C(=O)C_{1-6}alkyl, -C(=O)C_{1-6}alkyl-OH, -C(=O)C_{1-6}alkyl-N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$, -C(=O)N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$, -$(CH_2)_r$-CO_2C_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_r$-CO_2H, -N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$, -C_{1-6}alkyl-N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng -C(=O)C_{1-4}alkyl, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng -C(=O)OC_{1-4}alkyl, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng -C(=O)N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$, nhóm -C(=O)heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, C_{3-8}xycloalkyl và C_{3-8}xycloalkenyl, trong đó nếu nhóm R^7 là pyridin thì R^z không là nhóm -NH_2;

a, j, d, e, n, r và p độc lập được chọn từ 0, 1 và 2;

k và m độc lập được chọn từ 1 và 2;

u được chọn từ 0, 1, 2 và 3; và

v và w độc lập được chọn từ 0 và 1.

Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong việc phòng hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh như được mô tả ở đây, phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh như được mô tả ở đây bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng hợp chất có công thức (I), dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I).

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ theo cách khác, sự viện dẫn đến công thức (I) trong trong tất cả các phần của tài liệu này (bao gồm cả việc sử dụng, phương pháp và các khía cạnh khác của sáng chế) bao gồm cả sự viện dẫn đến tất cả các công thức phụ, phân nhóm, phương án và ví dụ khác như được xác định ở đây.

Thuật ngữ "hiệu lực" là tiêu chuẩn để đánh giá hoạt tính của dược chất được tính theo lượng cần thiết để tạo ra tác dụng với cường độ cho trước. Dược chất có hiệu lực cao tạo ra đáp ứng lớn hơn với nồng độ thấp. Hiệu lực tỷ lệ với ái lực và hiệu quả. Ái lực là khả năng gắn kết của dược chất với thụ thể. Hiệu quả thể hiện mối liên quan giữa việc sử dụng thụ thể và khả năng khơi mào sự đáp ứng ở cấp độ phân tử, tế bào, mô hoặc toàn thân.

Thuật ngữ "chất đối kháng" để chỉ loại phối tử của thụ thể hoặc dược chất ngăn chặn hoặc làm giảm các đáp ứng sinh học qua trung gian chất chủ vận. Các chất đối kháng có ái lực nhưng không có hiệu quả chủ vận đối với các thụ thể có cùng nguồn gốc của chúng, và sự gắn kết sẽ phá vỡ sự tương tác và ức chế chức năng của phối tử bất kỳ (ví dụ, các phối tử hoặc cơ chất nội sinh, chất chủ vận hoặc chất chủ vận ngược) ở các thụ thể. Sự đối kháng có thể tăng lên trực tiếp hoặc gián tiếp, và có thể được trung gian bởi cơ chế bất kỳ và ở mức độ sinh lý bất kỳ. Do đó, sự đối kháng của các phối tử có thể tự biểu hiện theo cách khác nhau về mặt chức năng trong các trường hợp khác nhau. Các chất đối kháng làm trung gian cho hiệu quả của chúng bằng cách gắn kết với vị trí có hoạt tính hoặc với vị trí biến cấu trên thụ thể, hoặc chúng có thể tương tác ở vị trí gắn kết đặc biệt thường không liên quan đến sự điều hòa sinh học của hoạt tính của thụ thể. Hoạt tính của chất đối kháng có thể có tính thuận nghịch hoặc không thuận nghịch tùy theo độ bền của phức hợp chất đối kháng–thụ thể, điều này lại phụ thuộc vào bản chất của liên kết giữa chất đối kháng và thụ thể.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "qua trung gian", như được sử dụng, ví dụ, kết hợp với MDM2/p53 như được mô tả ở đây (và được áp dụng, ví dụ, cho các quá trình sinh lý, bệnh, tình trạng, tình trạng bệnh, liệu pháp, việc điều trị hoặc can thiệp khác nhau) được dự định là hoạt động có giới hạn sao các quá trình, bệnh, tình trạng, tình trạng bệnh, việc điều trị hoặc can thiệp khác nhau mà thuật ngữ này được áp dụng là các quá trình, bệnh, tình trạng, tình trạng bệnh, việc điều trị hoặc can thiệp trong đó protein đóng vai trò sinh học. Trong các trường hợp mà thuật ngữ này được áp dụng cho bệnh, tình trạng, tình trạng bệnh, vai trò sinh học mà protein này đóng vai có thể là trực tiếp hoặc gián tiếp và có thể là cần thiết và/hoặc đủ để biểu hiện các triệu chứng của bệnh, tình trạng, tình trạng bệnh này (hoặc bệnh nguyên học hoặc sự tiến triển của nó). Do đó, chức năng của protein (và cụ thể là mức độ chức năng bất thường, ví dụ, sự biểu hiện quá mức hoặc dưới mức) không nhất thiết là nguyên nhân gần nhất của bệnh, tình trạng, tình trạng bệnh này: đúng hơn là dự định rằng các bệnh, tình trạng, tình trạng bệnh qua trung gian bao gồm các bệnh, tình trạng, tình trạng bệnh có bệnh nguyên học nhiều yếu tố và sự triển triển phức tạp trong đó protein nghi ngờ chỉ liên quan một phần. Trong các trường hợp mà thuật ngữ được áp dụng cho việc điều trị, phòng bệnh hoặc can thiệp, vai trò mà protein này đóng vai có

thể là trực tiếp hoặc gián tiếp và có thể là cần thiết và/hoặc đủ để thực hiện việc điều trị, phòng bệnh hoặc kết quả của sự can thiệp. Do đó, bệnh hoặc tình trạng bệnh được trung gian bởi protein bao gồm sự phát triển của tính đề kháng với dược chất hoặc việc điều trị bệnh ung thư cụ thể bất kỳ.

Thuật ngữ "điều trị", khi được sử dụng trong bản mô tả này, trong ngữ cảnh điều trị bệnh nghĩa là tình trạng, rối loạn hoặc bệnh, thường liên quan đến việc điều trị và liệu pháp, bất kể là cho người hay động vật (ví dụ, trong các ứng dụng thú y), trong đó đạt được một số hiệu quả điều trị mong muốn, ví dụ, ức chế sự tiến triển của bệnh, và bao gồm cả sự làm giảm mức độ tiến triển, làm ngừng mức độ tiến triển, cải thiện tình trạng bệnh, làm giảm hoặc làm dịu bớt ít nhất một triệu chứng có liên quan hoặc do bệnh cần điều trị gây ra và chữa bệnh này. Ví dụ, việc điều trị có thể là làm giảm một hoặc vài triệu chứng của rối loạn hoặc chữa khỏi hoàn toàn rối loạn.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “phòng bệnh” (nghĩa là việc sử dụng hợp chất làm phương pháp phòng bệnh), trong ngữ cảnh điều trị bệnh nghĩa là tình trạng, rối loạn hoặc bệnh, thường liên quan đến việc phòng bệnh hoặc can thiệp, bất kể là cho người hay động vật (ví dụ, trong các ứng dụng thú y), trong đó đạt được một số hiệu quả phòng bệnh mong muốn, ví dụ, trong việc ngăn ngừa sự xuất hiện của bệnh hoặc bảo vệ khỏi bệnh. Việc phòng bệnh bao gồm việc ức chế hoàn toàn và toàn bộ tất cả các triệu chứng của rối loạn trong một khoảng thời gian không giới hạn, chỉ là làm chậm sự khởi phát của một hoặc vài triệu chứng của bệnh, hoặc làm cho bệnh ít có khả năng xuất hiện.

Sự viện dẫn đến việc phòng bệnh hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh như bệnh ung thư bao gồm cả việc làm thuyên giảm hoặc giảm bớt tỷ lệ mắc, ví dụ, bệnh ung thư trong phạm vi của nó.

Hỗn hợp theo sáng chế có thể tạo ra hiệu quả điều trị hữu hiệu so với hiệu quả điều trị của các hợp chất/tác nhân riêng rẽ khi được sử dụng riêng biệt.

Thuật ngữ ‘hữu hiệu’ bao gồm các hiệu quả có lợi như tác dụng cộng tính, tác dụng hiệp đồng, tác dụng phụ giảm, độc tính giảm, thời gian để bệnh tiến triển tăng lên, thời gian sống tăng lên, sự mẫn cảm hoặc phục hồi mẫn cảm của một chất với chất khác, hoặc mức độ đáp ứng được cải thiện. Có lợi nếu hiệu quả hữu hiệu có thể cho phép liều dùng của mỗi thành phần hoặc một trong các thành phần cần được sử

dụng cho bệnh nhân giảm đi, nhờ đó làm giảm độc tính của liệu pháp hóa trị, trong khi vẫn tạo ra và/hoặc duy trì cùng hiệu quả điều trị. Tác dụng "hiệp đồng" trong ngữ cảnh này để chỉ hiệu quả điều trị được tạo ra bởi hỗn hợp là lớn hơn tổng các hiệu quả điều trị của các chất trong hỗn hợp này khi được thể hiện riêng rẽ. Hiệu quả "cộng tính" trong ngữ cảnh này để chỉ hiệu quả điều trị được tạo ra bởi hỗn hợp là lớn hơn hiệu quả điều trị của chất bất kỳ trong hỗn hợp này khi được thể hiện riêng rẽ. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "mức độ đáp ứng" để chỉ, trong trường hợp khối u dạng rắn, mức độ giảm kích thước khối u ở thời điểm cho trước, ví dụ, 12 tuần. Do đó, ví dụ, mức độ đáp ứng 50% nghĩa là sự giảm kích thước khối u 50%. Sự viện dẫn ở đây đến "đáp ứng lâm sàng" để chỉ mức độ đáp ứng bằng 50% hoặc lớn hơn. Thuật ngữ "đáp ứng một phần" được định nghĩa ở đây là mức độ đáp ứng nhỏ hơn 50%.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "hỗn hợp", khi được áp dụng cho hai hoặc nhiều hợp chất và/hoặc tác nhân, nhằm xác định vật liệu trong đó hai hoặc nhiều tác nhân được kết hợp. Các thuật ngữ "được kết hợp" và "sự kết hợp" trong ngữ cảnh này cần được hiểu sao cho phù hợp.

Sự kết hợp của hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân trong hỗn hợp có thể là sự kết hợp vật lý hoặc không phải sự kết hợp vật lý. Ví dụ về các hợp chất/tác nhân được kết hợp có liên quan về mặt vật lý bao gồm:

- chế phẩm (ví dụ, sản phẩm dạng đơn vị) chứa hai hoặc nhiều hợp chất/chất trong hỗn hợp (ví dụ, trong cùng liều đơn vị);
- chế phẩm chứa chất trong đó hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân được liên kết hóa học/hóa lý (ví dụ, bằng cách liên kết ngang, kết tụ phân tử hoặc liên kết với gốc dẫn thuốc thông thường);
- chế phẩm chứa chất trong đó hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân được đóng gói đồng thời về mặt hóa học/hóa lý (ví dụ, được lắng phủ trên hoặc trong nang lipit, các hạt (ví dụ, vi hạt hoặc hạt nano) hoặc các giọt nhũ tương nhỏ);
- kit dược phẩm, gói dược phẩm hoặc gói dùng cho bệnh nhân trong đó hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân được đóng gói đồng thời hoặc có mặt đồng thời (ví dụ, dưới dạng một phần của dãy liều đơn vị);

Ví dụ về các hợp chất/tác nhân được kết hợp không liên quan về mặt vật lý bao

gồm:

- nguyên liệu (ví dụ, sản phẩm không ở dạng đơn vị) chứa ít nhất một trong hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân cùng với các hướng dẫn về sự liên quan ngay lúc sử dụng của ít nhất một hợp chất để tạo ra sự liên quan vật lý của hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân này;
- nguyên liệu (ví dụ, không ở dạng đơn vị) chứa ít nhất một trong hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân cùng với các hướng dẫn về liệu pháp kết hợp với hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân này;
- nguyên liệu chứa ít nhất một trong hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân cùng với các hướng dẫn sử dụng cho nhóm bệnh nhân trong đó (các) hợp chất/tác nhân còn lại của hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân này đã (hoặc đang) được sử dụng;
- nguyên liệu chứa ít nhất một trong hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân với lượng hoặc ở dạng đã được làm thích ứng đặc biệt để sử dụng kết hợp với (các) hợp chất/tác nhân còn lại trong hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân này.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "liệu pháp kết hợp" nhằm xác định xác liệu pháp bao gồm việc sử dụng kết hợp hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân (như được xác định trên đây). Do đó, sự viện dẫn đến "liệu pháp kết hợp", "sự kết hợp" và sử dụng hợp chất/tác nhân "theo cách kết hợp" trong đơn sáng chế này có thể để chỉ hợp chất/tác nhân được sử dụng như là một phần của chính toàn bộ phác đồ điều trị này. Do đó, liều lượng của mỗi hợp chất/tác nhân trong hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân này có thể khác nhau: mỗi hợp chất/tác nhân này có thể được sử dụng đồng thời hoặc ở các thời điểm khác nhau. Do đó, cần hiểu rằng các hợp chất/tác nhân của hỗn hợp này có thể được sử dụng lần lượt (ví dụ, trước hoặc sau) hoặc đồng thời, hoặc trong cùng sản phẩm dược (nghĩa là cùng nhau), hoặc trong các sản phẩm dược khác nhau (nghĩa là riêng biệt). Việc sử dụng đồng thời trong cùng một sản phẩm là ở dạng sản phẩm đơn vị trong khi việc sử dụng đồng thời trong các dạng dược phẩm khác nhau không là dạng đơn vị. Liều lượng của mỗi hợp chất/tác nhân trong hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân trong liệu pháp kết hợp cũng có thể khác nhau về đường sử dụng.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "kit dược phẩm" để chỉ dãy gồm một hoặc nhiều liều đơn vị của dược phẩm cùng với phương tiện định liều (ví dụ,

dụng cụ định lượng) và/hoặc phương tiện phân phối (ví dụ, ống hít hoặc bơm tiêm), tùy ý tất cả được chứa trong bao gói ngoài thông thường. Trong kit dược phẩm chứa hỗn hợp của hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân, các hợp chất/tác nhân riêng lẻ có thể ở dạng chế phẩm đơn vị hoặc không phải dạng chế phẩm đơn vị. (Các) liều dùng đơn vị có thể được chứa trong bao bì vỉ. Kit dược phẩm có thể còn tùy ý chứa các hướng dẫn sử dụng.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "gói dược phẩm" để chỉ dãy gồm một hoặc nhiều liều đơn vị của dược phẩm, tùy ý được chứa trong bao gói ngoài thông thường. Trong gói dược phẩm chứa hỗn hợp của hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân, các hợp chất/tác nhân riêng biệt có thể ở dạng chế phẩm đơn vị hoặc không phải ở dạng chế phẩm đơn vị. (Các) liều đơn vị có thể được chứa trong bao bì vỉ. Gói dược phẩm có thể còn tùy ý chứa các hướng dẫn sử dụng.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ 'tùy ý được thế' để chỉ nhóm có thể không được thế hoặc được thế bằng nhóm thế như được định nghĩa ở đây.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, tiền tố "C_{x-y}" (trong đó x và y là số nguyên) để chỉ số lượng nguyên tử cacbon trong nhóm cho trước. Do đó, nhóm C_{1-6} alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, nhóm C_{3-6} xycloalkyl chứa từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, nhóm C_{1-4} alkoxy chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, v.v..

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ 'halo' hoặc 'halogen' để chỉ flo, clo, brom hoặc iot, cụ thể là flo hoặc clo.

Mỗi nguyên tử hydro và tất cả các nguyên tử hydro trong hợp chất (như trong nhóm alkyl hoặc khi được gọi là hydro) bao gồm tất cả các chất đồng vị của hydro, cụ thể là ^{1}H và ^{2}H (đoteri).

Khi được sử dụng trong bản mô tả này,thuật ngữ 'oxo' để chỉ nhóm =O.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ 'C_{1-4}alkyl' dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm để chỉ nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon tương ứng. Ví dụ về các nhóm này bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert butyl và nhóm tương tự.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ 'C_{2-4}alkenyl' hoặc 'C_{2-6}alkenyl' dưới dạng dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa tương ứng từ 2 đến 4, hoặc 2 đến 6

nguyên tử cacbon, và chứa liên kết đôi cacbon cacbon. Ví dụ về các nhóm này bao gồm nhóm C_{3-4}alkenyl hoặc C_{3-6}alkenyl, như etenyl (vinyl), 1-propenyl, 2-propenyl (alyl), isopropenyl, butenyl, buta-1,4-dienyl, pentenyl, và hexenyl.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ 'C_{2-4}alkynyl' hoặc 'C_{2-6}alkynyl' dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có tương ứng từ 2 đến 4 hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon, và chứa liên kết ba cacbon cacbon. Ví dụ về các nhóm này bao gồm nhóm C_{3-4}alkynyl hoặc C_{3-6}alkynyl như nhóm etynyl và 2 propynyl (propargyl).

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ 'C_{1-4}alkoxy' dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm để chỉ nhóm -O-C_{1-4}alkyl trong đó C_{1-4}alkyl là như được xác định ở đây. Ví dụ về các nhóm này bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, và nhóm tương tự.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ 'C_{3-6}xycloalkyl' để chỉ vòng hydrocacbon có một vòng no chứa từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm này bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl và nhóm tương tự.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ 'C_{3-6}xycloalkenyl' để chỉ vòng hydrocacbon có một vòng, no một phần, chứa từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon có một hoặc nhiều (thường là một) liên kết đôi cacbon cacbon. Ví dụ về các nhóm này bao gồm xyclopentenyl, xyclohexenyl, và xyclohexadienyl.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ 'hydroxyC_{1-4}alkyl' dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm để chỉ nhóm C_{1-4}alkyl như được xác định ở đây, trong đó một hoặc nhiều hơn một (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxyl. Do đó, thuật ngữ 'hydroxyC_{1-4}alkyl' bao gồm monohydroxyC_{1-4} alkyl, và cả polyhydroxyC_{1-4} alkyl. Có thể có một, hai, ba hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxyl, vì thế hydroxyC_{1-4}alkyl có thể có một, hai, ba hoặc nhiều nhóm hydroxyl. Ví dụ về các nhóm này bao gồm hydroxymetyl, hydroxyetyl, hydroxypropyl và nhóm tương tự.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ 'haloC_{1-4}alkyl' dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm để chỉ nhóm C_{1-4}alkyl như được xác định ở đây, trong đó một hoặc nhiều hơn một (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nguyên tử hydro được thay thế bằng

halogen. Do đó, thuật ngữ ‘haloC_{1-4}alkyl’ bao gồm monohaloC_{1-4}alkyl và cả polyhaloC_{1-4}alkyl. Có thể có có thể một, hai, ba hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen, vì thế haloC_{1-4}alkyl có thể có một, hai, ba hoặc nhiều halogen. Ví dụ về các nhóm này bao gồm floetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl hoặc trifloetyl và nhóm tương tự.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ ‘haloC_{1-4}alkoxy’ dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm để chỉ nhóm -O-C_{1-4}alkyl như được xác định ở đây trong đó một hoặc nhiều hơn một (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen. Do đó, thuật ngữ ‘haloC_{1-4}alkoxy’ bao gồm monohaloC_{1-4}alkoxy, và cả polyhaloC_{1-4}alkoxy. Có thể có một, hai, ba hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen, vì thế haloC_{1-4}alkoxy có thể có một, hai, ba hoặc nhiều halogen. Ví dụ về các nhóm này bao gồm floetyloxy, diflometoxy hoặc triflometoxy và nhóm tương tự.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “nhóm heteroxyclyl”, trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ theo cách khác, sẽ bao gồm cả hệ vòng thơm và không thơm. Do đó, ví dụ, thuật ngữ “nhóm heteroxyclyl” bao gồm cả các hệ vòng heteroxyclyl no, no một phần, không no, không thơm, thơm trong phạm vi của chúng. Nói chung, trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ theo cách khác, các nhóm này có thể có một vòng hoặc hai vòng (bao gồm cả các nhóm có hai vòng ngưng tụ, spiro và có liên kết cầu) và có thể chứa, ví dụ, 3 đến 12 cạnh trong vòng, phổ biến hơn là có từ 5 đến 10 cạnh trong vòng. Sự viện dẫn đến từ 4 đến 7 cạnh trong vòng bao gồm 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử trong vòng này và sự viện dẫn từ 4 đến 6 cạnh trong vòng bao gồm 4, 5, hoặc 6 nguyên tử trong vòng này. Ví dụ về các nhóm có một vòng là nhóm chứa 3, 4, 5, 6, 7 và 8 cạnh trong vòng, phổ biến hơn là chứa từ 3 đến 7, hoặc 4 đến 7 và tốt hơn là chứa 5, 6 hoặc 7 cạnh trong vòng, tốt hơn nữa là chứa 5 hoặc 6 cạnh trong vòng. Ví dụ về các nhóm có hai vòng là nhóm chứa 8, 9, 10, 11 và 12 cạnh trong vòng, và phổ biến hơn là chứa 9 hoặc 10 cạnh trong vòng. Các nhóm heteroxyclyl có thể là nhóm heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh trong vòng, phổ biến hơn là từ 5 đến 10 cạnh trong vòng. Khi sự viện dẫn ở đây được thực hiện với nhóm heteroxyclyl, trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ theo cách khác, vòng heteroxyclyl này có thể tùy ý được thế nghĩa là không được thế hoặc được thế, bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4, cụ thể là một hoặc hai) nhóm thế như được xác

định ở đây.

Nhóm heteroxyclyl có thể là, ví dụ, vòng có một vòng, có năm hoặc sáu cạnh vòng hoặc cấu trúc có hai vòng được tạo ra từ các vòng có năm hoặc sáu cạnh ngưng tụ hoặc hai vòng có sáu cạnh ngưng tụ, hoặc hai vòng có năm cạnh ngưng tụ. Mỗi vòng có thể chứa lên đến năm nguyên tử khác loại, cụ là được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy và các dạng oxy hóa của nitơ hoặc lưu huỳnh. Cụ thể, vòng heteroxyclyl sẽ chứa lên đến 4 nguyên tử khác loại, cụ thể hơn là lên đến 3 nguyên tử khác loại, phổ biến hơn là lên đến 2 nguyên tử khác loại, ví dụ, một nguyên tử khác loại. Theo một phương án, vòng heteroxyclyl sẽ chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của N hoặc S. Theo một phương án, vòng heteroxyclyl chứa ít nhất một nguyên tử nitơ trong vòng. Các nguyên tử nitơ trong vòng heteroxyclyl có thể là nguyên tử nitơ bazơ, như trong trường hợp imidazol hoặc pyridin, hoặc về bản chất, không là nguyên tử nitơ bazơ như trong trường hợp nitơ indol hoặc pyrol. Nói chung, số lượng nguyên tử nitơ bazơ có mặt trong nhóm heteroxyclyl, bao gồm cả các nhóm thế của nhóm amino bất kỳ trong vòng, sẽ nhỏ hơn năm.

Các nhóm heteroxyclyl có thể được liên kết qua nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại (ví dụ, nitơ). Tương tự, các nhóm heteroxyclyl có thể được thế trên nguyên tử cacbon hoặc trên nguyên tử khác loại (ví dụ, nitơ).

Ví dụ về các nhóm heteroxyclyl thơm có năm cạnh bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các nhóm pyrolyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, furazanyl, oxazolyl, oxadiazolyl, oxatriazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, triazolyl và tetrazolyl.

Ví dụ về các nhóm dị vòng thơm có sáu cạnh bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl và triazinyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" được sử dụng ở đây để chỉ nhóm heteroxyclyl có đặc tính thơm. Thuật ngữ "heteroaryl" bao gồm các hệ vòng đa vòng (ví dụ, hai vòng) trong đó một hoặc nhiều vòng là vòng không thơm, với điều kiện là ít nhất một vòng là vòng thơm. Trong các hệ đa vòng này, nhóm có thể có thể được gắn bằng vòng thơm, hoặc bằng vòng không thơm.

Ví dụ về các nhóm heteroaryl là nhóm có một vòng và hai vòng chứa từ năm

đến mười hai cạnh trong vòng, và phổ biến hơn là từ năm đến mười cạnh trong vòng.

Ví dụ về nhóm heteroaryl có năm cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm pyrol, furan, thiophen, imidazol, furazan, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, thiazol, thiadiazol, isothiazol, pyrazol, triazol và tetrazol.

Ví dụ về nhóm heteroaryl có sáu cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridin, pyrazin, pyridazin, pyrimidin và triazin.

Nhóm heteroaryl có hai vòng có thể là, ví dụ, nhóm được chọn từ:

a) vòng benzen được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng;

b) vòng pyridin được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng;

c) vòng pyrimidin được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng;

d) vòng pyrol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng;

e) vòng pyrazol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng;

f) vòng imidazol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng;

g) vòng oxazol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng;

h) vòng isoxazol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng;

i) vòng thiazol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng;

j) vòng isothiazol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng;

k) vòng thiophen được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng;

l) vòng furan được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng;

m) vòng xyclohexyl được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng; và

n) vòng xyclopentyl được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng.

Ví dụ cụ thể về các nhóm heteroaryl có hai vòng chứa vòng có năm cạnh được ngưng tụ với vòng có năm cạnh khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, imidazothiazol (ví dụ, imidazo[2,1-b]thiazol) và imidazoimidazol (ví dụ, imidazo[1,2-a]imidazol).

Ví dụ cụ thể về các nhóm heteroaryl có hai vòng chứa vòng có sáu cạnh được ngưng tụ với vòng có năm cạnh bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm benzofuran, benzothiophen, benzimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, benzisoxazol, benzothiazol, benzisothiazol, isobenzofuran, indol, isoindol, indolizin, indolin, isoindolin, purin (ví dụ, adenin, guanin), indazol, pyrazolopyrimidin (ví dụ, pyrazolo[1,5-a]pyrimidin), triazolopyrimidin (ví dụ, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin), benzodioxol, imidazopyridin và pyrazolopyridin (ví dụ, pyrazolo[1,5-a]pyridin).

Ví dụ cụ thể về các nhóm heteroaryl có hai vòng chứa hai vòng có 6 cạnh ngưng tụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm quinolin, isoquinolin, chroman, thiochroman, isochroman, chromen, isochromen, benzodioxan, quinolizin, benzoxazine, pyridopyridin, quinoxalin, quinazolin, xinolin, phthalazin, naphthyridin và pteridin.

Ví dụ về các nhóm heteroaryl đa vòng chứa vòng thơm và vòng không thơm bao gồm, các nhóm tetrahydroisoquinolin, tetrahydroquinolin, dihydrobenzthiophen, dihydrobenzofuran, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran, tetrahydrotriazolopyrazin (ví dụ, 5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin), chroman, thiochroman, isochroman, chromen, isochromen, benzodioxan, benzoxazin, benzodiazepin, và indolin.

Vòng heteroaryl chứa nitơ phải chứa ít nhất một nguyên tử nitơ trong vòng. Vòng heteroaryl chứa nitơ có thể là vòng được liên kết với N hoặc được liên kết với C. Ngoài ra, mỗi vòng có thể chứa tối đa khoảng 4 nguyên tử khác loại khác, cụ thể là được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Cụ thể, vòng heteroaryl sẽ chứa tối đa 3 nguyên tử khác loại, ví dụ, 1, 2 hoặc 3, phổ biến hơn là tối đa 2 nguyên tử nitơ, ví dụ, một

nguyên tử nitơ. Các nguyên tử nitơ trong vòng heteroaryl có thể là nguyên tử nitơ bazơ như trong trường hợp imidazol hoặc pyridin, hoặc căn bản là không phải nguyên tử nitơ bazơ như trong trường hợp nitơ indol hoặc pyrol. Nói chung, số lượng nguyên tử nitơ bazơ có mặt trong nhóm heteroaryl, bao gồm các nhóm thế amino bất kỳ của vòng, sẽ nhỏ hơn 5.

Ví dụ về các nhóm heteroaryl chứa nitơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm đơn vòng như pyridyl, pyrolyl, imidazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, oxatriazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, furazanyl, pyrazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, triazolyl (ví dụ, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl), tetrazolyl, và các nhóm hai vòng như quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazol, benzothiazolyl và benzisothiazol, indolyl, 3H-indolyl, isoindolyl, indolizinyl, isoindolinyl, purinyl (ví dụ, adenin [6-aminopurin], guanin [2-amino-6-hydroxypurin]), indazolyl, quinolizinyl, benzoxazinyl, benzodiazepinyl, pyridopyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, xinolinyl, phthalazinyl, naphthyridinyl và pteridinyl.

Ví dụ về các nhóm heteroaryl đa vòng chứa nitơ chứa vòng thơm và vòng không thơm bao gồm tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, và indolinyl.

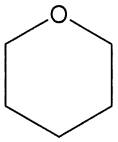
Trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ theo cách khác, thuật ngữ "không thơm" bao gồm các hệ vòng không no không có đặc tính thơm, các hệ vòng heteroxyclyl no và no một phần. Các thuật ngữ "không no" và "no một phần" để chỉ các vòng trong đó (các) cấu trúc vòng chứa các nguyên tử có chung nhiều hơn một liên kết hóa trị, nghĩa là vòng chứa ít nhất một đa liên kết, ví dụ, liên kết C=C, C≡C hoặc N=C. Thuật ngữ "no" để chỉ các vòng trong đó không có các đa liên kết giữa các nguyên tử trong vòng. Các nhóm heteroxyclyl no bao gồm piperidinyl, morpholinyl, và thiomorpholinyl. Các nhóm heteroxyclyl no một phần bao gồm pyrazolinyl, ví dụ, pyrazolin-2-yl và pyrazolin-3-yl.

Ví dụ về các nhóm heteroxyclyl không thơm là nhóm có từ 3 đến 12 cạnh trong vòng, phổ biến hơn là có từ 5 đến 10 cạnh trong vòng. Các nhóm này có thể là nhóm có một vòng hoặc hai vòng, ví dụ, có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, cụ thể là có từ 4 đến 6 cạnh trong vòng. Cụ thể, các nhóm này có từ 1 đến 5 hoặc 1 đến 4 cạnh của vòng chứa nguyên tử khác loại (phổ biến hơn là có 1, 2, hoặc 3 cạnh trong vòng chứa

nguyên tử khác loại), thường được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh và các dạng oxy hóa của chúng. Các nhóm heteroxyclyl có thể chứa, ví dụ, các gốc ete vòng (ví dụ, như trong tetrahydrofuran và dioxan), các gốc thioete vòng (ví dụ, như trong tetrahydrothiophen và dithian), các gốc amin vòng (ví dụ, như trong pyrolidin), các gốc amit vòng (ví dụ, như trong pyrolidon), thioamit vòng, thioeste vòng, ure vòng (ví dụ, như trong imidazolidin-2-on), các gốc este vòng (ví dụ, như trong butyrolacton), sulfon vòng (ví dụ, như trong sulfolan và sulfolen), sulfoxit vòng, sulfonamit vòng và kết hợp của chúng (ví dụ, thiomorpholin).

Các ví dụ cụ thể bao gồm morpholinyl, piperidinyl (ví dụ, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl và piperidin-4-yl), piperidinonyl, pyrolidinyl (ví dụ, pyrolidin-1-yl, pyrolidin-2-yl và pyrolidin-3-yl), pyrolidonyl, azetidinyl, pyranyl (2H-pyran hoặc 4H-pyran), dihydrothienyl, dihydropyranyl, dihydrofuranyl, dihydrothiazolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, dioxanyl, oxanyl (còn được gọi là tetrahydropyranyl) (ví dụ, oxan-4-yl), imidazolinyl, imidazolidinonyl, oxazolinyl, thiazolinyl, pyrazolin-2-yl, pyrazolidinyl, piperazinonyl, piperazinyl, và N-alkyl piperazin như N-metyl piperazinyl. Nói chung, các nhóm heteroxyclyl không thơm điển hình bao gồm các nhóm no như piperidinyl, pyrolidinyl, azetidinyl, morpholinyl, piperazinyl và các nhóm N-alkyl piperazin như N-metyl piperazinyl.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ “oxan” và “oxanyl” để chỉ nhóm có công thức:



nhóm này cũng có thể được gọi là “tetrahydropyran” hoặc tetrahydropyranyl”.

Trong vòng heteroxyclyl không thơm chứa nitơ, vòng này phải chứa ít nhất một nguyên tử nitơ trong vòng. Vòng heteroxyclyl chứa nitơ có thể được liên kết với N hoặc liên kết với C. Các nhóm dị vòng có thể chứa, ví dụ, các gốc amin vòng (ví dụ, như trong pyrolidinyl), các amit vòng (như pyrolidinonyl, piperidinonyl hoặc caprolactamyl), các sulfonamit vòng (như isothiazolidinyl 1,1-dioxit, [1,2]thiazinanyl 1,1- dioxit hoặc [1,2]thiazepanyl 1,1-dioxit) và hỗn hợp của chúng.

Ví dụ cụ thể về nhóm heteroxyclyl không thơm chứa nitơ bao gồm aziridinyl,

morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl (ví dụ, piperidin-1-yl, piperidin-2yl, piperidin-3-yl và piperidin-4-yl), pyrolidinyl; (ví dụ, pyrolidin-1-yl, pyrolidin-2-yl và pyrolidin-3-yl), pyrolidonyl, dihydrothiazolyl, imidazolinyl, imidazolidinonyl, oxazolinyl, thiazolinyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, pyrazolin-2-yl, pyrazolin-3-yl, pyrazolidinyl, piperazinyl, và N-alkyl piperazin như N-metyl piperazinyl.

Các nhóm heteroxyclyl có thể là hệ vòng đa vòng ngưng tụ hoặc hệ vòng có cầu như các chất tương tự oxa- và aza của bixycloalkan, trixycloalkan (ví dụ, adamantan và oxa-adamantan). Để giải thích sự khác biệt giữa hệ vòng ngưng tụ và hệ vòng có cầu, xem tài liệu: Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992.

Trong định nghĩa của nhóm vòng hoặc vòng, cần lưu ý rằng nhóm vòng chứa số lượng nhất định cạnh trong vòng chứa nguyên tử khác loại, ví dụ, như trong cụm từ "vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 cạnh trong vòng chứa nitơ", điều này có nghĩa là ngoài số lượng nhất định của các cạnh trong vòng chứa nguyên tử khác loại cụ thể, các cạnh trong vòng còn lại là nguyên tử cacbon.

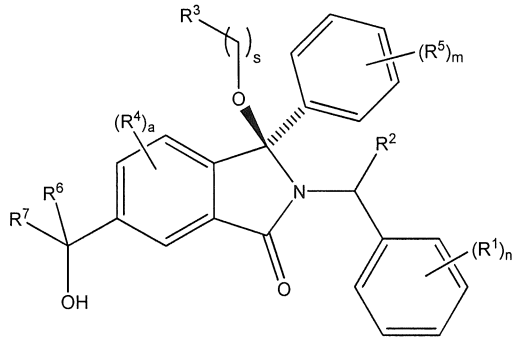
Hợp chất có công thức (I) có thể chứa các nhóm vòng no, các nhóm này có thể được liên kết với phần còn lại của phân tử bằng một hoặc nhiều liên kết. Khi nhóm vòng được liên kết với phần còn lại của phân tư bằng hai hoặc nhiều liên kết, các liên kết này (hoặc hai trong số các liên kết này) có thể được tạo ra với cùng nguyên tử (thường là nguyên tử cacbon) của vòng hoặc các nguyên tử khác nhau của vòng. Khi các liên kết được tạo ra với cùng nguyên tử vòng, vòng này tạo ra nhóm vòng với một nguyên tử (thường là cacbon bậc bốn) được liên kết với hai nhóm. Nói theo cách khác, khi hợp chất có công thức (I) bao gồm nhóm vòng thì nhóm này có thể được liên kết với phần còn lại của phân tử bằng liên kết hoặc nhóm vòng và phần còn lại của phân tử có thể có nguyên tử chung, ví dụ, hợp chất spiro.

Mỗi nhóm heteroxyclyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm thế. Ví dụ, các nhóm heteroxyclyl hoặc carboxyclyl có thể không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế và cụ thể là nó không được thế hoặc có 1, 2 hoặc 3 nhóm thế như được xác định ở đây. Khi nhóm vòng là no, có thể có 2 nhóm thế được liên kết với cùng cacbon (trong đó các nhóm thế là giống nhau còn được gọi là sự thế hai lần theo cặp hoặc 'gem').

Sự kết hợp các nhóm thế chỉ được chấp nhận nếu như sự kết hợp này tạo ra hợp chất khả thi về mặt hóa học và ổn định (nghĩa là hợp chất không bị thay đổi đáng kể khi được duy trì ở nhiệt độ 40°C hoặc thấp hơn trong ít nhất một tuần).

Các nhóm chức và nhóm thế khác nhau tạo thành các hợp chất theo sáng chế được lựa chọn đặc biệt sao cho trọng lượng phân tử của hợp chất theo sáng chế không lớn hơn 1000. Phổ biến hơn là trọng lượng phân tử của hợp chất này sẽ nhỏ hơn 750, ví dụ, nhỏ hơn 700, hoặc nhỏ hơn 650, hoặc nhỏ hơn 600, hoặc nhỏ hơn 550. Cụ thể hơn là trọng lượng phân tử nhỏ hơn 525 và, ví dụ, bằng 500 hoặc nhỏ hơn.

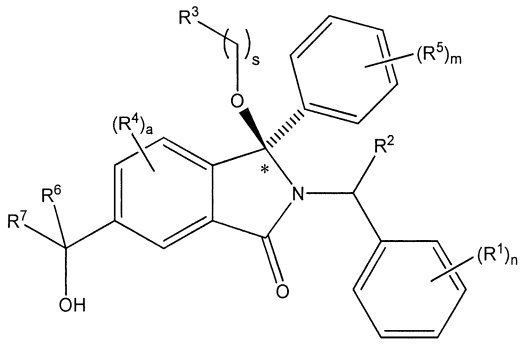
Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Het, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, a, m, n và s là như được xác định ở đây.

Các hợp chất có công thức (I) có tâm không đối xứng, được đánh dấu dưới đây bằng ký hiệu "*":



.

Các hợp chất có công thức (I) bao gồm tâm lập thể ở vị trí được thể hiện (được gọi ở đây là (3)) và không là raxemic không đối xứng. Các hợp chất có công thức (I) có hóa học lập thể được thể hiện bằng liên kết nét đứt và hình nêm đặc và chất đồng

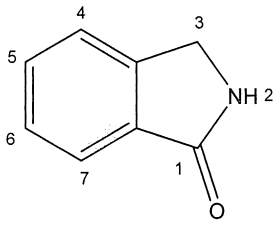
phân lập thể này chiếm ưu thế.

Thông thường, ít nhất 55% (ví dụ, ít nhất 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% hoặc 95%) hợp chất có công thức (I) có mặt dưới dạng chất đồng phân lập thể được thể hiện. Theo một phương án chung, 97% (ví dụ, 99%) hoặc nhiều hơn (ví dụ, gần như toàn bộ) của tổng lượng hợp chất có công thức (I) có thể có mặt dưới dạng chất đồng phân lập thể đơn.

Các hợp chất cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều tâm không đối xứng khác (ví dụ, trong nhóm -CR^6R^7OH và/hoặc trong nhóm R^3 và/hoặc trong nhóm –CHR^2).

Thông thường, hợp chất có công thức (I) có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất 10% (ví dụ, ít nhất 20%, 40%, 60%, 80%, 85%, 90% hoặc 95%). Theo một phương án chung, hợp chất có công thức (I) có lượng dư chất đồng phân đối ảnh bằng 97% (ví dụ, 99%) hoặc nhiều hơn.

Nhằm mục đích của phần mô tả này, vòng isoindolin-1-on được đánh số như sau:



Các hợp chất được gọi tên theo phương pháp được sử dụng trong chương trình phần mềm gọi tên hóa học.

Nhóm R^1 và n

R^1 là (các) nhóm thế trên nhóm phenyl được liên kết với nhóm -CHR^2-.

n bằng 0, 1, 2 hoặc 3. Nói theo cách khác, nhóm phenyl được liên kết với nhóm -CHR^2- có thể có 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^1.

Theo một phương án, n bằng 1, 2 hoặc 3. Theo một phương án, n bằng 1 hoặc 2. Theo phương án khác, n bằng 1.

Khi n bằng 2 hoặc 3 (nghĩa là nhóm phenyl được liên kết với nhóm -CHR^2- được thế bằng nhiều hơn một nhóm R^1), các nhóm thế R^1 có thể giống nhau hoặc khác nhau (nghĩa là độc lập được chọn từ các định nghĩa của nhóm R^1).

R^1 có thể được liên kết ở vị trí ortho (hoặc *o*-), meta (hoặc *m*-) hoặc para (hoặc

p-) của nhóm phenyl, trong đó vị trí này được xác định so với điểm gắn của nhóm phenyl với nhóm -CHR^2-.

R^1 độc lập được chọn từ hydroxy, halogen, nitro, nitril, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, -$O_{0,1}$-$(CR^xR^y)_v$-CO_2H, -$(CR^xR^y)_v$-CO_2C_{1-4}alkyl, -$(CH_2)_v$-$CON(C_{1-4}alkyl)_2$, -$P(=O)(R^x)_2$, -$S(O)_d$-R^x, -$S(O)_d$-nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng và -$S(O)_d$-$N(R^8)_2$.

R^1 độc lập được chọn từ hydroxy, halogen, nitro, nitril, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, -$O_{0,1}$-$(CH_2)_v$-CO_2H, -$(CH_2)_v$-CO_2C_{1-4}alkyl, -$(CH_2)_v$-$CON(C_{1-4}alkyl)_2$, -$P(=O)(R^x)_2$, -$S(O)_d$-R^x, -$S(O)_d$-nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng và -$S(O)_d$-$N(R^8)_2$.

R^1 độc lập được chọn từ hydroxy, halogen, nitro, nitril, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, -$(CH_2)_v$-CO_2H, -$(CH_2)_v$-CO_2C_{1-4}alkyl, -$(CH_2)_v$-$CON(C_{1-4}alkyl)_2$, -$P(=O)(R^x)_2$, -$S(O)_d$-R^x, -$S(O)_d$-nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng và -$S(O)_d$-$N(R^8)_2$.

Theo một phương án, R^1 độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, nitril, C_{1-4}alkyl, C_{2-4}alkynyl, hoặc C_{1-4}alkoxy, ví dụ, R^1 độc lập được chọn từ clo, hydroxy, nitril, metyl hoặc metoxy.

Theo một phương án, R^1 độc lập được chọn từ halogen (ví dụ, clo), C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl), C_{1-4}alkoxy (ví dụ, metoxy), -$O_{0,1}$-$(CR^xR^y)_v$-CO_2H (ví dụ, -CO_2H, -(CH_2)-CO_2H, -$(C(CH_3)_2)$-CO_2H, hoặc -$O(CH_2)$-CO_2H) hoặc -$S(O)_d$-R^x (ví dụ, SO_2CH_3).

Theo một phương án, R^1 là $O_{0,1}$-$(CR^xR^y)_v$-CO_2H, cụ thể là -CO_2H, -(CH_2)-CO_2H, -$(C(CH_3)_2)$-CO_2H, hoặc -$O(CH_2)$-CO_2H), như -$(C(CH_3)_2)$-CO_2H.

Theo một phương án, R^1 là clo hoặc nitril, cụ thể là clo.

Theo một phương án, R^1 là nitro (ví dụ, *p*-NO_2).

Theo một phương án, R^1 là nitro ở vị trí *ortho* hoặc *meta*.

Theo một phương án, R^1 độc lập được chọn từ hydroxy, halogen, nitril, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, -$(CH_2)_v$-CO_2H, -$(CH_2)_v$-CO_2C_{1-4}alkyl, -$(CH_2)_v$-$CON(C_{1-4}alkyl)_2$, -$P(=O)(R^x)_2$, -$S(O)_d$-C_{1-6}alkyl, -$S(O)_d$-nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng và -$S(O)_d$-$N(R^8)_2$.

Theo phương án khác, n bằng 1 và R^1 là clo hoặc nitril.

Theo phương án khác, n bằng 1 và R^1 là clo.

Theo phương án khác, n bằng 1 và R^1 là nitril.

Theo một phương án, một trong số các nhóm R^1 hoặc nhóm R^1 (khi n=1) nằm ở vị trí *para* (nghĩa là vị trí *para* với điểm gắn kết của vòng phenyl). Theo một phương án, n bằng 1 và R^1 là *p*-clo hoặc *p*-nitril.

Theo một phương án, n bằng 1 và R^1 là halogen (ví dụ, Cl hoặc F), nitril, C_{1-4}alkoxy (ví dụ, $-OCH_3$) hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$).

Theo một phương án, R^1 là $-S(O)_d-C_{1-6}$alkyl, hoặc $-S(O)_d$-nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng và $-S(O)_d-N(R^8)_2$. Theo một phương án, R^1 là $-S-C_{1-6}$alkyl, $-S(O)-C_{1-6}$alkyl, $-S(O)_2-C_{1-6}$alkyl, $-S(O)_d$-nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng hoặc $-S(O)_d-N(C_{1-6}\text{alkyl})_2$.

Theo phương án khác, R^1 là $-S-CH_3$, $-S(O)-CH_3$, $-S(O)_2-CH_3$, hoặc $-S(O)_2$-morpholinyl. Theo phương án khác, một hoặc nhiều nhóm R^1 là $-SO_2CH_3$, hoặc $-SO_2$-nhóm dị vòng có 6 cạnh trong vòng, ví dụ, $-SO_2$-(morpholinyl), cụ thể là $-SO_2$-(1-morpholinyl).

Theo một phương án, R^1 là *o*-($-S(O)_d-C_{1-4}$alkyl) hoặc *o*-($-S(O)_d$-nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng). Theo một phương án, R^1 là *o*-$S-C_{1-4}$alkyl, *o*-($-S(O)_d-C_{1-4}$alkyl) hoặc *o*-($-S(O)_d$-nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng). Theo một phương án, R^1 là *o*-($-S(O)_2-CH_3$)

Theo một phương án, R^1 là nhóm $-(CH_2)_u-CO_2H$. Theo một phương án, R^1 là $-CO_2H$. Theo một phương án, R^1 là nhóm $-(CH_2)_u-CO_2H$ ở vị trí *meta* hoặc *para*. Theo một phương án, R^1 là $-(CH_2)_u-CO_2H$ ở vị trí *ortho*.

Theo một phương án, R^1 độc lập được chọn từ hydroxy, halogen, nitril, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, $-(CH_2)_v-CO_2C_{1-4}$alkyl, $-(CH_2)_v-CON(C_{1-4}\text{alkyl})_2$, $-P(=O)(R^x)_2$, $-S(O)_d-C_{1-6}$alkyl, $-S(O)_d$-nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng và $-S(O)_d-N(R^8)_2$.

Theo một phương án, n bằng 2. Theo một phương án, khi n bằng 2, nhóm phenyl được thế bằng (i) *o*-($-S(O)_d-C_{1-4}$alkyl) hoặc *o*-($-S(O)_d$-nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng) và (ii) halogen (ví dụ, Cl hoặc F), nitril, hoặc C_{1-4} alkyl, cụ thể là clo, nitril hoặc metyl.

Theo một phương án, n bằng 2 và R^1 là nhóm (i) $-SO_2CH_3$ và (ii) clo.

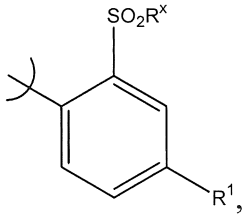
Theo một phương án, n bằng 2 và R^1 là nhóm (i) $-SO_2CH_3$ và (ii) clo, nitril hoặc metyl.

Theo một phương án, n bằng 2 và R^1 là nhóm (i) $-CO_2H$ và (ii) clo.

Theo một phương án, n bằng 2 và R^1 là nhóm (i) $-CO_2H$ và (ii) clo, hoặc nitril.

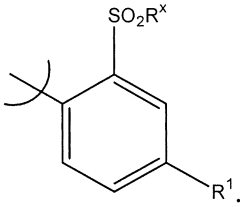
Theo một phương án, khi n bằng 2, nhóm phenyl được liên kết với nhóm $-CHR^2-$ được thế bằng (i) hydroxyl và (ii) halogen (ví dụ, Cl hoặc F), hoặc nitril, cụ thể là clo, hoặc nitril.

Theo một phương án, nhóm phenyl được liên kết với nhóm $-CHR^2-$ và R^1 tạo thành nhóm:



trong đó cụ thể là, R^{10} là halogen (ví dụ, clo), nitril hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$) và R^x là C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$).

Theo một phương án, nhóm phenyl được liên kết với nhóm $-CHR^2-$ và R^1 tạo thành nhóm có công thức:



trong đó cụ thể, R^1 là nhóm C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$) và R^x là nhóm C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$).

Theo một phương án khi n bằng 2, nhóm phenyl được thế bằng (i) *o*-OH hoặc *o*-CH_2OH và (ii) halogen (ví dụ, Cl hoặc F), nitril, hoặc C_{1-4} alkyl, cụ thể là clo, hoặc nitril. Theo một phương án, khi n bằng 2, nhóm phenyl được thế bằng (i) hydroxy và (ii) halogen (ví dụ, Cl hoặc F) hoặc nitril, cụ thể là clo hoặc nitril. Theo một phương án, khi n bằng 2, nhóm phenyl được thế bằng (i) *o*-hydroxy và (ii) *p*-Cl hoặc *p*-CN (ví dụ, *p*-Cl).

Theo một phương án, n bằng 2 và R^1 là flo (ví dụ, ở vị trí ortho và para của

nhóm phenyl).

Theo một phương án, R^1 là halogen (ví dụ, Cl hoặc F), C_{1-4}alkynyl (ví dụ, -C≡CH), nitril, -$(CH_2)_v$COOH (ví dụ, -COOH) hoặc SO_2C_{1-4}alkyl (ví dụ, SO_2CH_3) và n bằng 1 hoặc 2.

Theo một phương án, R^1 là halogen (ví dụ, Cl), C_{1-4}alkynyl (ví dụ, -C≡CH), nitril, hydroxyC_{1-4}alkyl (ví dụ, CH_2OH), -$(CH_2)_v$COOH (ví dụ, -COOH), -$S(O)_d$-C_{1-4}alkyl (ví dụ, SCH_3, $SOCH_3$, hoặc SO_2CH_3), -SO_2-(1-morpholinyl) hoặc -$P(=O)(R^x)_2$, (ví dụ, -$P(=O)(CH_3)_2$).

Theo một phương án, n bằng 1 và R^1 là Cl (ví dụ, *p*-Cl), CN (ví dụ, *p*-CN), hoặc C_{2-4}alkynyl (ví dụ, *p*- C_1alkynyl), hoặc n bằng 2 và (i) R^1 là *p*-Cl, *o*-CH_2OH; (ii) *p*-CN, *o*-CH_2OH; hoặc (iii) *p*-Cl, *o*-COOH, (iv) *p*-Cl, *o*-SCH_3, (v) *p*-Cl, *o*-$S(O)CH_3$, (vi) *p*-Cl, *o*-SO_2CH_3, (vii) *p*-Cl, *o*-SO_2-(1-morpholinyl), hoặc (viii) *p*-Cl, *o*-$P(O)(CH_3)_2$.

Theo một phương án, n bằng 1 và R^1 là Cl (ví dụ, *p*-Cl), CN (ví dụ, *p*-CN), hoặc C_{2-4}alkynyl (ví dụ, *p*- C_1alkynyl).

Theo một phương án, n bằng 2 và (i) R^1 là *p*-Cl, *o*-CH_2OH; (ii) *p*-CN, *o*-CH_2OH; hoặc (iii) *p*-Cl, *o*-COOH, (iv) *p*-Cl, *o*-SCH_3, (v) *p*-Cl, *o*-$S(O)CH_3$, (vi) *p*-Cl, *o*-SO_2CH_3, (vii) *p*-Cl, *o*-SO_2-(1-morpholinyl), hoặc (viii) *p*-Cl, *o*-$P(O)(CH_3)_2$.

Theo một phương án n bằng 1 và R^1 là -Cl, -CN hoặc -OMe (ví dụ, *p*-Cl, *p*-CN hoặc *p*-OMe). Theo một phương án n bằng 1 và R^1 là -Cl hoặc -CN (ví dụ, *p*-Cl hoặc *p*-CN).

Theo một phương án, n bằng 2. Khi n bằng 2, nhóm phenyl thường được thế ở vị trí *o*- và *p*. Cụ thể, n bằng 2 và R^1 được thế bằng *p*-clo và hoặc *o*-(-$S(O)_d$-C_{1-4}alkyl) hoặc *o*-(-$S(O)_d$-nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng).

Theo một phương án, n bằng 2 và R^1 là nhóm *o*-CO_2H và *p*-clo.

Theo một phương án, n bằng 2 và R^1 là nhóm *o*-CO_2H và *p*-nitril.

Theo một phương án, n bằng 2 và R^1 là nhóm *o*-CH_2OH và *p*-clo.

Theo một phương án, n bằng 2 và R^1 là nhóm *o*–CH_2OH và *p*-nitril.

Theo một phương án, n bằng 2 và R^1 là nhóm *o*-OH và *p*- clo.

Theo một phương án, n bằng 2 và R^1 là nhóm *o*–OH và *p*-nitril.

Theo một phương án, n bằng 2 và R^1 là nhóm *o*-SO_2CH_3 và *p*- clo.

Theo một phương án n bằng 2 và R^1 là nhóm $-SO_2$-(1-morpholinyl) và *p*- clo.

Theo một phương án, R^1 là nhóm $-O_{0,1}(CR^xR^y)_vCOOH$ (ví dụ, -COOH, $-CH_2COOH$, $-OCH_2COOH$ hoặc $-C(CH_3)_2COOH$

Theo một phương án, n bằng 2 và R^1 là nhóm *p*-Cl và *o*-$O_{0,1}(CR^xR^y)_vCOOH$ (ví dụ, -COOH, $-CH_2COOH$, $-OCH_2COOH$ hoặc $-C(CH_3)_2COOH$).

Theo một phương án, R^1 là halogen (ví dụ, Cl), hydroxyalkyl (ví dụ, $-CH_2OH$), C_{1-4}alkynyl (ví dụ, -C≡CH), nitril, $-O_{0,1}(CR^xR^y)_vCOOH$ (ví dụ, -COOH, $-CH_2COOH$, $-OCH_2COOH$ hoặc $-C(CH_3)_2COOH$) hoặc $-SO_2C_{1-4}$alkyl (ví dụ, $-SO_2CH_3$) và n bằng 1 hoặc 2.

Theo một phương án, R^1 là halogen (ví dụ, Cl), hydroxyalkyl (ví dụ, $-CH_2OH$), C_{1-4}alkynyl (ví dụ, -C≡CH), nitril, $-(CH_2)_vCOOH$ (ví dụ, -COOH) hoặc $-SO_2C_{1-4}$alkyl (ví dụ, $-SO_2CH_3$) và n bằng 1 hoặc 2.

Theo một phương án, R^1 độc lập được chọn từ hydroxy, halogen, nitril, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, $-(CH_2)_v-CO_2H$, $-O_{0,1}-(CR^xR^y)_v-CO_2C_{1-4}$alkyl (ví dụ, $-(CH_2)_v-CO_2C_{1-4}$alkyl), $-(CH_2)_v-CON(C_{1-4}alkyl)_2$, $-P(=O)(R^x)_2$, $-S(O)_d-C_{1-6}$alkyl, $-S(O)_d$-nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng và $-S(O)_d-N(R^8)_2$.

Theo một phương án trong đó n bằng 2, và một nhóm R^1 là $-O_{0,1}-(CR^xR^y)_v-CO_2C_{1-4}$alkyl, *o*-(-$S(O)_d-C_{1-4}$alkyl) hoặc *o*-(-$S(O)_d$-nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng) và một nhóm R^1 là halogen (ví dụ, Cl hoặc F), nitril, hoặc C_{1-4} alkyl, cụ thể là clo, nitril hoặc metyl.

Theo một phương án trong đó n bằng 2, và một nhóm R^1 là *o*-(-$S(O)_d-C_{1-4}$alkyl) hoặc *o*-(-$S(O)_d$-nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng) và một nhóm R^1 là halogen (ví dụ, Cl hoặc F), nitril, hoặc C_{1-4} alkyl, cụ thể là clo, nitril hoặc metyl.

Theo một phương án trong đó n bằng 2, và một nhóm R^1 là $-O_{0,1}-(CR^xR^y)_v-CO_2C_{1-4}$alkyl, và một nhóm R^1 là halogen (ví dụ, Cl hoặc F), nitril, hoặc C_{1-4} alkyl, cụ thể là clo, nitril hoặc metyl, như clo.

Nhóm R^2

R^2 được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6}alkenyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^xR^y)_u-CO_2H$, $-(CR^xR^y)_u-CO_2C_{1-4}$alkyl, và $-(CR^xR^y)_u-CONR^xR^y$.

Theo một phương án, u được chọn từ 0, 1, hoặc 2. Theo một phương án, u được

chọn từ 0 hoặc 1.

Theo một phương án, R^2 được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6}alkenyl, hydroxyC_{1-4}alkyl và -$(CR^xR^y)_u$-CO_2H. Theo một phương án, R^2 được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl và -$(CR^xR^y)_u$-CO_2H. Theo một phương án, R^2 được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6}alkenyl, và hydroxyC_{1-4}alkyl. Theo phương án khác, R^2 được chọn từ hydro và -$(CH_2)_u$-CO_2H (ví dụ, -CH_2-CO_2H).

Theo một phương án, R^2 là hydro, C_{1-4} alkyl (ví dụ, -CH_3), hydroxyC_{1-4}alkyl (ví dụ, CH_2OH) hoặc -$(CH_2)_u$COOH (ví dụ, -COOH, -CH_2COOH, -CH_2CH_2-CO_2H, -$(CH(CH_3))$-CO_2H hoặc -$(C(CH_3)_2$-CO_2H, như -COOH, -CH_2COOH, -CH_2CH_2-CO_2H, hoặc -$(CH(CH_3))$-CO_2H).

Theo một phương án, R^2 được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6}alkenyl, và hydroxyC_{1-4}alkyl.

Theo một phương án, R^2 là hydro, C_{1-4} alkyl (ví dụ, -CH_3), hydroxyC_{1-4}alkyl (ví dụ, CH_2OH) hoặc -$(CH_2)_u$COOH (ví dụ, -CH_2COOH). Theo một phương án, R^2 được chọn từ hydro, -CH_3, -CH_2OH, và -CH_2CO_2H.

Theo một phương án, R^2 được chọn từ hydro, -CH_3, -CH_2OH, -CH=CH_2 và -CH(OH)CH_2OH.

Theo một phương án, R^2 được chọn từ hydro, -CH_3, -CH_2OH, và -CH_2CO_2H.

Theo một phương án, R^2 là hydro hoặc C_{1-4} alkyl (ví dụ, -CH_3 hoặc -CH_2CH_3).

Theo một phương án, R^2 được chọn từ hydro, -CH_3 và -CH_2CH_3. Theo một phương án, R^2 được chọn từ hydro và metyl.

Theo một phương án, R^2 được chọn từ hydro và -$(R^xR^y)_u$-CO_2H (ví dụ, -COOH, -CH_2COOH, -CH_2CH_2-CO_2H, -$(CH(CH_3))$-CO_2H và -$(C(CH_3)_2$-CO_2H).

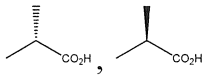
Theo một phương án, R^2 là nhóm -$(R^xR^y)_u$COOH (ví dụ, -CH_2COOH, -CH_2CH_2-CO_2H, -$(CH(CH_3))$-CO_2H (ví dụ, 

) hoặc -$(C(CH_3)_2$-CO_2H).

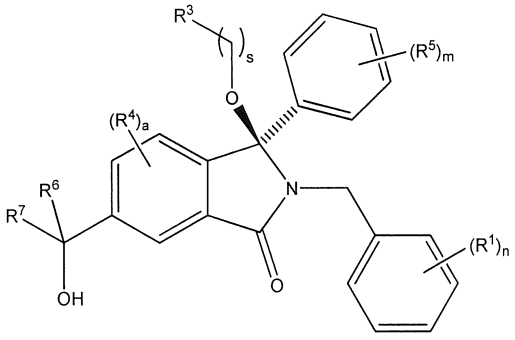
Theo một phương án, R^2 là hydro, C_{1-4} alkyl (ví dụ, -CH_3) hoặc -$(CH_2)_u$COOH (ví dụ, -CH_2COOH, -CH_2CH_2-CO_2H or-$(CH(CH_3))$-CO_2H).

Theo một phương án, R^2 là hydro, C_{1-4} alkyl (ví dụ, -CH_3) hoặc -$(CH_2)_u$COOH (ví dụ, -CH_2COOH).

Theo một phương án, R^2 là nhóm -$(CR^xR^y)_u$-CO_2H (ví dụ, -CH_2-CO_2H).

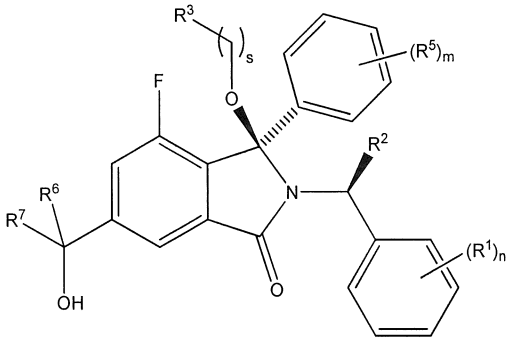
Theo phương án khác, R^2 được chọn từ -(CH(CH$_3$))-CO$_2$H và -(C(CH$_3$)$_2$-CO$_2$H) (ví dụ,  hoặc -(C(CH$_3$)$_2$-CO$_2$H.

Theo phương án khác, R^2 là hydro và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ie) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:

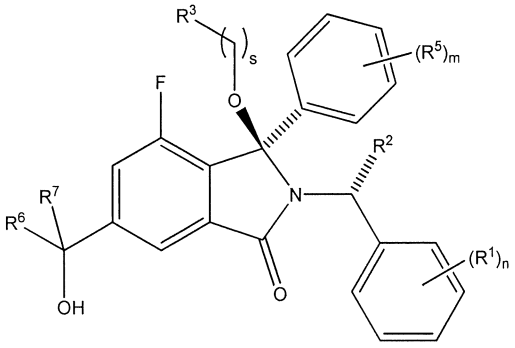


(Ie)

Khi R^2 không là hydro, hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại dưới dạng ít nhất hai chất đồng phân không đối quang:



Chất đồng phân không đối quang 1A



Chất đồng phân không đối quang 1B

Để tránh hiểu nhầm, công thức chung (I) và tất cả các công thức phụ bao gồm cả hai chất đồng phân không đối quang và hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang được đề cập dưới dạng epime ở nhóm -CHR^2-. Theo một phương án, hợp chất

có công thức I là chất đồng phân không đối quang 1A hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó. Theo một phương án hợp chất có công thức I là chất đồng phân không đối quang 1B hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, hợp chất chất đồng phân không đối quang 1A và R^2 được chọn từ:

i. C_{1-4} alkyl, C_{2-6}alkenyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, -$(R^xR^y)_u$-CO_2H (ví dụ, -COOH, -CH_2COOH, -CH_2CH_2-CO_2H, -(CH(CH_3))-CO_2H và -($C(CH_3)_2$-CO_2H), -$(CH_2)_u$-CO_2C_{1-4}alkyl, và -$(CH_2)_u$-$CONR^xR^y$; hoặc

ii. C_{1-4} alkyl, C_{2-6}alkenyl, và hydroxyC_{1-4}alkyl.

Theo một phương án, hợp chất là chất đồng phân không đối quang 1A và R^2 được chọn từ:

i. C_{1-4} alkyl, C_{2-6}alkenyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, -$(CH_2)_u$-CO_2H, -$(CH_2)_u$-CO_2C_{1-4}alkyl, và -$(CH_2)_u$-$CONR^xR^y$; hoặc

ii. C_{1-4} alkyl, C_{2-6}alkenyl, và hydroxyC_{1-4}alkyl.

Theo phương án khác, R^2 được chọn từ hydro và -$(R^xR^y)_u$-CO_2H (ví dụ, -COOH, -CH_2COOH, -CH_2CH_2-CO_2H, -(CH(CH_3))-CO_2H và -($C(CH_3)_2$-CO_2H),

Theo phương án khác, R^2 được chọn từ hydro và -$(CH_2)_u$-CO_2H (ví dụ, -CH_2-CO_2H).

Theo một phương án, hợp chất là chất đồng phân không đối quang 1A và R^2 được chọn từ:

i. -CH_3, -CH_2OH, -CH=CH_2 và -CH(OH)CH_2OH; hoặc

ii. C_{1-4} alkyl (ví dụ, -CH_3 hoặc -CH_2CH_3); hoặc

iii. -CH_3 và -CH_2CH_3.

Theo một phương án, hợp chất là chất đồng phân không đối quang 1B và R^2 được chọn từ:

i. C_{1-4} alkyl, C_{2-6}alkenyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, -$(R^xR^y)_u$-CO_2H (ví dụ, -COOH, -CH_2COOH, -CH_2CH_2-CO_2H, -(CH(CH_3))-CO_2H và -($C(CH_3)_2$-CO_2H), -$(CH_2)_u$-CO_2C_{1-4}alkyl, và -$(CH_2)_u$-$CONR^xR^y$; hoặc

ii. C_{1-4} alkyl, C_{2-6}alkenyl, và hydroxyC_{1-4}alkyl.

Theo một phương án, hợp chất là chất đồng phân không đối quang 1B và R^2 được chọn từ:

i. C_{1-4} alkyl, C_{2-6}alkenyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, -$(CH_2)_u$-CO_2H, -$(CH_2)_u$-CO_2C_{1-4}alkyl, và -$(CH_2)_u$-$CONR^xR^y$; hoặc

ii. C_{1-4} alkyl, C_{2-6}alkenyl, và hydroxyC_{1-4}alkyl.

Theo phương án khác, R^2 được chọn từ hydro và -$(CH_2)_u$-CO_2H (ví dụ, -CH_2-CO_2H).

Theo một phương án, hợp chất là chất đồng phân không đối quang 1B và R^2 được chọn từ:

i. -CH_3, -CH_2OH, -$CH{=}CH_2$ và -$CH(OH)CH_2OH$; hoặc

ii. C_{1-4} alkyl (ví dụ, -CH_3 hoặc -CH_2CH_3); hoặc

iii. -CH_3 và -CH_2CH_3.

Theo phương án khác, R^2 được chọn từ hydro và -$(R^xR^y)_u$-CO_2H (ví dụ, -COOH, -CH_2COOH, -CH_2CH_2-CO_2H, -$(CH(CH_3))$-CO_2H và -$(C(CH_3)_2$-CO_2H),

Theo một phương án, R^2 được chọn từ C_{1-4} alkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, -$(CH_2)_u$-CO_2H, -$(CH_2)_u$-CO_2C_{1-4}alkyl, và -$(CH_2)_w$-$CONR^xR^y$ (cụ thể là -CH_2-CO_2H) và hợp chất là chất đồng phân không đối quang 1A.

Theo một phương án, R^2 được chọn từ C_{1-4} alkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, -$(CH_2)_u$-CO_2H, -$(CH_2)_u$-CO_2C_{1-4}alkyl, và -$(CH_2)_u$-$CONR^xR^y$ (cụ thể là -CH_2-CO_2H) và hợp chất là chất đồng phân không đối quang 1B.

Theo một phương án, R^2 là hydroxyC_{1-4}alkyl (ví dụ,-CH_2OH) và hợp chất là chất đồng phân không đối quang 1A.

Theo một phương án, R^2 là -$(CH_2)_u$-CO_2H (ví dụ,-CH_2-CO_2H) và hợp chất là chất đồng phân không đối quang 1A.

Theo một phương án R^2 và hydro trên nguyên tử cacbon mà nó gắn vào là ^2H (nghĩa là đơteri).

Nhóm R^3 và s

R^3 là hydro hoặc -$(A)_t$-$(CR^xR^y)_q$-X;

s được chọn từ 0 và 1;

t được chọn từ 0 và 1;

q được chọn từ 0, 1 và 2;

trong đó khi R^3 là nhóm -$(A)_t$-$(CR^xR^y)_q$-X thì (i) ít nhất một trong số s, t và q khác 0 và (ii) khi t bằng 0 thì s bằng 1 và q khác 0;

A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl hoặc nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng;

X được chọn từ hydro, halogen, -CN, $-OR^9$, $-(CH_2)_v-CO_2H$, $-(CH_2)_v-CO_2C_{1-4}$alkyl, $-S(O)_d-R^x$, $-C(=O)-C_{1-4}$alkyl, $-S(O)_d-N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, $-NR^xR^y$, $-NHSO_2R^x$, $-NR^xCOR^y$, và $-C(=O)NR^xR^y$;

R^9 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, $-(CH_2)_k-O-C_{1-6}$alkyl, $-(CH_2)_k-O-$(hydroxyC_{1-6}alkyl), hydroxyC_{1-6}alkoxy, $-(CH_2)_k-CO_2C_{1-6}$alkyl, $-(CH_2)_k-CO_2H$, $-C_{1-6}$ alkyl-$N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, $-(CH_2)_j-C_{3-8}$xycloalkyl và $-(CH_2)_j-C_{3-8}$xycloalkenyl;

R^x và R^y độc lập được chọn từ hydro, halogen, nitro, nitril, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, $-(CH_2)_k-O-C_{1-6}$alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, $-COOC_{1-6}$alkyl, $-N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, $-C_{1-6}$alkyl-$N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, $-(CH_2)_k-C(=O)N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, C_{3-8}xycloalkyl và C_{3-8}xycloalkenyl;

hoặc các nhóm R^x và R^y, cùng với nguyên tử cacbon hoặc nitơ mà chúng gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành nhóm C_{3-6}xycloalkyl hoặc nhóm heteroxyclyl no có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, nhóm này có thể tùy ý được ngưng tụ với nhóm heteroxyclyl thơm có từ 3 đến 5 cạnh trong vòng hoặc có thể kết hợp để tạo thành nhóm =CH;

j, d, và e độc lập được chọn từ 0, 1 và 2;

k được chọn từ 1 và 2; và

v độc lập được chọn từ 0 và 1.

Theo một phương án, khi t bằng 1, nhóm $-(CR^xR^y)_q-X$ và phần còn lại của phân tử được gắn với cùng nguyên tử cacbon trong nhóm A. Theo một phương án, khi t bằng 1, nhóm $(CR^xR^y)_q-X$ và phần còn lại của phân tử được gắn với các nguyên tử cacbon khác nhau trong nhómA.

Theo một phương án, R^3 là hydro hoặc $-(A)_t-(CR^xR^y)_q-X$;

s được chọn từ 0 và 1;

t được chọn từ 0 và 1;

q được chọn từ 0, 1 và 2;

trong đó khi R^3 là nhóm $-(A)_t-(CR^xR^y)_q-X$ thì (i) ít nhất một trong số s, t và q khác 0 và (ii) khi t bằng 0 thì s bằng 1 và q khác 0;

A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl hoặc nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng;

X được chọn từ hydro, halogen, -CN, $-OR^9$, $-(CH_2)_v-CO_2H$, $-(CH_2)_v-CO_2C_{1-4}$alkyl, $-S(O)_d-R^x$, $-C(=O)-C_{1-4}$alkyl, $-S(O)_d-N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, $-NR^xR^y$, $-NHSO_2R^x$, $-NR^xCOR^y$, và $-C(=O)NR^xR^y$;

R^9 độc lập được chọn từ hydro và C_{1-6}alkyl;

R^x và R^y độc lập được chọn từ hydro và C_{1-6}alkyl;

d và e độc lập được chọn từ 0, 1 và 2;

v độc lập được chọn từ 0 và 1.

Theo một phương án, R^3 là hydro hoặc $-(A)_t-(CR^xR^y)_q-X$;

s được chọn từ 0 và 1;

t được chọn từ 0 và 1;

q được chọn từ 0, 1 và 2;

trong đó khi R^3 là nhóm $-(A)_t-(CR^xR^y)_q-X$ thì (i) ít nhất một trong số s, t và q khác 0 và (ii) khi t bằng 0 thì s bằng 1 và q khác 0;

A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl hoặc nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng;

X được chọn từ hydro, halogen, -CN, $-OR^9$, $-(CH_2)_v-CO_2H$, $-(CH_2)_v-CO_2C_{1-4}$alkyl, $-C(=O)-C_{1-4}$alkyl, $-NR^xR^y$, $-NR^xCOR^y$, và $-C(=O)NR^xR^y$;

R^9 độc lập được chọn từ hydro và C_{1-6}alkyl;

R^x và R^y độc lập được chọn từ hydro và C_{1-6}alkyl;

v độc lập được chọn từ 0 và 1.

Theo một phương án, R^3 là hydro hoặc $-(A)_t-(CR^xR^y)_q-X$;

s được chọn từ 0 và 1;

t được chọn từ 0 và 1;

q được chọn từ 0, 1 và 2;

trong đó khi R^3 là nhóm $-(A)_t-(CR^xR^y)_q-X$ thì (i) ít nhất một trong số s, t và q khác 0 và (ii) khi t bằng 0 thì s bằng 1 và q khác 0;

A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl hoặc nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng,

trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng;

X được chọn từ hydro, halogen, -CN, -OR^9, -NR^xCOR^y, và -$C(=O)NR^xR^y$;

R^9 độc lập được chọn từ hydro và C_{1-6}alkyl;

R^x và R^y độc lập được chọn từ hydro và C_{1-6}alkyl;

v độc lập được chọn từ 0 và 1.

Theo một phương án, R^3 là hydro hoặc -$(A)_t$-$(CR^xR^y)_q$-X;

s được chọn từ 0 và 1;

t được chọn từ 0 và 1;

q được chọn từ 0, 1 và 2;

trong đó khi R^3 là nhóm -$(A)_t$-$(CR^xR^y)_q$-X thì (i) ít nhất một trong số s, t và q khác 0 và (ii) khi t bằng 0 thì s bằng 1 và q khác 0;

A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl hoặc nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng;

X được chọn từ hydro, halogen (ví dụ, flo), -OR^9, -NR^xCOR^y; và -$C(=O)NR^xR^y$;

R^9 độc lập được chọn từ hydro và C_{1-6}alkyl;

R^x và R^y độc lập được chọn từ hydro và C_{1-6}alkyl;

v độc lập được chọn từ 0 và 1.

Theo một phương án, R^3 là hydro và s bằng 1 nghĩa là gốc -$(CH_2)_sR^3$ là -CH_3.

Theo một phương án, R^3 là hydro và s bằng 0 nghĩa là gốc -$(CH_2)_sR^3$ là -H.

Theo một phương án, t bằng 1 và A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl hoặc nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1 hoặc 2) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng.

Theo một phương án, t bằng 1 và A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl. Theo một phương án, A là nhóm C_{3-5}xycloalkyl. Ví dụ, A được chọn từ nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl và nhóm xyclopentyl. Theo một phương án, A là nhóm xyclopropyl. Theo một phương án, A là nhóm xyclobutyl.

Cụ thể, t bằng 1 và A là nhóm xyclopropyl.

Theo một phương án, t bằng 1 và A là nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng.

Theo một phương án, t bằng 1 và A là nhóm dị vòng có từ 3 đến 5 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng.

Theo một phương án, t bằng 1 và A là nhóm dị vòng không no có từ 3 đến 5 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng, cụ thể là O.

Theo một phương án, t bằng 1 và A là nhóm dị vòng no có từ 3 đến 5 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng, cụ thể là O.

Theo một phương án, t bằng 1 và A là nhóm dị vòng được chọn từ morpholinyl, piperidinyl (ví dụ, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl và piperidin-4-yl), piperidinonyl, pyrolidinyl (ví dụ, pyrolidin-1-yl, pyrolidin-2-yl và pyrolidin-3-yl), pyrolidonyl, azetidinyl, oxetanyl, pyranyl (2H-pyran hoặc 4H-pyran), dihydrothienyl, dihydropyranyl, dihydrofuranyl, dihydrothiazolyl, tetrahydrofuranyl (ví dụ, tetrahydrofuran-3-yl), tetrahydrothienyl, dioxanyl, oxanyl (ví dụ, oxan-4-yl), imidazolinyl, imidazolidinonyl, oxazolinyl, thiazolinyl, pyrazolin-2-yl, pyrazolidinyl, piperazinonyl, piperazinyl, và N-alkyl piperazin như N-metyl piperazinyl.

Theo một phương án, t bằng 1 và A là nhóm dị vòng được chọn từ morpholinyl, piperidinyl (ví dụ, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl và piperidin-4-yl), piperidinonyl, pyrolidinyl (ví dụ, pyrolidin-1-yl, pyrolidin-2-yl và pyrolidin-3-yl), pyrolidonyl, azetidinyl, oxetanyl, pyranyl (2H-pyran hoặc 4H-pyran), dihydropyranyl, dihydrofuranyl, dihydrothiazolyl, tetrahydrofuranyl (ví dụ, tetrahydrofuran-3-yl), dioxanyl, oxanyl (ví dụ, oxan-4-yl), imidazolinyl, imidazolidinonyl, oxazolinyl, pyrazolin-2-yl, pyrazolidinyl, piperazinonyl, piperazinyl, và N-alkyl piperazin như N-metyl piperazinyl.

Cụ thể, t bằng 1 và A là nhóm dị vòng, nhóm này là oxetanyl (ví dụ, oxetan-3-yl).

Cụ thể, t bằng 1 và A là nhóm dị vòng, nhóm này là tetrahydrofuranyl (ví dụ,

tetrahydrofuran-3-yl).

Theo một phương án, X là hydro, s bằng 0 và q bằng 0, và R^3 là nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng. Cụ thể, R^3 là nhóm tetrahydrofuranyl (ví dụ, tetrahydrofuran-3-yl).

Theo một phương án, s bằng 0 và t bằng 1 và A được gắn trực tiếp với nguyên tử oxy được liên kết với isoindolinon. Theo một phương án, s bằng 1 và nhóm xycloalkyl được gắn qua nhóm metylen (nghĩa là $-CH_2-$) với nguyên tử oxy được liên kết với isoindolinon.

Theo một phương án, A là tetrahydrofuranyl và X là hydro.

Theo một phương án, A được chọn từ nhóm xyclopropyl, oxetanyl và tetrahydrofuranyl.

Theo một phương án, q bằng 0. Theo một phương án, q bằng 1. Theo một phương án, q bằng 2.

Theo một phương án, A là nhóm oxetanyl và X là flo.

Khi q khác 0, R^x và R^y được chọn từ hydro, halogen (ví dụ, flo), hydroxy và metyl, ví dụ, hydro và metyl, cụ thể là hydro.

Theo một phương án, q bằng 1 và ít nhất một nhóm R^x và R^y là hydro. Theo một phương án, q bằng 2 và ít nhất hai nhóm R^x và R^y là hydro ví dụ, ba nhóm R^x và R^y là hydro.

Theo một phương án, $-(CR^xR^y)_q-$ được chọn từ $-CH_2-$ và $-CH_2CH_2-$.

Theo một phương án, R^x và R^y cùng nhau tạo thành nhóm heteroxyclyl no có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng.

Theo một phương án, t bằng 0 và $-(CR^xR^y)_q-$ là $-CH_2-$. Theo một phương án, t bằng 0, s bằng 0, $-(CR^xR^y)_q-$ là $-CH_2-$ và X là hydroxy.

Theo một phương án, X được chọn từ -CN, -OH, $-O-C_{1-4}$alkyl, -O-hydroxyC_{1-4}alkyl, $-S(O)_d-C_{1-4}$alkyl, $-C(=O)-C_{1-4}$alkyl, $-NR^xR^y$, $-NR^xCOR^y$ và $-C(=O)NR^xR^y$.

Theo một phương án, X được chọn từ -CN, -OH, $-O-CH_2CH_2OH$,$-S(O)_d-C_{1-4}$alkyl và $-C(=O)NR^xR^y$ (ví dụ, $-C(=O)NH_2$ hoặc $-C(=O)NH(CH_3)$). Theo một phương án, X được chọn từ -CN, -OH, $-C(=O)NH_2$ hoặc $-C(=O)NH(CH_3)$.

Theo một phương án, X được chọn từ hydro, halogen, -CN, $-OR^9$, và

-C(=O)NR^xR^y. Theo phương án khác, X được chọn từ hydro, halogen, -CN, -OH, $-OCH_3$, và $-C(=O)NH_2$. Theo phương án khác, X được chọn từ hydro, flo, -CN, -OH, và $-C(=O)NH_2$.

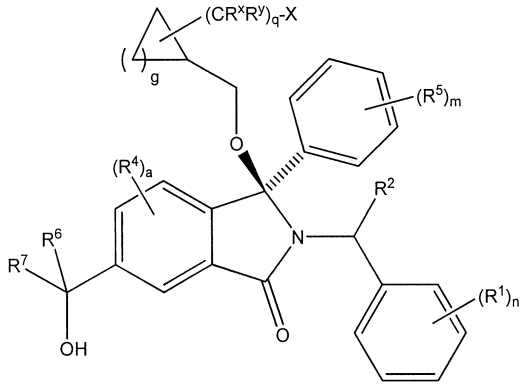
Theo một phương án, X được chọn từ hydro, flo, -CN, -OH và $-C(=O)NH_2$. Theo một phương án, X được chọn từ hydro, -CN, -OH và $-C(=O)NH_2$. Theo một phương án, X được chọn từ -CN, -OH và $-C(=O)NH_2$.

Theo một phương án X được chọn từ -OH và $-C(=O)NH_2$, ví dụ, -OH.

Theo một phương án, X là nhóm -C(=O)NR^xR^y (ví dụ, $-C(=O)NH_2$ hoặc $-C(=O)NH(CH_3)$.

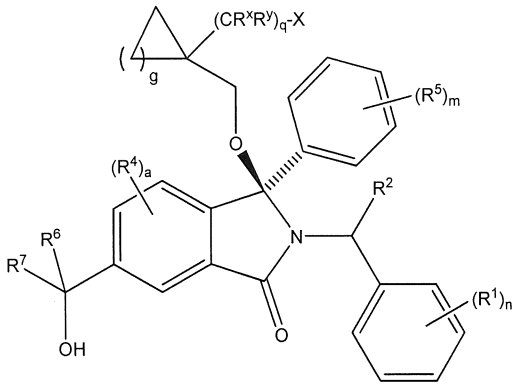
Theo một phương án, R^x và R^y là hydro, halogen (ví dụ, flo), hydroxy và metyl. Theo một phương án, R^x và R^y là hydro và metyl. Theo một phương án, R^x và R^y cùng nhau tạo thành nhóm heteroxyclyl no có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng.

Theo một phương án, A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl (nghĩa là g bằng 1, 2 hoặc 3) và t bằng 1 và s bằng 0 hoặc 1, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (If) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



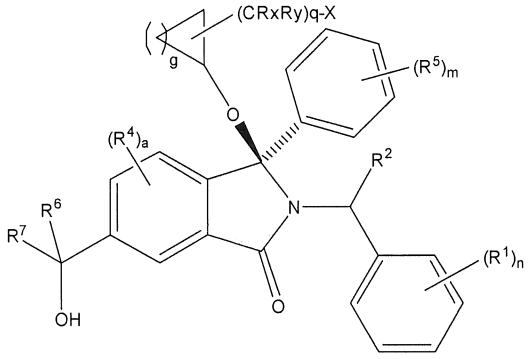
(If)

Theo một phương án, A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl (nghĩa là g bằng 1, 2 hoặc 3) và t bằng 1 và s bằng 1, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ig) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(Ig)

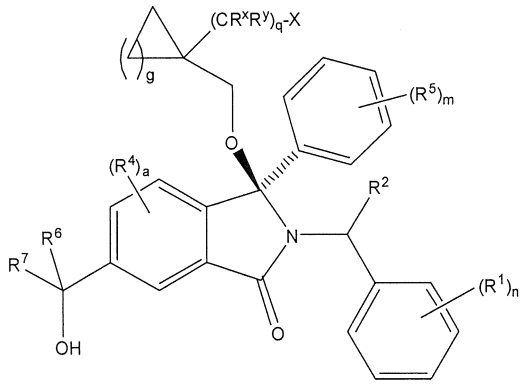
Theo một phương án, A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl (nghĩa là g bằng 1, 2 hoặc 3) và t bằng 1 và s bằng 0, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ig') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(Ig')

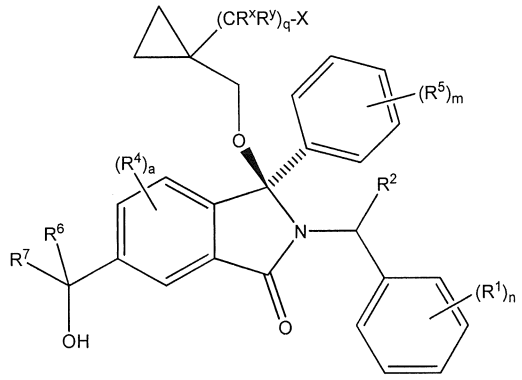
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ig') và g bằng 2.

Theo một phương án, A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl (nghĩa là g bằng 1, 2 hoặc 3) và t bằng 1 và s bằng 1, và nhóm xycloalkyl được thế hai lần theo cặp (nghĩa là cả hai nhóm $-(CR^xR^y)_q-X$ và nhóm $-CH_2$-O-isoindolinon được gắn với cùng nguyên tử của nhóm xycloalkyl), và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ih) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



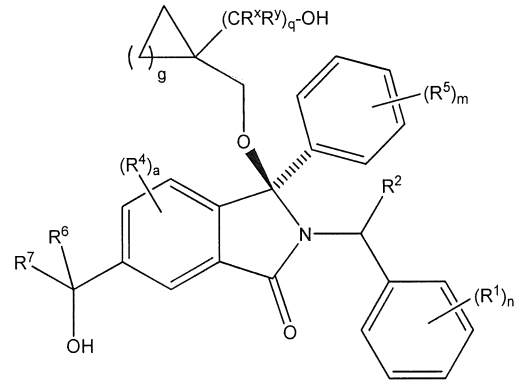
(Ih)

Theo một phương án, A là nhóm xyclopropyl (nghĩa là g bằng 1), t bằng 1 và s bằng 1. Do đó, nhóm xycloalkyl là nhóm xyclopropyl và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ii) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



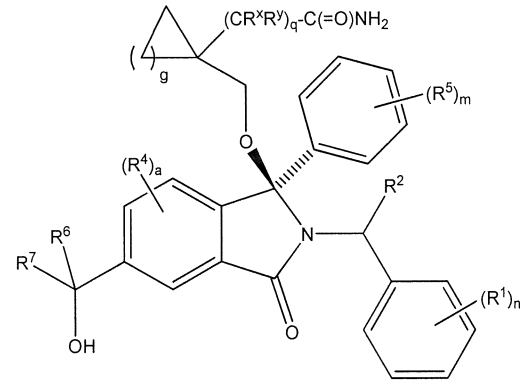
(Ii).

Theo một phương án, A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl (nghĩa là g bằng 1, 2 hoặc 3), t bằng 1, s bằng 1 và X là hydroxy, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ij) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



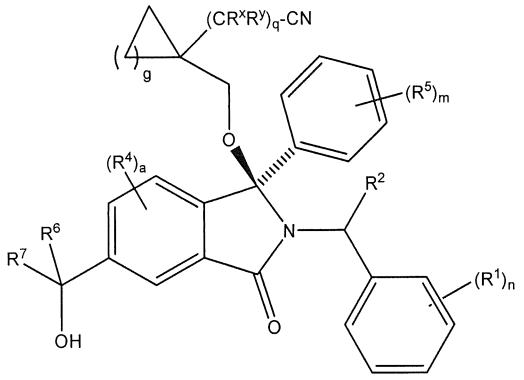
(Ij).

Theo một phương án, A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl (nghĩa là g bằng 1, 2 hoặc 3), t bằng 1, s bằng 1 và X là nhóm $-C(=O)NH_2$ và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ik) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



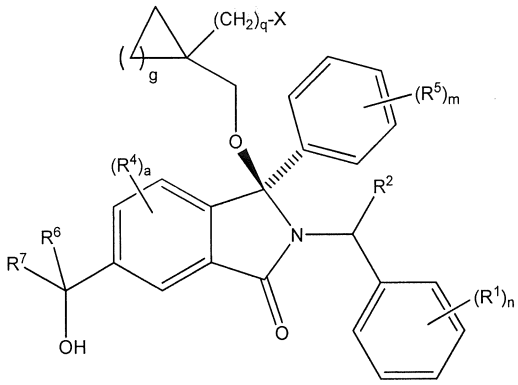
(Ik)

Theo một phương án, A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl (nghĩa là g bằng 1, 2 hoặc 3), t bằng 1, s bằng 1 và X là –CN và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ik') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



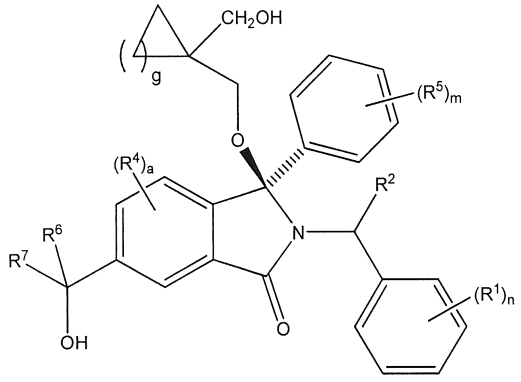
(Ik')

Theo phương án khác, A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl (nghĩa là g bằng 1, 2 hoặc 3), t bằng 1, s bằng 1 và R^x và R^y là hydro (bao gồm cả ^1H và ^2H) và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (IL) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



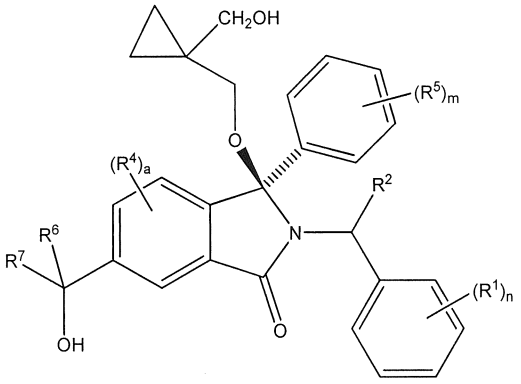
(IL)

Theo một phương án, A là nhóm xyclopropyl hoặc xyclobutyl (nghĩa là g bằng 1 hoặc 2), t bằng 1, s bằng 1 và X là hydroxy và hợp chất có công thức (IL) là hợp chất có công thức (Im) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



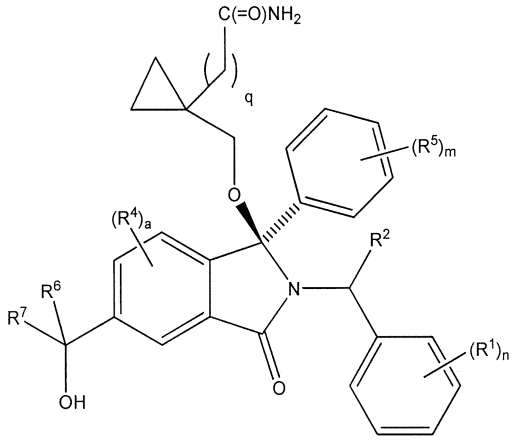
(Im).

Theo một phương án, g bằng 1 và hợp chất có công thức (Im) là hợp chất có công thức (Im') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(Im').

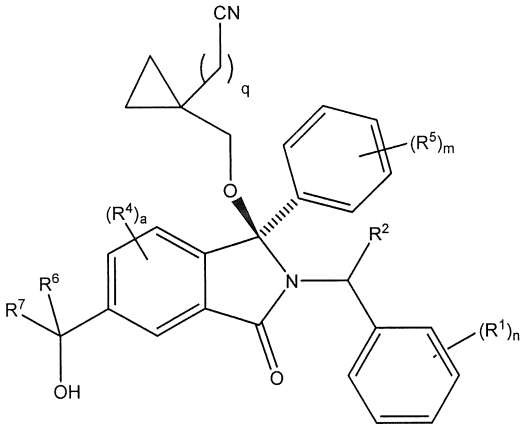
Theo một phương án, A là nhóm C_3-xycloalkyl (nghĩa là g bằng 1), t bằng 1, s bằng 1 và X là nhóm -C(=O)NH_2 và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (In) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(In).

trong đó q bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án của hợp chất có công thức (In), q bằng 0. Theo một phương án, A là nhóm C_3-xycloalkyl (nghĩa là g bằng 1), t bằng 1, s bằng 1 và X là nhóm -CN và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (In') hoặc

tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



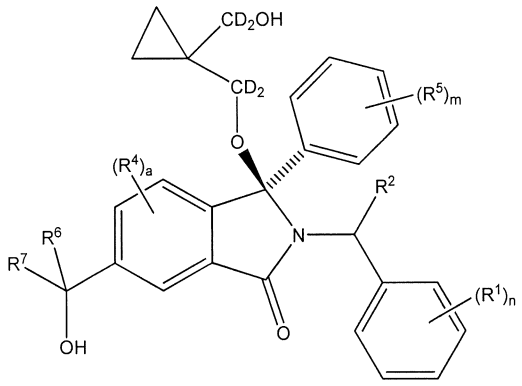
(In').

trong đó q bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án của hợp chất này (In), q bằng 0.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I) và các công thức phụ của nó, các hydro trong nhóm -(CR^xR^y)- của R^3 là ^2H (nghĩa là đơteri, D). Theo một phương án, các hydro trong nhóm -CH_2-O là ^2H (nghĩa là đơteri, D). Theo một phương án, các hydro trong nhóm -(CR^xR^y)- và -CH_2-O là ^2H (nghĩa là đơteri, D).

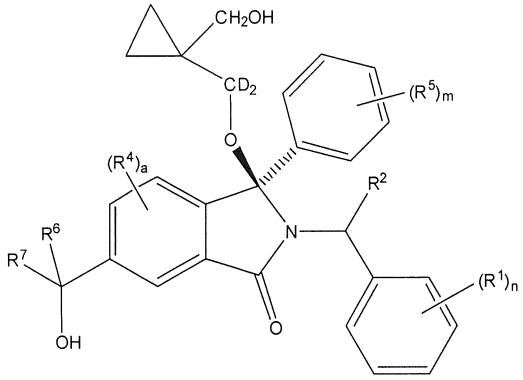
Theo một phương án, q bằng 0 hoặc 1 và R^x và R^y là hydro hoặc đơteri.

Theo một phương án, A là nhóm xyclopropyl (nghĩa là g bằng 1), t bằng 1, s bằng 1, X là hydroxy và các hydro trong nhóm -(CR^xR^y)- và -CH_2-O là ^2H (hoặc D), và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Io) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:

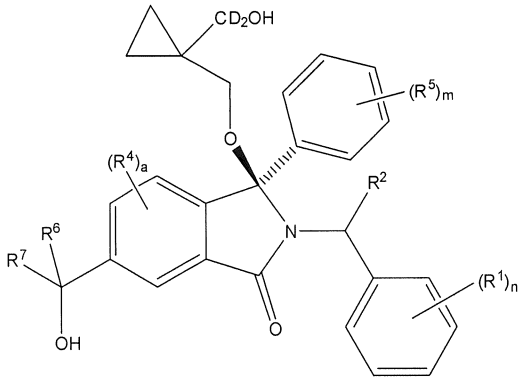


(Io)

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Io') hoặc (Io'') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:

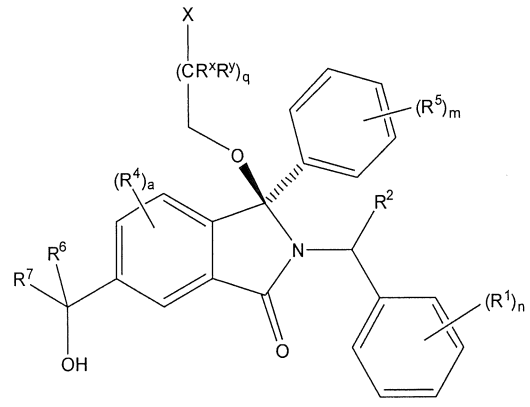


(Io')



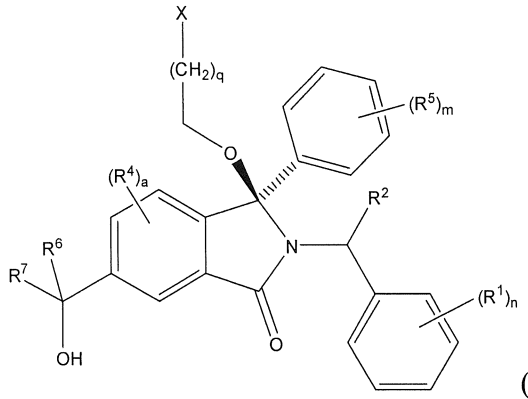
hoặc (Io'')

Theo một phương án, R^3 là $-(CR^xR^y)_q-X$ và s bằng 1, t bằng 0 và q bằng 1 hoặc 2, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ip):



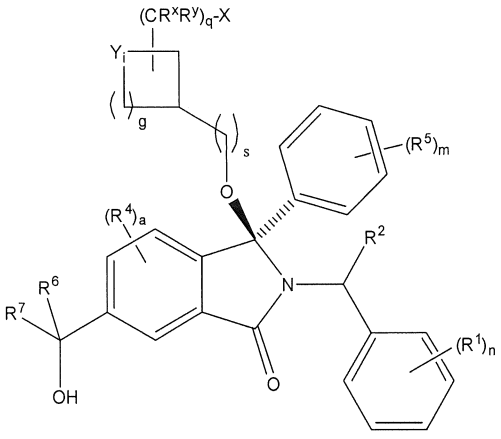
(Ip).

Theo một phương án, R^x và R^y là H, và hợp chất có công thức (Ip) là hợp chất có công thức (Ip') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



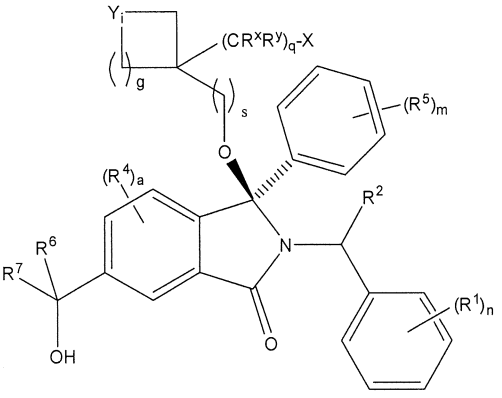
(Ip')

Theo một phương án, A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl hoặc nhóm dị vòng no có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, trong đó t bằng 1, và s bằng 1, Y độc lập được chọn từ -CH_2-, O, hoặc SO_2, i bằng 0 hoặc 1, g bằng 1, 2, 3 hoặc 4 và i + g bằng 1, 2, 3 hoặc 4 và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Iq) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(Iq)

Theo một phương án hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Iq') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(Iq')

Theo một phương án của hợp chất có công thức (Iq'), q bằng 1 và R^x, R^y và X

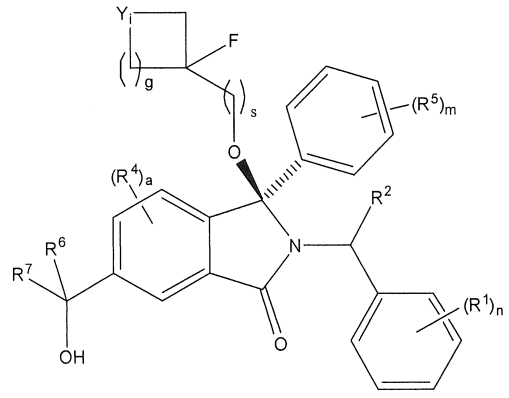
là hydro.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (Iq'), q bằng 1, R^x và R^y là hydro, và X là hydroxy.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (Iq'), q bằng 1, R^x và R^y là hydro, và X là flo.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (Iq'), q bằng 0. Theo một phương án của hợp chất có công thức (Iq'), q bằng 0 và X là flo.

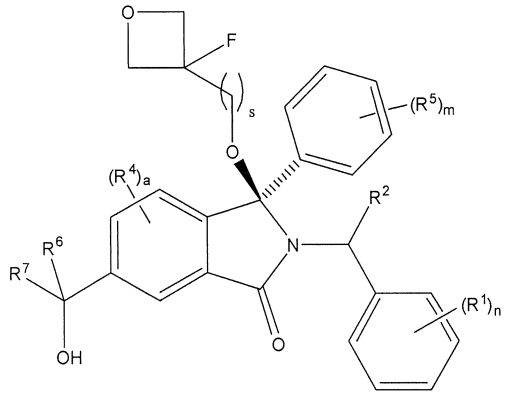
Theo một phương án, q bằng 0 và X là flo và hợp chất có công thức (Iq') là hợp chất có công thức (Iq'') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(Iq'')

Theo một phương án của hợp chất có công thức (Iq') hoặc hợp chất có công thức (Iq''), g bằng 1, i bằng 1 và Y là O.

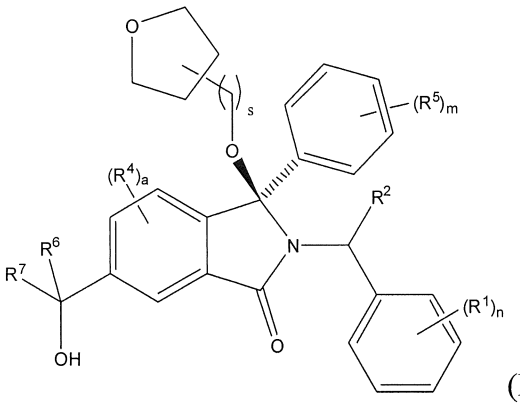
Theo một phương án, g bằng 1, i bằng 1, Y là O, q bằng 0 và X là F và hợp chất có công thức (Iq') là hợp chất có công thức (Iq''') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(Iq''')

Theo một phương án, i bằng 1 và Y là O hoặc SO_2, cụ thể là O. Theo một phương án, hợp chất có công thức (Iq) là hợp chất có công thức (Iq'''') hoặc tautome

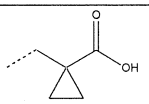
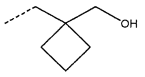
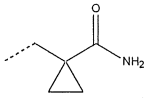
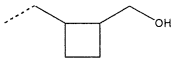
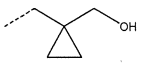
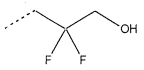
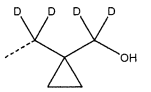
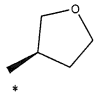
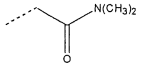
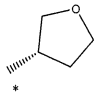
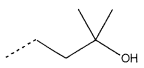
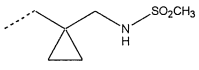
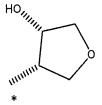
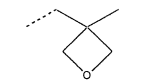
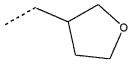
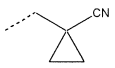
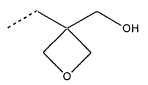
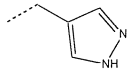
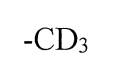
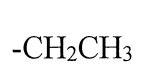
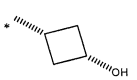
hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:

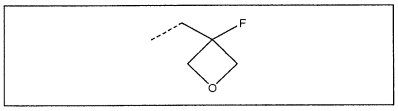


(Iq’’’’).

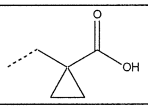
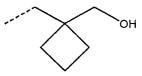
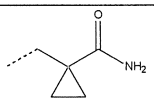
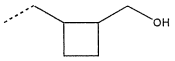
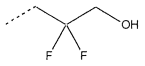
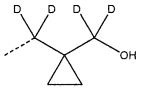
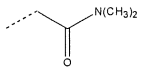
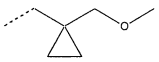
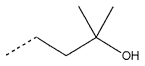
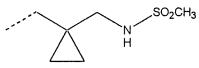
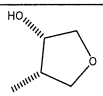
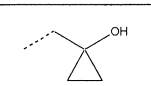
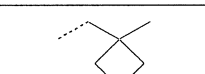
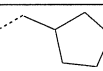
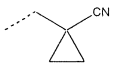
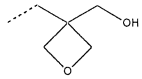
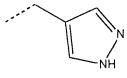
Theo một phương án, s bằng 0, t bằng 1, A là tetrahydofuranyl, q bằng 0 và X là hydro. Theo một phương án, R^3 là tetrahydrofuranyl và s bằng 0.

Theo một phương án, $-(CH_2)_sR^3$ được chọn từ các nhóm có công thức trong bảng sau (điểm gắn với oxy được thể hiện bằng liên kết nét đứt hoặc các điểm liên kết được đánh dấu bằng ký hiệu “*”):

$-CH_3$		
$-CH_2CH_2OH$		
$-CH_2CH_2CH_2OH$		
		
		
		
		
		
		
$-CD_3$	$-CH_2CH_3$	



Theo một phương án, $-(CH_2)_sR^3$ được chọn từ các nhóm có công thức trong bảng sau (điểm gắn với oxy được thể hiện bằng liên kết nét đứt hoặc các điểm liên kết được đánh dấu bằng ký hiệu "*"):

$-CH_3$		
$-CH_2CH_2OH$		
$-CH_2CH_2CH_2OH$		
		
		
		
		
		

Theo một phương án, A là nhóm xyclopropyl, t bằng 1, s bằng 1, R^x và R^y là hydro và X là nhóm -OH.

Theo một phương án A là nhóm xyclopropyl, t bằng 1, s bằng 1, R^x và R^y là hydro và X là nhóm -CN.

Theo một phương án, R^3 là hydro và s bằng 1. Theo một phương án, X là hydro và s, t, và q bằng 0.

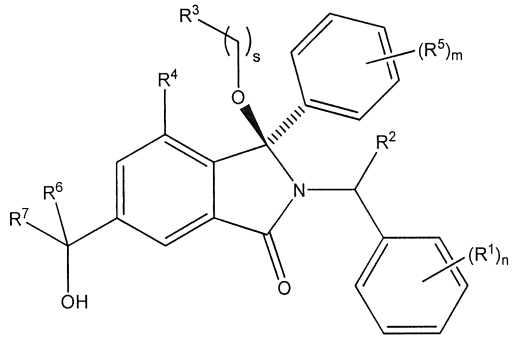
Nhóm R^4 và a

a bằng 0, 1, 2 hoặc 3. Nói theo cách khác, nhóm phenyl của isoindolin-1-on có thể có 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^4.

Theo một phương án, a bằng 0 hoặc 1. Theo phương án khác, a bằng 0. Theo phương án khác, a bằng 1.

Khi a bằng 2 hoặc 3 (nghĩa là nhóm phenyl của isoindolin-1-on được thế bằng nhiều hơn một nhóm R^4) các nhóm thế R^4 có thể giống nhau hoặc khác nhau (nghĩa là độc lập được chọn từ các định nghĩa của nhóm R^4).

Theo một phương án, a bằng 1 và nhóm thế R^4 là ở vị trí 4 của isoindolin-1-on, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ir) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:

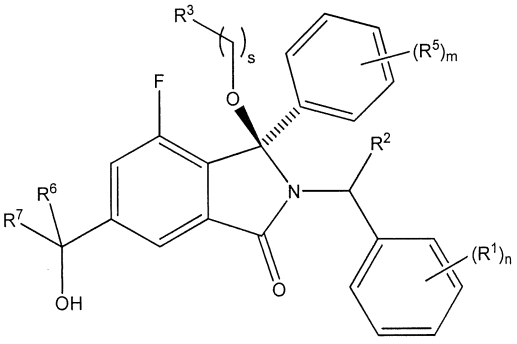


(Ir)

R^4 độc lập được chọn từ halogen, nitril, C_{1-4} alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy và haloC_{1-4}alkoxy.

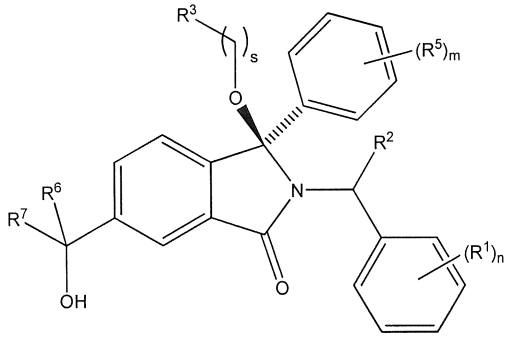
Theo một phương án, R^4 là halogen. Theo một phương án, R^4 là flo hoặc clo. Theo phương án khác, R^4 là flo.

Theo một phương án, a bằng 1, nhóm thế R^4 là ở vị trí 4 của isoindolin-1-on, và R^4 là F và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Is) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(Is).

Theo một phương án, a bằng 0, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (It) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(It).

Theo một phương án, R^4 là C_{1-4} alkyl (ví dụ, $-CH_3$), hoặc halogen (ví dụ, F hoặc Cl) và a bằng 1.

Theo một phương án, a bằng 0 và nhóm R^4 không có mặt (nghĩa là hydro).

Theo một phương án, a bằng 0 hoặc 1 và R^4 là halogen (ví dụ, flo).

Nhóm R^5 và m

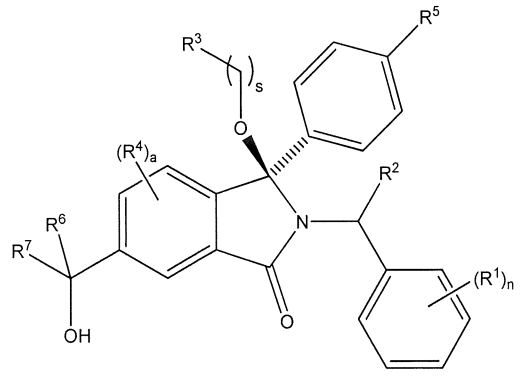
m bằng 1 hoặc 2. Nói theo cách khác, nhóm phenyl có thể có 1 hoặc 2 nhóm thế R^5.

Theo một phương án, m bằng 1 và nhóm phenyl có thể một nhóm thế.

R^5 có thể được liên kết ở vị trí ortho (hoặc *o*-), meta (hoặc *m*-) hoặc para (hoặc *p*-) của nhóm phenyl, trong đó vị trí này được xác định so với điểm gắn của nhóm phenyl với vị trí 3 của vòng isoindolin-1-on.

Khi m bằng 2 (nghĩa là nhóm phenyl được thế bằng nhiều hơn một nhóm R^5) các nhóm thế R^5 có thể giống nhau hoặc khác nhau (nghĩa là độc lập được chọn từ các định nghĩa của nhóm R^5).

Theo một phương án, m bằng 1 và nhóm thế R^4 là ở vị trí *p* của nhóm phenyl, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Iu) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(Iu)

R^5 độc lập được chọn từ halogen, nitril, C_{1-4} alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy và haloC_{1-4}alkoxy.

Theo một phương án, R^5 là halogen, C_{1-4} alkyl, haloC_{1-4}alkyl hoặc C_{1-4}alkoxy. Theo phương án khác R^5 là halogen (ví dụ, clo).

Theo một phương án, R^5 là halogen (ví dụ, Cl hoặc F), C_{1-4} alkyl (ví dụ, $-CH_2CH_3$), nitril, haloC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CF_3$, hoặc $-CF_2CH_3$), hoặc haloC_{1-4}alkoxy (ví dụ, $-OCF_3$), và m bằng 1 hoặc 2.

Theo một phương án, m bằng 1 và R^5 được chọn từ halogen, nitril, C_{1-4} alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy và haloC_{1-4}alkoxy.

Theo một phương án, m = 1 và R^5 là -Cl (ví dụ, *p*-Cl), -F (ví dụ, 4-F), -CN (ví dụ, *p*-CN), $-CF_3$ (ví dụ, *p*-CF_3), $-OCF_3$ (ví dụ, *p*-OCF_3), CF_2CH_3 (ví dụ, *p*-CF_2CH_3) hoặc $-CH_2CH_3$ (ví dụ, *p*-CH_2CH_3), hoặc m = 2 và R^5 là *p*-F hoặc *m*-F.

Theo một phương án, m = 1 và R^5 là -Cl (ví dụ, *p*-Cl)

Nhóm R^6 và R^7

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, -COOC_{1-6}alkyl, $-(CH_2)_j$-O-C_{1-6}alkyl, $-(CH_2)_j$-O-(hydroxyC_{1-6}alkyl), -C_{1-6}alkyl-NR^xR^y, $-(CR^xR^y)_p$-$CONR^xR^y$, $-(CR^xR^y)_p$-NR^xCOR^y, $-(CR^xR^y)_p$-O-CH_2-$CONR^xR^y$, nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, $-CH_2$-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, $-CH_2$-O-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, $-CH_2$-NH-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, $-CH_2$-N(C_{1-6}alkyl)-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -C(=O)NH-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, C_{3-8}xycloalkyl, $-CH_2$-C_{3-8}xycloalkyl, $-CH_2$-O-C_{3-8}xycloalkyl, và C_{3-8}xycloalkenyl, trong đó nhóm xycloalkyl, xycloalkenyl hoặc nhóm dị vòng nêu trên có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z, và trong đó trong mỗi trường hợp nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng;

hoặc các nhóm R^6 và R^7, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành nhóm C_{3-6}xycloalkyl hoặc nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng, và trong đó nhóm C_{3-6}xycloalkyl và nhóm heteroxyclyl nêu trên có thể tùy ý được thế bằng một

hoặc nhiều nhóm R^z;

R^x và R^y độc lập được chọn từ hydro, halogen, nitro, nitril, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, -$(CH_2)_k$-O-C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, -COOC_{1-6}alkyl, -N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$, -C_{1-6}alkyl-N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$, -$(CH_2)_k$-C(=O)N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$, C_{3-8}xycloalkyl và C_{3-8}xycloalkenyl;

hoặc các nhóm R^x và R^y, cùng với nguyên tử cacbon hoặc nitơ mà chúng gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành nhóm C_{3-6}xycloalkyl hoặc nhóm heteroxyclyl no có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, nhóm này có thể tùy ý được ngưng tụ với nhóm heteroxyclyl thơm có từ 3 đến 5 cạnh trong vòng;

hoặc khi trên nguyên tử cacbon, các nhóm R^x và R^y có thể kết hợp với nhau để tạo thành nhóm $=CH_2$;

R^z độc lập được chọn từ halogen, nitro, nitril, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, =O, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, -$(CH_2)_k$-O-C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, -C(=O)C_{1-6}alkyl, -C(=O)C_{1-6}alkyl-OH, -C(=O)C_{1-6}alkyl-N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$, -C(=O)N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$, -$(CH_2)_r$-CO_2C_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_r$-CO_2H, -N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$, -C_{1-6}alkyl-N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng -C(=O)C_{1-4}alkyl, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng -C(=O)OC_{1-4}alkyl, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng -C(=O)N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$, nhóm -C(=O)heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, C_{3-8}xycloalkyl và C_{3-8}xycloalkenyl, trong đó nếu R^7 là pyridin thì R^z không là nhóm $-NH_2$;

j, e, r và p độc lập được chọn từ 0, 1 và 2; và

k được chọn từ 1 và 2.

Theo một phương án, R^6 và R^7 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, -COOC_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_j$-O-C_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_j$-O-(hydroxyC_{1-6}alkyl), -C_{1-6}alkyl-NR^xR^y, -$(CR^xR^y)_p$-$CONR^xR^y$, -$(CR^xR^y)_p$-NR^xCOR^y, -$(CR^xR^y)_p$-O-CH_2-$CONR^xR^y$, nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -CH_2-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -CH_2-O-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -CH_2-NH-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -CH_2-N(C_{1-6}alkyl)-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -C(=O)NH-nhóm dị

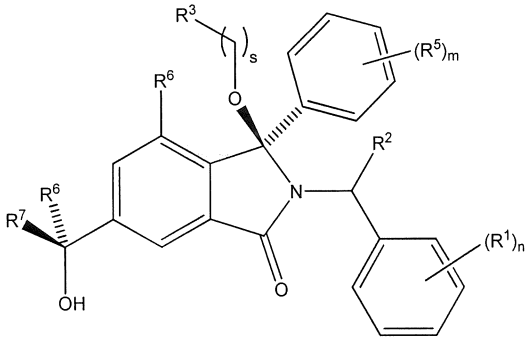
vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, C_{3-8}xycloalkyl, -CH_2-C_{3-8}xycloalkyl, -CH_2-O-C_{3-8}xycloalkyl, và C_{3-8}xycloalkenyl, trong đó nhóm xycloalkyl, xycloalkenyl hoặc nhóm dị vòng nêu trên có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z, và trong đó trong mỗi trường hợp nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng;

Theo một phương án, R^7 là nhóm xycloalkyl, xycloalkenyl hoặc nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z được chọn từ C_{1-6}alkyl (ví dụ, metyl), C_{1-6}alkoxy (ví dụ, metoxy) và -C(=O)C_{1-6}alkyl (ví dụ, -C(=O)CH_3).

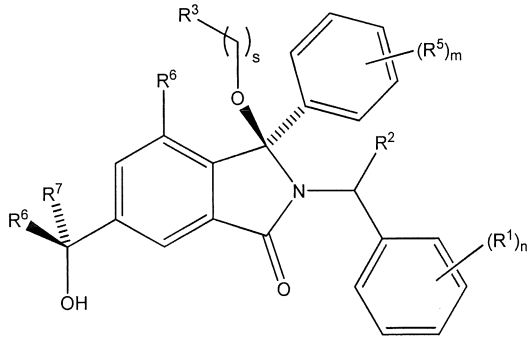
Theo một phương án, R^7 là nhóm xycloalkyl hoặc xycloalkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z, trong đó R^z là hydroxy.

R^6 và R^7 có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Khi nhóm R^6 và R^7 khác nhau, hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại dưới dạng ít nhất hai chất đồng phân không đối quang:



Chất đồng phân không đối quang 2A



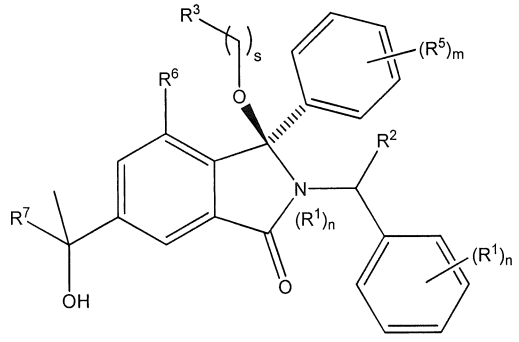
Chất đồng phân không đối quang 2B

Để tránh hiểu nhầm, hợp chất có công thức chung (I) và tất cả các công thức phụ bao gồm cả chất đồng phân không đối quang riêng biệt và hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang được đề cập dưới dạng epime ở nhóm -CR^6R^7OH.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), R^6 và R^7 là khác nhau và hợp chất là chất đồng phân không đối quang 2A hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó.

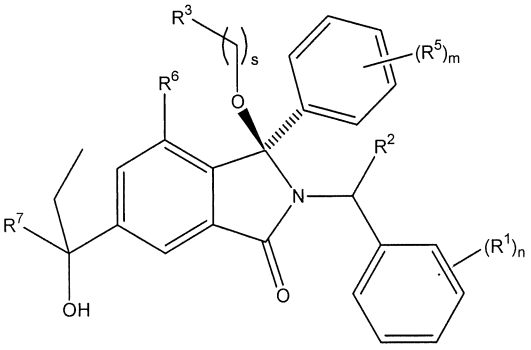
Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), R^6 và R^7 là khác nhau và hợp chất là chất đồng phân không đối quang 2B hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, R^6 là metyl và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Iv) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(Iv).

Theo một phương án, R^6 là etyl và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Iv') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(Iv')

Theo một phương án, R^7 được chọn từ C_{1-6}alkyl hoặc haloC_{1-6}alkyl. Theo một phương án R^7 là nhóm C_{3-6}xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclohexyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z (ví dụ, -OH).

Theo một phương án, R^7 được chọn từ C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_j$-O-C_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_j$-O-(hydroxyC_{1-6}alkyl), -C_{1-6}alkyl-NR^xR^y (ví dụ, -C_{1-6}alkyl-$N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$), -$(CR^xR^y)_p$-$NR^xCOR^y$, nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -CH_2-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -CH_2-NH-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -CH_2-N(C_{1-6}alkyl)-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng,

-C(=O)NH-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, C_{3-8}xycloalkyl, và -CH_2-C_{3-8}xycloalkyl, trong đó nhóm xycloalkyl hoặc nhóm dị vòng nêu trên có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z, và trong đó trong mỗi trường hợp nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng.

Theo một phương án, R^7 được chọn từ C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_j$-O-C_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_j$-O-(hydroxyC_{1-6}alkyl), -C_{1-6}alkyl-N$(H)_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$, nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -CH_2-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -C(=O)NH-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, C_{3-8}xycloalkyl, và -CH_2-C_{3-8}xycloalkyl, trong đó nhóm xycloalkyl hoặc nhóm dị vòng nêu trên có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z, và trong đó trong mỗi trường hợp nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng.

Theo một phương án, R^7 được chọn từ nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -CH_2-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -C(=O)NH-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, C_{3-8}xycloalkyl, và -CH_2-C_{3-8}xycloalkyl, trong đó nhóm xycloalkyl hoặc nhóm dị vòng nêu trên có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z, và trong đó trong mỗi trường hợp nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng.

Theo một phương án, R^7 được chọn từ nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng và -CH_2-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z, và trong đó trong mỗi trường hợp nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, hoặc 2) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng.

Theo một phương án, nhóm dị vòng là nhóm dị vòng no. Theo một phương án, R^7 là nhóm dị vòng no có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng hoặc -CH_2-(nhóm dị vòng no có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng) như trong đó nhóm dị vòng được chọn từ oxetanyl, oxanyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, pyrolidinyl, imidazolinyl, azetidinyl, thiomorpolinyl, như oxanyl, piperdinyl hoặc piperazinyl.

Theo một phương án, R^7 được chọn từ nhóm dị vòng no có từ 3 đến 6 cạnh

trong vòng và -CH_2-nhóm dị vòng no có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z, và trong đó trong mỗi trường hợp nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S. Theo một phương án, R^7 được chọn từ nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng và -CH_2-(nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng), trong đó nhóm dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z, và trong đó nhóm dị vòng có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O, S.

Theo một phương án, R^7 là nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng hoặc -CH_2-(nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng), trong đó nhóm dị vòng no chứa nitơ này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z và trong đó nhóm dị vòng no chứa nitơ có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O, S. Theo một phương án, nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng (như có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng) được chọn từ piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, pyrolidinyl, imidazolinyl, azetidinyl, thiomorpolinyl, như piperdinyl hoặc piperazinyl.

Theo một phương án, R^7 là nhóm dị vòng thơm chứa nitơ có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng hoặc -CH_2-(nhóm dị vòng thơm chứa nitơ có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng), trong đó nhóm dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z và trong đó nhóm dị vòng có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O, S.

Theo phương án khác, R^7 là nhóm dị vòng thơm chứa nitơ có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm nhóm R^z, ví dụ, được chọn từ halogen (ví dụ, flo), $C_{1\text{-}6}$alkyl (ví dụ, metyl), $C_{1\text{-}6}$alkoxy (ví dụ, metoxy),and -C(=O)$C_{1\text{-}6}$alkyl (ví dụ, -C(=O)CH_3).

Theo một phương án, R^7 là nhóm dị vòng thơm chứa oxy có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng hoặc -CH_2-(nhóm dị vòng thơm chứa oxy có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng), trong đó nhóm dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z và trong đó nhóm dị vòng có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O, S.

Theo phương án khác, R^7 là nhóm dị vòng thơm chứa oxy có từ 3 đến 6 cạnh

trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z, ví dụ, các nhóm R^z được chọn từ halogen (ví dụ, flo), C_{1-6}alkyl (ví dụ, metyl), C_{1-6}alkoxy (ví dụ, metoxy), và -C(=O)C_{1-6}alkyl (ví dụ, -C(=O)CH_3).

Theo một phương án, R^7 được chọn từ nhóm heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z.

Theo một phương án, R^7 được chọn từ các nhóm heteroxyclyl thơm có 5 cạnh trong vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z. Theo một phương án, R^7 được chọn từ nhóm heteterocyclyl thơm chứa nitơ (ví dụ, diaza) có 5 cạnh trong vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z. Theo một phương án, R^7 là nhóm pyrazolyl (ví dụ, pyrazol-4-yl hoặc pyrazol-3-yl).

Theo một phương án, R^7 được chọn từ nhóm heteterocyclyl no có 6 cạnh trong vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z. Theo một phương án, R^7 được chọn từ nhóm heteteroxyclyl no chứa oxy hoặc nitơ có 6 cạnh trong vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z.

Theo một phương án, R^7 được chọn từ oxanyl, piperidinyl, pyrazolyl hoặc imidazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z. Theo một phương án, R^7 được chọn từ oxanyl, piperidinyl, pyrazolyl hoặc imidazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z, trong đó R^z được chọn từ halo (ví dụ, -F) hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl).

Theo một phương án, R^7 được chọn từ oxanyl (còn được gọi là tetrahydropyranyl) hoặc piperidinyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z. Theo một phương án, R^7 được chọn từ oxanyl hoặc piperidinyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z, trong đó R^z được chọn từ halo (ví dụ, -F) hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl), cụ thể là halo (ví dụ, -F).

Theo một phương án, R^7 là C_{3-8}xycloalkyl như C_{3-6}xycloalkyl (ví dụ, xyclobutyl hoặc xyclohexyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z, ví dụ, trong đó R^z là hydroxy. Theo một phương án, R^7 là xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy. Theo một phương án, R^7 là xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxyl, trong hóa học lập thể trans (ví dụ, trans-4-hydroxyxyclohexan).

Theo một phương án, R^7 được chọn từ -CH_2-NH-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng (ví dụ, -CH_2-NH-oxanyl và -CH_2-N(C_{1-6}alkyl)-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng (ví dụ, -CH_2NCH_3-(piperidinyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z (ví dụ, metyl, -$COCH_3$).

Theo một phương án, R^7 là -(CR^xR^y)$_p$-$CONR^xR^y$ hoặc -C(=O)NH-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng. Theo một phương án, R^7 là -C(=O)NH-nhóm dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh trong vòng (ví dụ, piperidinyl, pyrazolyl, hoặc azetidinyl).

Theo một phương án, R^7 là -(CR^xR^y)$_p$-$CONR^xR^y$. Theo một phương án, R^7 là -(CR^xR^y)$_p$-CONH(C_{1-4}alkyl), cụ thể là -(CO)$NHCH_3$, -(CO)$NHCH_2CH_3$ hoặc -(CO)NH($CH(CH_3)_2$).

Theo một phương án, R^7 là -C(=O)NH-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng (ví dụ, -C(=O)NH-piperidinyl, -C(=O)NH-azetidinyl hoặc -C(=O)NH-pyrazolyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z (ví dụ, metyl, -$COCH_3$).

Theo một phương án, R^7 là -C_{1-6}alkyl-NR^xR^y (ví dụ, -C_{1-6}alkyl-N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$). Theo một phương án, R^7 là -CH_2NH_2, -CH_2NHCH_3, hoặc -$CH_2N(CH_3)_2$. Theo một phương án, R^7 là -C_{1-6}alkyl-NR^xR^y trong đó R^x là C_{3-8}xycloalkyl. Theo một phương án, R^7 là -C_{1-2}alkyl-NH-C_{3-6}xycloalkyl (ví dụ, -CH_2-NH-xyclopropyl).

Theo một phương án, R^7 là -C_{1-6}alkyl-NR^xR^y trong đó các nhóm R^x và R^y, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành nhóm C_{3-6}xycloalkyl hoặc nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng. Theo một phương án, R^x và R^y cùng nhau tạo thành nhóm heteroxyclyl no có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng ví dụ, piperazinyl.

Theo một phương án, R^7 là -C_{1-6}alkyl-NR^xR^y, trong đó các nhóm R^x và R^y, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm C_{3-6}xycloalkyl hoặc nhóm heteroxyclyl no có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, nhóm này có thể tùy ý được ngưng tụ với nhóm heteroxyclyl thơm có từ 3 đến 5 cạnh trong vòng. Theo một phương án, R^7 là -C_{1-6}alkyl-NR^xR^y, trong đó các nhóm R^x và R^y, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm heteroxyclyl no có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, nhóm này được ngưng tụ với nhóm heteroxyclyl thơm có từ 3 đến 5 cạnh trong vòng. R^z độc lập được chọn từ halogen, nitro, nitril, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, =O, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, -(CH_2)$_k$-O-C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy,

$-C(=O)C_{1-6}$alkyl, $-C(=O)C_{1-6}$alkyl-OH, $-C(=O)C_{1-6}$alkyl-$N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, $-C(=O)N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, $-(CH_2)_r-CO_2C_{1-6}$alkyl, $-(CH_2)_r-CO_2H$, $-N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, $-C_{1-6}$alkyl-$N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng $-C(=O)C_{1-4}$alkyl, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng $-C(=O)OC_{1-4}$alkyl, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng $-C(=O)N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, nhóm -C(=O)heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, C_{3-8}xycloalkyl và C_{3-8}xycloalkenyl.

Theo một phương án, R^z độc lập được chọn từ halogen (ví dụ, flo), C_{1-6}alkyl (ví dụ, metyl), C_{1-6}alkoxy (ví dụ, metoxy), và $-C(=O)C_{1-6}$alkyl (ví dụ, $-C(=O)CH_3$).

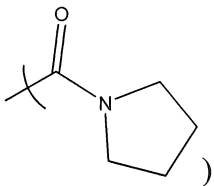
Theo một phương án, R^z độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl (ví dụ, metyl), C_{1-6}alkoxy (ví dụ, metoxy), và $-C(=O)C_{1-6}$alkyl (ví dụ, $-C(=O)CH_3$).

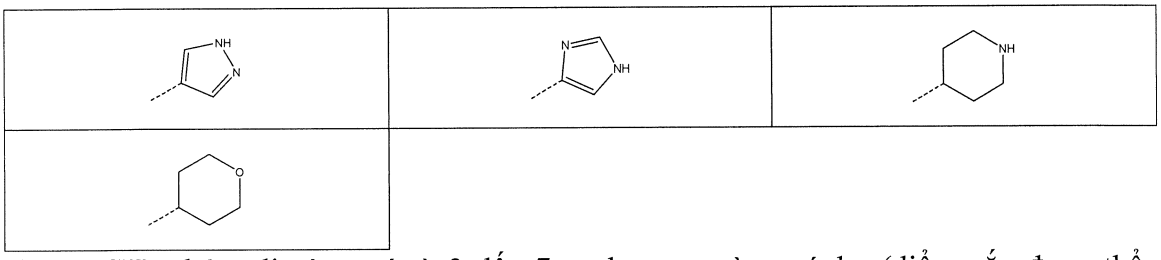
Theo một phương án, R^7 là C_{1-6}alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl), haloC_{1-6}alkyl (ví dụ, triflometyl), C_{2-6}alkenyl (ví dụ, C_2alkenyl), hydroxyC_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$), $-C_{1-6}$alkyl-NR^xR^y (ví dụ, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, hoặc $-CH_2$-NH-xyclopropyl), $-(CR^xR^y)_p-CONR^xR^y$ (ví dụ, $-(CO)NHCH_3$, $-(CO)NHCH_2CH_3$, $-(CO)NHCH_2CH_2NH_2$ hoặc $-(CO)NH(CH(CH_3)_2)$, $-(CH_2)_j-O-C_{1-6}$alkyl (ví dụ, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$ hoặc $-CH_2OCD_3$), $-(CR^xR^y)_p-NR^xCOR^y$ (ví dụ, $-CH_2NHCOCH_3$), $-(CR^xR^y)_p-O-CH_2-CONR^xR^y$ (ví dụ, $-CH_2-O-CH_2CON(CH_3)_2$), $-(CH_2)_j-O-$(hydroxyC_{1-6}alkyl) (ví dụ, $-CH_2-O-CH_2CH_2OH$,), -C(=O)NH-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, C_{3-6}xycloalkyl, nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng (ví dụ, oxanyl), hoặc $-CH_2$-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng trong đó nhóm xycloalkyl hoặc nhóm dị vòng chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa và có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z (ví dụ, được chọn từ C_{1-6}alkyl (ví dụ, metyl), C_{1-6}alkoxy (ví dụ, metoxy) và $-C(=O)C_{1-6}$alkyl (ví dụ, $-C(=O)CH_3$)).Theo một phương án, R^6 là metyl hoặc etyl và R^7 là C_{1-6}alkyl (ví dụ, metyl), hydroxyC_{1-6}alkyl, $-C_{1-6}$alkyl-NR^xR^y, $-(CR^xR^y)_p-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_j-O-C_{1-6}$alkyl, $-(CR^xR^y)_p-NR^xCOR^y$, $-(CR^xR^y)_p-O-CH_2-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_j-O-$(hydroxyC_{1-6}alkyl), nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng (ví dụ, oxanyl), hoặc $-CH_2$-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử

khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa và có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z được chọn từ C_{1-6}alkyl (ví dụ, metyl), C_{1-6}alkoxy (ví dụ, metoxy) và -C(=O)C_{1-6}alkyl (ví dụ, -C(=O)CH_3).

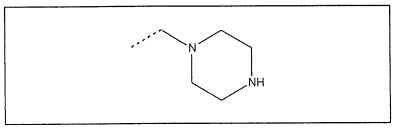
Theo một phương án, R^6 được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl (ví dụ, -CH_3, -CH_2CH_3 hoặc -$CH_2CH_2CH_3$), C_{2-6}alkenyl (ví dụ, -CH=CH_2) và haloC_{1-6}alkyl (ví dụ, -CF_3).

Theo một phương án, R^6 được chọn từ hydro hoặc C_{1-6}alkyl (ví dụ, -CH_3 hoặc -CH_2CH_3).

Theo một phương án, R^7 là C_{1-6}alkyl (ví dụ, -CH_3 hoặc -CH_2CH_3), hydroxyC_{1-6}alkyl (ví dụ, -CH_2OH), -C_{1-6}alkyl-NR^xR^y (ví dụ, -$CH_2N(CH_3)_2$), -$(CR^xR^y)_p$-$CONR^xR^y$ (ví dụ, -C(=O)$N(CH_3)_2$ hoặc -C(=O)$NHCH_3$ hoặc ), -$(CH_2)_j$-O-C_{1-6}alkyl (ví dụ, -CH_2OCH_3), C_{3-8}xycloalkyl (ví dụ, xyclobutyl hoặc xyclohexyl), nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng ví dụ, (điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt):



hoặc -CH_2-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng ví dụ, (điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt)

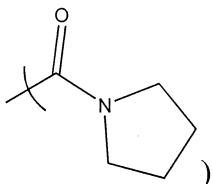


trong đó khi gốc R^7 chứa nhóm dị vòng hoặc nhóm xycloalkyl, nhóm dị vòng có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z được chọn từ C_{1-6}alkyl (ví dụ, metyl), hydroxy, halogen (ví dụ, flo), -C(=O)C_{1-6}alkyl (ví dụ, -C(=O)$C(CH_3)_3$), -$(CH_2)_r$-CO_2H (ví dụ, -CH_2COOH hoặc CH_2CH_2COOH hoặc -$(CH_2)_r$-CO_2C_{1-6}alkyl (ví dụ, $CH_2CH_2COOCH_3$).

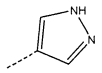
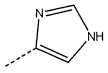
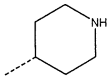
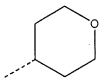
Theo một phương án, R^7 là C_{1-6}alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl), haloC_{1-6}alkyl (ví

dụ, triflometyl), C_{2-6}alkenyl (ví dụ, C_2alkenyl), hydroxyC_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$), $-C_{1-6}$alkyl-NR^xR^y (ví dụ, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, hoặc -CH_2-NH-xyclopropyl), $-(CR^xR^y)_p-CONR^xR^y$ (ví dụ, $-(CO)NHCH_3$, $-(CO)NHCH_2CH_3$, $-(CO)NHCH_2CH_2NH_2$ hoặc $-(CO)NH(CH(CH_3)_2)$, $-(CH_2)_j-O-C_{1-6}$alkyl (ví dụ, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$ hoặc $-CH_2OCD_3$), $-(CR^xR^y)_p-NR^xCOR^y$ (ví dụ, $-CH_2NHCOCH_3$), $-(CR^xR^y)_p-O-CH_2-CONR^xR^y$ (ví dụ, $-CH_2-O-CH_2CON(CH_3)_2$), $-(CH_2)_j-O-$(hydroxyC_{1-6}alkyl) (ví dụ, $-CH_2-O-CH_2CH_2OH$,), -C(=O)NH-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, C_{3-6}xycloalkyl, nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng (ví dụ, oxanyl), hoặc $-CH_2$-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng trong đó nhóm xycloalkyl hoặc nhóm dị vòng chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa và có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z (ví dụ, được chọn từ C_{1-6}alkyl (ví dụ, metyl), C_{1-6}alkoxy (ví dụ, metoxy) và $-C(=O)C_{1-6}$alkyl (ví dụ, $-C(=O)CH_3$)). Theo một phương án, R^6 là metyl hoặc etyl và R^7 là C_{1-6}alkyl (ví dụ, metyl), hydroxyC_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-NR^xR^y, $-(CR^xR^y)_p-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_j-O-C_{1-6}$alkyl, $-(CR^xR^y)_p-NR^xCOR^y$, $-(CR^xR^y)_p-O-CH_2-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_j-O-$(hydroxyC_{1-6}alkyl), nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng (ví dụ, oxanyl), hoặc $-CH_2$-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa và có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z được chọn từ C_{1-6}alkyl (ví dụ, metyl), C_{1-6}alkoxy (ví dụ, metoxy) và $-C(=O)C_{1-6}$alkyl (ví dụ, $-C(=O)CH_3$).

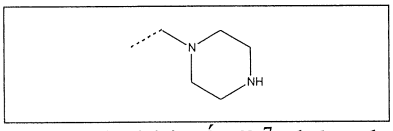
Theo một phương án, R^6 được chọn từ hydro hoặc C_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$).

Theo một phương án, R^7 là C_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$), hydroxyC_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CH_2OH$ o), $-C_{1-6}$alkyl-NR^xR^y (ví dụ, $-CH_2N(CH_3)_2$), $-(CR^xR^y)_p-CONR^xR^y$ (ví dụ, $-C(=O)N(CH_3)_2$ hoặc 

), $-(CH_2)_j-O-C_{1-6}$alkyl (ví dụ, $-CH_2OCH_3$), nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng ví dụ, (điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt):

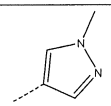
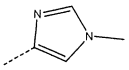
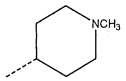
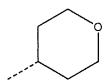
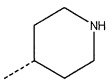
		
		

hoặc -CH_2-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng ví dụ, (điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt)



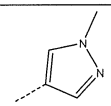
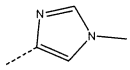
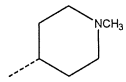
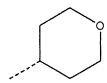
trong đó khi gốc R^7 chứa nhóm dị vòng, nhóm dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z được chọn từ C_{1-6}alkyl (ví dụ, metyl).

Theo một phương án của công thức (I), R^7 là nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z, ví dụ, (điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt)

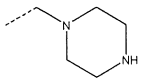
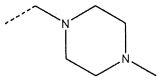
Theo một phương án của công thức (I), R^7 là nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z ví dụ,

(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt)

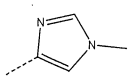
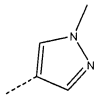
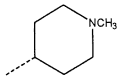
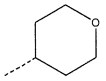
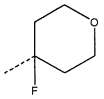
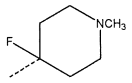
Theo một phương án, R^7 là -CH_2-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z, ví dụ,

(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt)

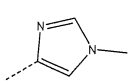
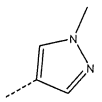
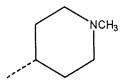
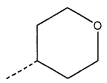
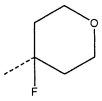
Theo một phương án, R^7 được chọn từ:

(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt):

Theo một phương án, R^7 được chọn từ:

(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt):

Theo một phương án, R^6 là hydro hoặc C_{1-6}alkyl. Theo một phương án, R^6 là C_{1-6}alkyl. Theo một phương án, R^6 là metyl hoặc etyl. Theo một phương án, R^6 là etyl.

Theo một phương án, R^6 là C_{1-6}alkyl (như metyl hoặc etyl ví dụ, metyl) và R^7 được chọn từ hydroxyC_{1-6}alkyl và -(CH_2)-O-C_{1-6}alkyl, Theo một phương án, R^6 là metyl và R^7 được chọn từ metyl, -CH_2-OH và -CH_2-OCH_3. Theo một phương án R^6 là metyl và R^7 là metyl, etyl, hoặc propyl. Theo một phương án, R^6 là metyl và R^7 là

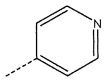
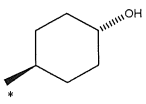
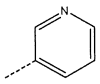
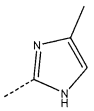
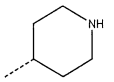
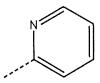
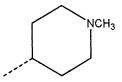
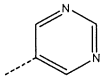
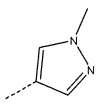
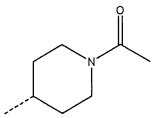
metyl.

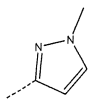
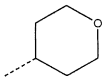
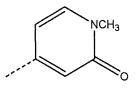
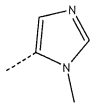
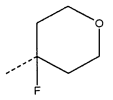
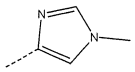
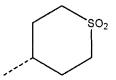
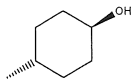
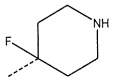
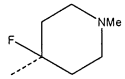
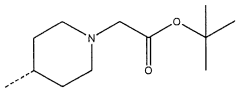
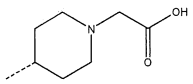
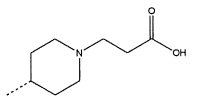
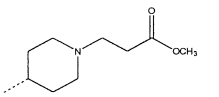
Theo một phương án, R^6 là C_{1-6}alkyl hoặc haloC_{1-6}alkyl (ví dụ, metyl, –monoflometyl, triflometyl hoặc etyl).

Theo một phương án, R^6 là C_{3-8}xycloalkyl như C_{3-6}xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl).

Theo một phương án, R^6 là C_{1-6}alkyl (như metyl hoặc etyl ví dụ, etyl) và R^7 được chọn từ:

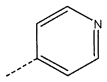
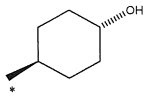
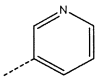
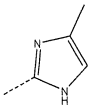
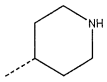
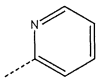
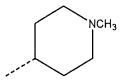
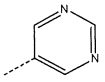
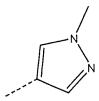
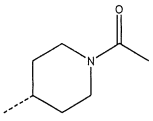
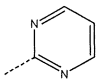
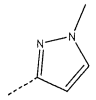
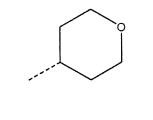
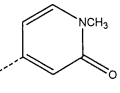
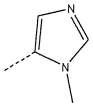
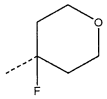
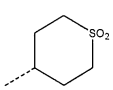
(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt hoặc các điểm liên kết được đánh dấu bằng ký hiệu "*"):

-CH_3		
		
		
		
		

		
		-CH_2 CH_3
		
		
		
		

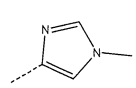
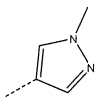
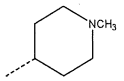
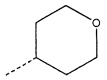
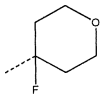
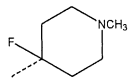
Theo một phương án R^6 là C_{1-6}alkyl (như metyl hoặc etyl ví dụ, etyl) và R^7 được chọn từ:

(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt hoặc các điểm liên kết được đánh dấu bằng ký hiệu "*"):

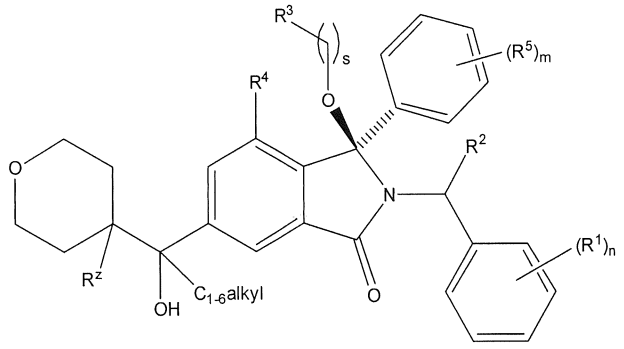
-CH_3		
		
		
		
		
		
		
		
		

Cụ thể, R^7 là:

(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt):

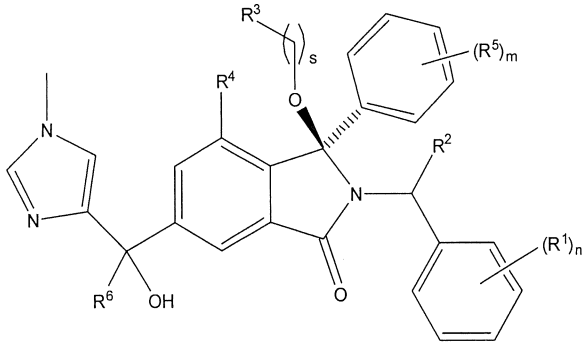
Theo một phương án, R^6 là C_{1-6}alkyl (như metyl hoặc etyl ví dụ, metyl) và R^7 là oxanyl, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Iw):



(Iw)

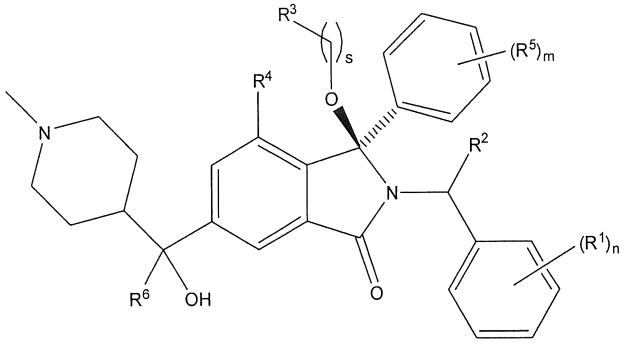
Theo một phương án của công thức (Iw), R_z là hydro hoặc flo.

Theo một phương án, R^7 là imidazolyl và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ix) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



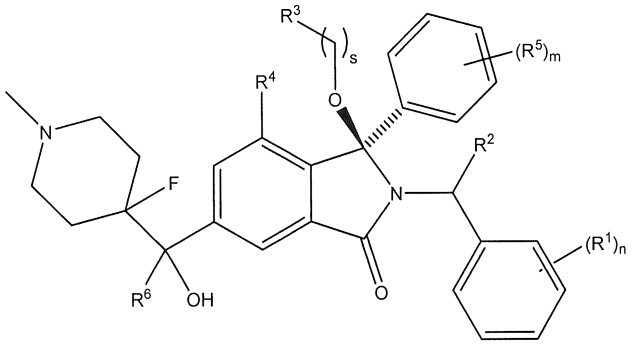
(Ix)

Theo một phương án, R^7 là N-metyl piperidinyl và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ix') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(Ix')

Theo một phương án, R^7 là 4-flo-1-metylpiperidin-4-yl và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ix'') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(Ix'')

Theo một phương án, R^7 là pyrazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z (ví dụ, metyl). Theo một phương án, R^7 là N-metylpyrazol-3-yl hoặc N-metylpyrazol-4-yl.

Theo một phương án, R^7 được chọn từ metyl, oxanyl, pyrazolyl, imidazolyl, piperidinyl, và xyclohexyl trong đó nhóm xycloalkyl và nhóm dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z (ví dụ, metyl, flo, hoặc hydroxyl).

Theo một phương án, R^7 được chọn từ piperidinyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z (ví dụ, metyl, flo, hoặc hydroxyl, cụ thể là metyl và flo).

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ix) và R^6 là C_{1-4}alkyl.

Theo một phương án, R^6 là C_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ hoặc $-CH_2CH_2CH_3$ như metyl hoặc etyl ví dụ, etyl) và R^7 là nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z.

Theo một phương án, R^6 là C_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ hoặc $-CH_2CH_2CH_3$ như metyl hoặc etyl ví dụ, etyl) và R^7 là imidazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc

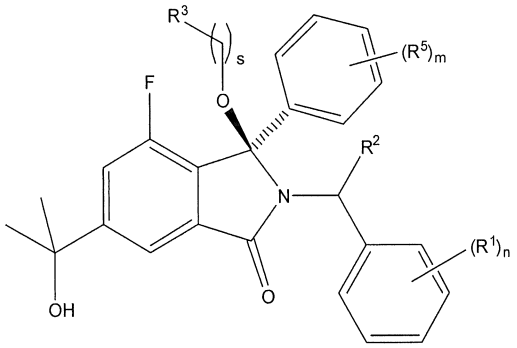
nhiều nhóm R^z (ví dụ, metyl imidazolyl).

Theo một phương án, R^6 là C_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ hoặc $-CH_2CH_2CH_3$ như metyl hoặc etyl ví dụ, etyl) và R^7 là piperidinyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z (ví dụ, metyl piperidinyl).

Theo một phương án R^6 là C_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ hoặc $-CH_2CH_2CH_3$ như metyl hoặc etyl ví dụ, etyl) và R^7 là C_{1-4}alkyl, hydroxylC_{1-4}alkyl, metoxyC_{1-4}alkyl, nhóm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng hoặc C_{3-6}xycloalkyl, trong đó nhóm dị vòng hoặc C_{3-6}xycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z (ví dụ, metyl, halogen (như flo), C(=O)Me, hoặc -OH).

Theo một phương án, R^6 là C_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ hoặc $-CH_2CH_2CH_3$ như metyl hoặc etyl ví dụ, etyl) và R^7 là metyl, etyl, hydroxylmetyl, hydroxyetyl, metoxymetyl, piperidinyl, oxanyl, imidazolyl, pyrazolyl, xyclobutyl, xyclohexyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z (ví dụ, metyl, halogen (như flo), C(=O)Me, hoặc -OH).

Theo một phương án, R^6 và R^7 là giống nhau. Theo một phương án, cả R^6 và R^7 đều là metyl, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Iy) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:

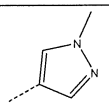
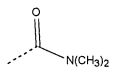
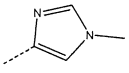
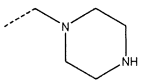


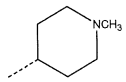
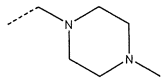
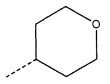
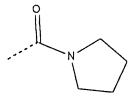
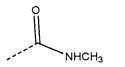
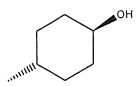
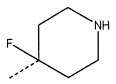
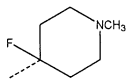
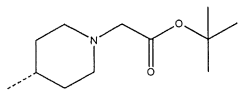
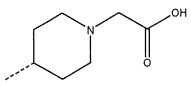
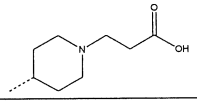
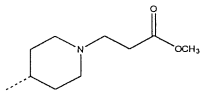
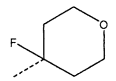
(Iy).

Theo một phương án, nhóm $-CR^6R^7OH$ không là nhóm $-C(CH_3)_2OH$.

Theo một phương án, R^7 được chọn từ nhóm bao gồm:

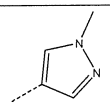
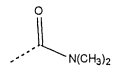
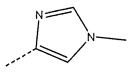
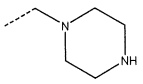
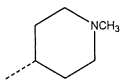
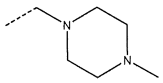
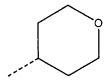
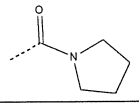
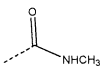
(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt)

$-CH_3$		
$-CH_2OH$		

-CH_2OCH_3		
-$CH_2N(CH_3)_2$		
	-CH_2CH_3	
		
		
		

Theo một phương án, R^7 được chọn từ nhóm bao gồm:

(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt)

-CH_3		
-CH_2OH		
-CH_2OCH_3		
-$CH_2N(CH_3)_2$		
		

Theo một phương án, R^z độc lập được chọn từ halogen, nitro, nitril, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, =O, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, -$(CH_2)_k$-O-C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, -C(=O)C_{1-6}alkyl, -C(=O)C_{1-6}alkyl-OH, -C(=O)C_{1-6}alkyl-N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$, -C(=O)N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$, -$(CH_2)_k$-CO_2C_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_r$-CO_2H, -NH(C_{1-4}alkyl), -N(C_{1-4}alkyl)$_2$, -C_{1-6}alkyl-N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng -C(=O)C_{1-4}alkyl, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh

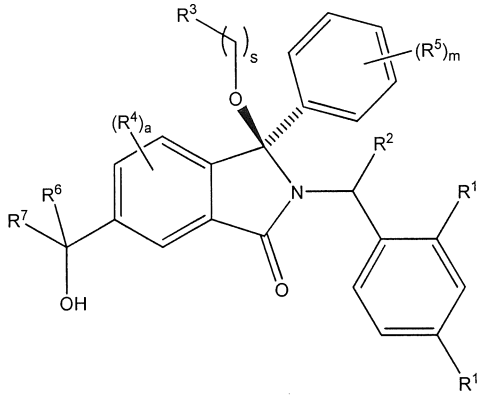
trong vòng được thế bằng -C(=O)OC$_{1-4}$alkyl, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng -C(=O)N(H)$_e$(C$_{1-4}$alkyl)$_{2-e}$, nhóm -C(=O)heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, C$_{3-8}$xycloalkyl và C$_{3-8}$xycloalkenyl.

Theo phương án khác, R^z độc lập được chọn từ halogen, nitro, nitril, C$_{1-6}$alkyl, haloC$_{1-6}$alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{2-6}$alkynyl, =O, hydroxy, hydroxyC$_{1-6}$alkyl, C$_{1-6}$alkoxy, -(CH$_2$)$_k$-O-C$_{1-6}$alkyl, hydroxyC$_{1-6}$alkoxy, -C(=O)C$_{1-6}$alkyl, -C(=O)C$_{1-6}$alkyl-OH, -C(=O)C$_{1-6}$alkyl-N(H)$_e$(C$_{1-4}$alkyl)$_{2-e}$, -C(=O)N(H)$_e$(C$_{1-4}$alkyl)$_{2-e}$, -(CH$_2$)$_r$-CO$_2$C$_{1-6}$alkyl, -(CH$_2$)$_r$-CO$_2$H, -C$_{1-6}$alkyl-N(H)$_e$(C$_{1-4}$alkyl)$_{2-e}$, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng -C(=O)C$_{1-4}$alkyl, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng -C(=O)OC$_{1-4}$alkyl, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng -C(=O)N(H)$_e$(C$_{1-4}$alkyl)$_{2-e}$, nhóm -C(=O)heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, C$_{3-8}$xycloalkyl và C$_{3-8}$xycloalkenyl.

Theo phương án khác, khi R^7 chứa nhóm dị vòng no thì R^z độc lập được chọn từ halogen, nitro, nitril, C$_{1-6}$alkyl, haloC$_{1-6}$alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{2-6}$alkynyl, =O, hydroxy, hydroxyC$_{1-6}$alkyl, C$_{1-6}$alkoxy, -(CH$_2$)$_k$-O-C$_{1-6}$alkyl, hydroxyC$_{1-6}$alkoxy, -C(=O)C$_{1-6}$alkyl, -C(=O)C$_{1-6}$alkyl-OH, -C(=O)C$_{1-6}$alkyl-N(H)$_e$(C$_{1-4}$alkyl)$_{2-e}$, -C(=O)N(H)$_e$(C$_{1-4}$alkyl)$_{2-e}$, -(CH$_2$)$_r$-CO$_2$C$_{1-6}$alkyl, -(CH$_2$)$_r$-CO$_2$H, -N(H)$_e$(C$_{1-4}$alkyl)$_{2-e}$, -C$_{1-6}$alkyl-N(H)$_e$(C$_{1-4}$alkyl)$_{2-e}$, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng -C(=O)C$_{1-4}$alkyl, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng -C(=O)OC$_{1-4}$alkyl, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng -C(=O)N(H)$_e$(C$_{1-4}$alkyl)$_{2-e}$, nhóm -C(=O)heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, C$_{3-8}$xycloalkyl và C$_{3-8}$xycloalkenyl.

Các công thức phụ

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (II) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



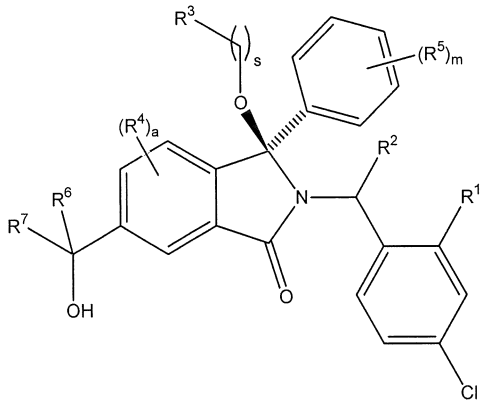
(II)

trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, a, m và s là như được xác định ở đây.

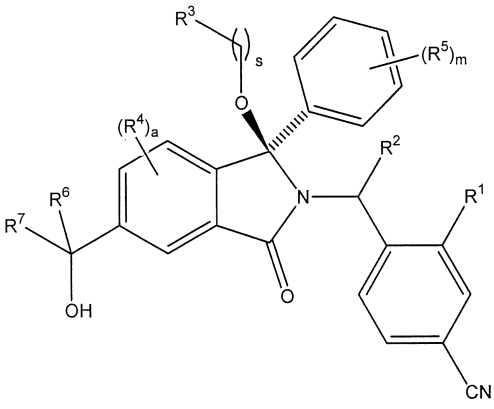
Theo một phương án, R^1 là clo, nitril, metyl hoặc metoxy. Theo một phương án, R^1 là hydroxy hoặc hydroxyC_{1-4}alkyl (ví dụ, hydroxyl).

Theo một phương án, R^1 là $O_{0,1}(CR^xR^y)_vCOOH$ (ví dụ, -COOH, $-CH_2COOH$, $-OCH_2COOH$ hoặc $-C(CH_3)_2COOH$.

Theo phương án khác, R^1 là clo hoặc nitril và hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức (IIa) hoặc (IIb) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



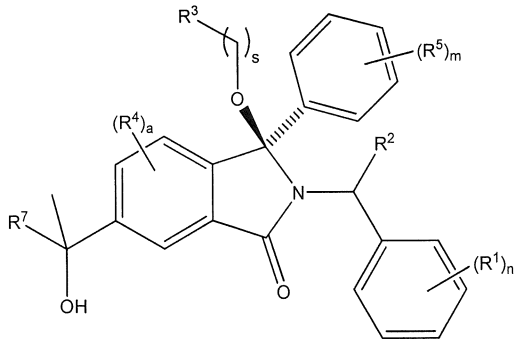
(IIa)



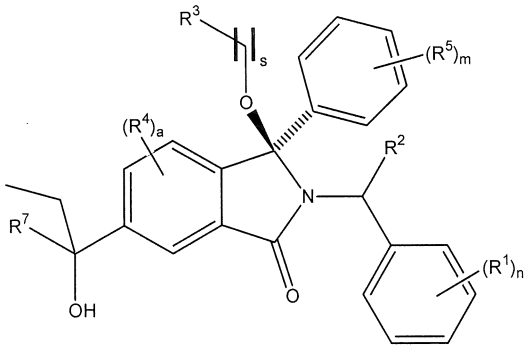
(IIb)

trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, m và s là như được xác định ở đây. Theo một phương án, R^1 là $-SO_2-R^x$. Cụ thể, R^x là $-SO_2-C_{1-4}$alkyl, ví dụ, $-SO_2-CH_3$ hoặc $-SO_2$-nhóm dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh trong vòng (ví dụ, $-SO_2$-morpholinyl, điển hình là $-SO_2$-(1-morpholinyl). Theo phương án khác, theo một phương án, R^1 là hydroxy hoặc hydroxyC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_2OH$ hoặc –OH).

Theo một phương án, R^6 là metyl hoặc etyl, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



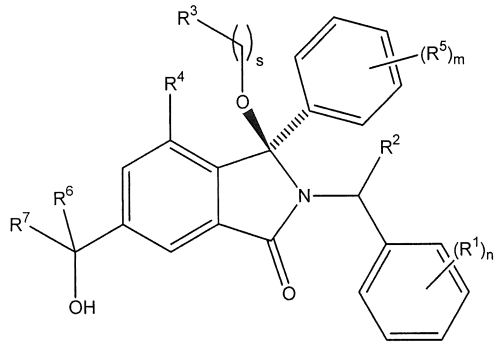
(IIIa)



(IIIb)

trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, a, m và s là như được xác định ở đây.

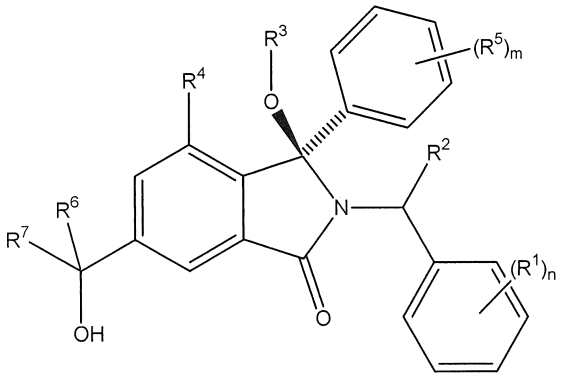
Theo một phương án, a bằng 1 và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (IVa) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(IVa)

trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, a, m và s là như được xác định ở đây.

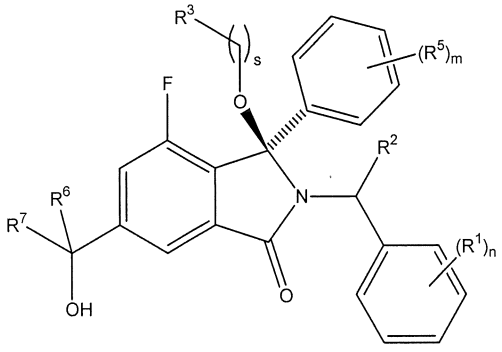
Theo một phương án, s bằng 0 và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (IVb) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(IVb)

trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, a, m và s là như được xác định ở đây.

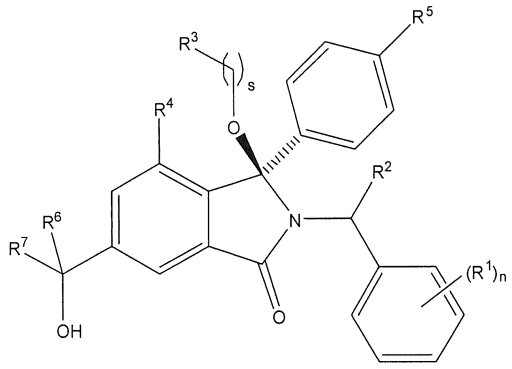
Theo một phương án, R^4 là F và hợp chất có công thức (IVa) là hợp chất có công thức (V) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(V)

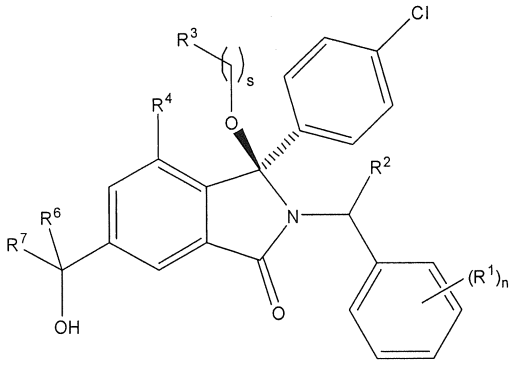
trong đó R^1, R^2, R^3, R^5, R^7, m và s là như được xác định ở đây.

Theo một phương án, m bằng 1 và nhóm thế R^4 là ở vị trí 4 của nhóm phenyl, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (VI) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



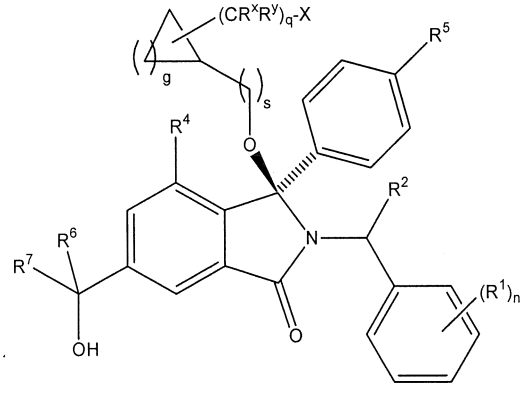
(VI).

Theo một phương án, R^5 là clo và hợp chất có công thức (VI) là hợp chất có công thức (VIa) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



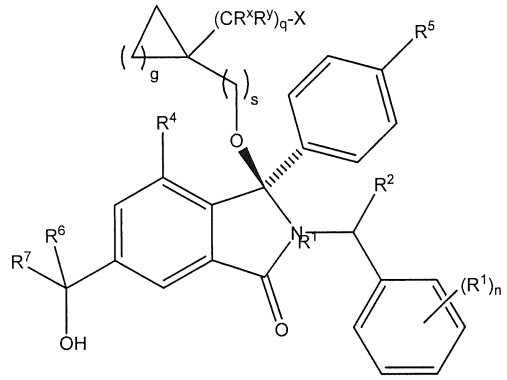
(VIa).

Theo một phương án, A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl (g bằng 1, 2 hoặc 3) và t bằng 1, và hợp chất có công thức (VI) là hợp chất có công thức (VII) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



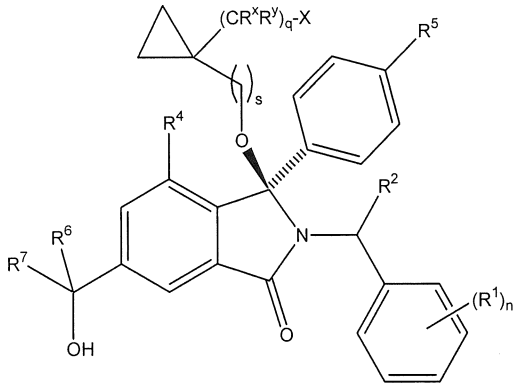
(VII).

Theo một phương án, A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl (g bằng 1, 2 hoặc 3) và t bằng 1, và nhóm xycloalkyl được thế hai lần theo cặp (nghĩa là nhóm $-(CR^xR^y)-X$ và nhóm CH_2 (trong đó s bằng 1) hoặc nguyên tử oxy (trong đó s bằng 0) được gắn với cùng nguyên tử của nhóm xycloalkyl, và hợp chất có công thức (VII) là hợp chất có công thức (VIIa) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



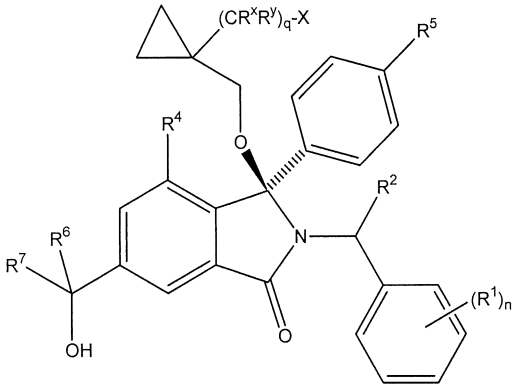
(VIIa)

Theo một phương án, g bằng 1, và do đó nhóm xycloalkyl là nhóm xyclopropyl và hợp chất có công thức (VIIa) là hợp chất có công thức (VIIb) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



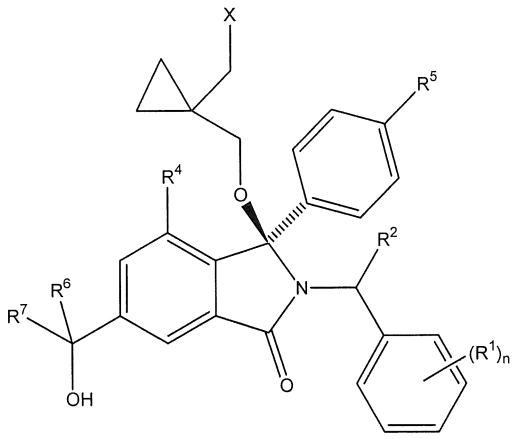
(VIIb).

Theo một phương án, s bằng 1, và hợp chất có công thức (VIIb) là hợp chất có công thức (VIIc) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



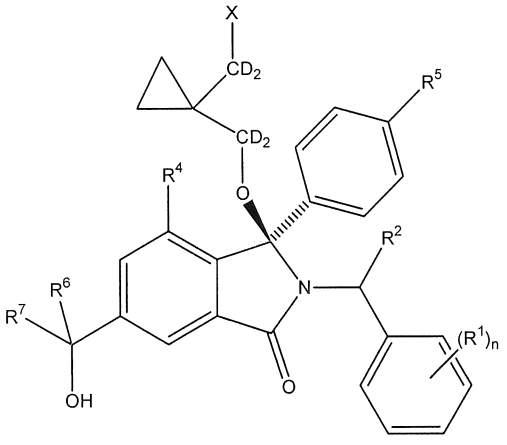
(VIIc).

Theo một phương án, R^x và R^y là hydro (bao gồm cả ^1H và ^2H) và q bằng 1 và hợp chất có công thức (VIIc) là hợp chất có công thức (VIId) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(VIId).

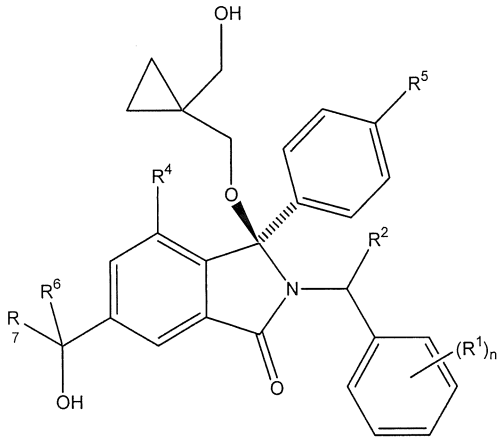
Theo một phương án, hợp chất có công thức (VIId) là hợp chất có công thức (VIId') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(VIId')

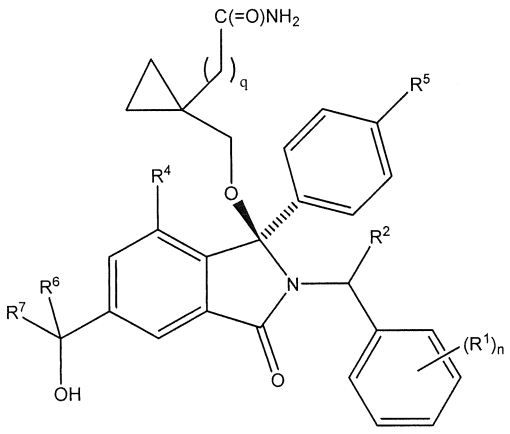
Theo một phương án, hợp chất có công thức (VIId) là hợp chất có công thức (VIId') và X là hydroxy.

Theo một phương án, X là hydroxy, và hợp chất có công thức (VIId) là hợp chất có công thức (VIIe) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(VIIe).

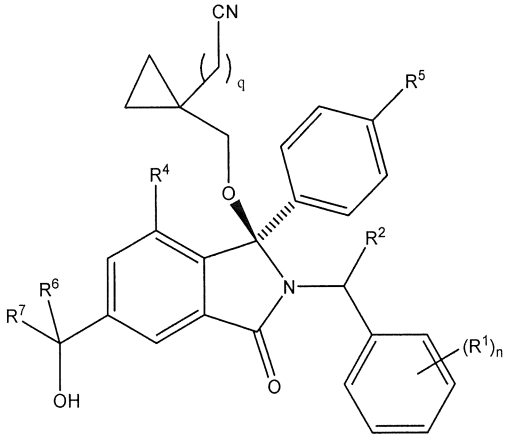
Theo một phương án, X là -C(=O)NH_2 và hợp chất có công thức (VIIe) là hợp chất có công thức (VIIe') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(VIIe')

trong đó q bằng 0 hoặc 1, và cụ thể là q bằng 0.

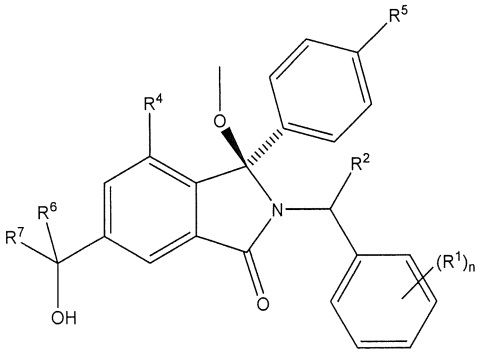
Theo một phương án, X là nhóm -CN và hợp chất có công thức (VIId) là hợp chất có công thức (VIIe'') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(VIIe'')

trong đó q bằng 0 hoặc 1, và cụ thể là q bằng 0.

Theo một phương án, R^3 là metyl, và hợp chất có công thức (VI) là hợp chất có công thức (VIIf) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(VIIf).

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VIIa-e'), R^6 là metyl. Theo một phương án của hợp chất có công thức (VIIa-e') R^6 là etyl.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VIIe'') hoặc (VIIf), R^6 là metyl. Theo một phương án của hợp chất có công thức (VIIe'') hoặc (VIIf), R^6 là etyl.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VIIe'') hoặc (VIIf), R^6 là metyl. Theo một phương án của hợp chất có công thức (VIIe'') hoặc (VIIf), R^6 là etyl.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VIIa-e'), R^7 được chọn từ metyl, oxanyl, pyrazolyl, imidazolyl, piperidinyl, và xyclohexyl trong đó nhóm xycloalkyl và nhóm dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z (ví dụ, metyl, flo, hoặc hydroxy).

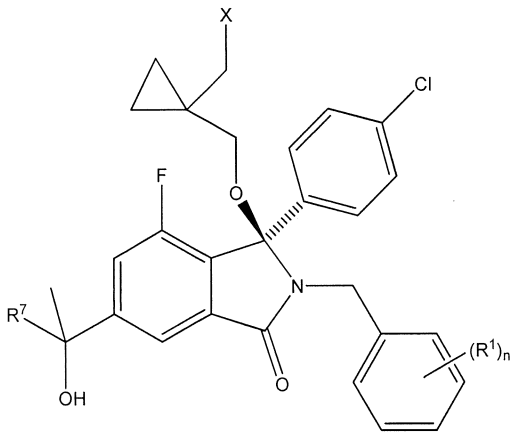
Theo một phương án của hợp chất có công thức (VIIa-e'), R^7 được chọn từ oxanyl và metyl.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VIIe'') hoặc (VIIf), R^7 được chọn từ metyl, oxanyl, pyrazolyl, imidazolyl, piperidinyl, và xyclohexyl trong đó nhóm xycloalkyl và nhóm dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z (ví dụ, metyl, flo, hoặc hydroxy).

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VIIe'') hoặc (VIIf), R^7 được chọn từ oxanyl và metyl.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VIIa-f), R^7 được chọn từ piperidinyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z (ví dụ, metyl, flo, hoặc hydroxy).

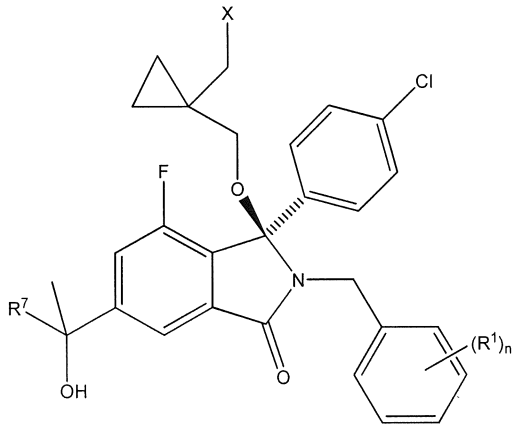
Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (a) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(a)

trong đó R^1 là clo hoặc nitril, khi s bằng 1 thì X là hydroxyl hoặc khi s bằng 0 thì X là -C(=O)NH_2.

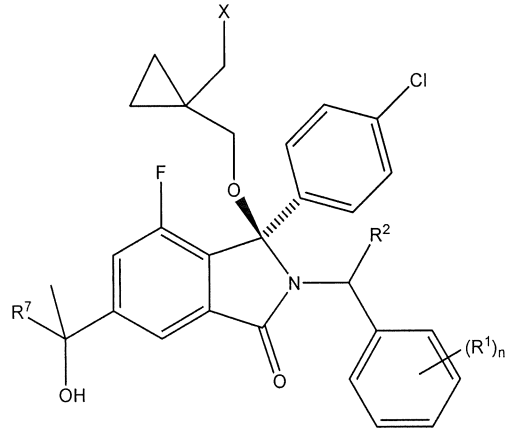
Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (a') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(a')

trong đó R^1 là clo hoặc nitril, khi s bằng 1 thì X là hydroxyl hoặc khi s bằng 0 thì X là nhóm -CN.

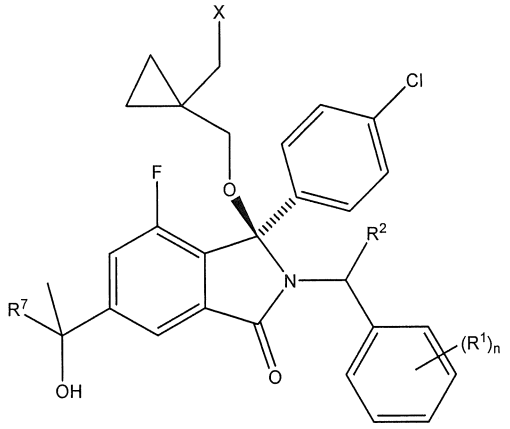
Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (a'') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(a'')

trong đó R^1 là clo hoặc nitril, khi s bằng 1 thì X là hydroxyl hoặc khi s bằng 0 thì X là -C(=O)NH_2.

Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (a') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(a''')

trong đó R^1 là clo hoặc nitril, khi s bằng 1 thì X là hydroxyl hoặc khi s bằng 0 thì X là nhóm -CN.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (a), R^7 được chọn từ metyl, oxanyl, pyrazolyl, imidazolyl, piperidinyl, và xyclohexyl trong đó nhóm xycloalkyl và nhóm dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z (ví dụ, metyl, flo, hoặc hydroxy).

Theo một phương án của hợp chất có công thức (a), R^7 là oxanyl hoặc metyl.

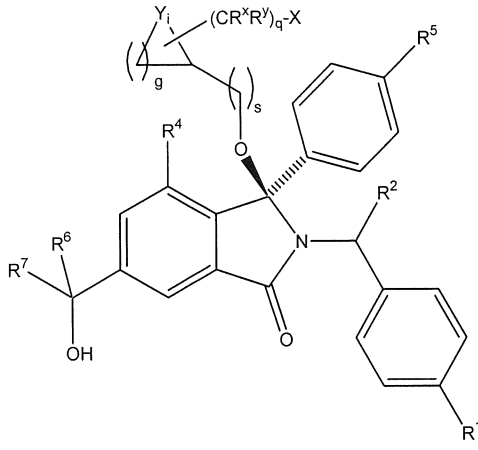
Theo một phương án của hợp chất có công thức (a), R^7 là piperidinyl, tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl) và/hoặc halo (ví dụ, flo).

Theo một phương án của hợp chất có công thức (a'), (a'') hoặc (a'''), R^7 được chọn từ metyl, oxanyl, pyrazolyl, imidazolyl, piperidinyl, và xyclohexyl, trong đó nhóm xycloalkyl và nhóm dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z (ví dụ, metyl, flo, hoặc hydroxy).

Theo một phương án của hợp chất có công thức (a'), (a'') hoặc (a'''), R^7 là oxanyl hoặc metyl.

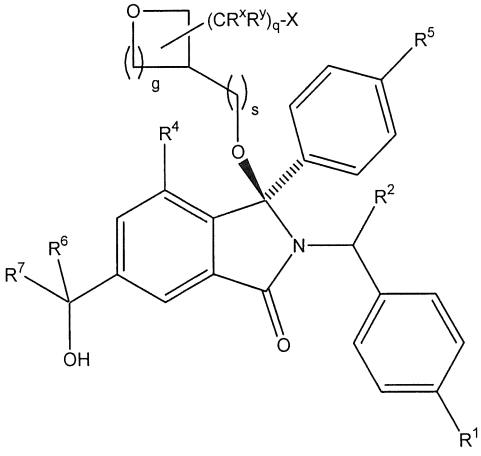
Theo một phương án của hợp chất có công thức (a'), (a'') hoặc (a'''), R^7 là piperidinyl, tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl) và/hoặc halo (ví dụ, flo).

Theo một phương án, A là nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng (t bằng 1; g bằng 1, 2, 3 hoặc 4; Z là N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng; i bằng 1, 2, hoặc 3; và i + g = 2, 3, 4 hoặc 5), và hợp chất có công thức (VI) là hợp chất có công thức (b) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



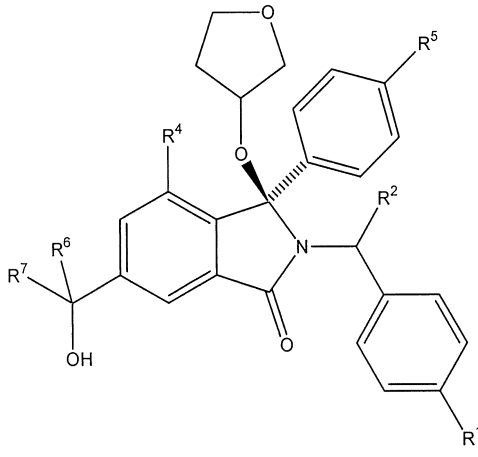
(b).

Theo một phương án, Y là O và i bằng 1 và hợp chất có công thức (b) là hợp chất có công thức (ba) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(ba).

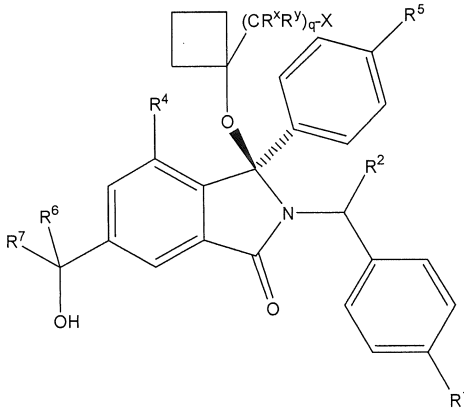
Theo một phương án, s bằng 0, g bằng 2, q bằng 0 và X là hydro, và hợp chất có công thức (b) là hợp chất có công thức (bb) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(bb).

Theo một phương án, s bằng 0, g bằng 1, Y là O và i bằng 1 và hợp chất có

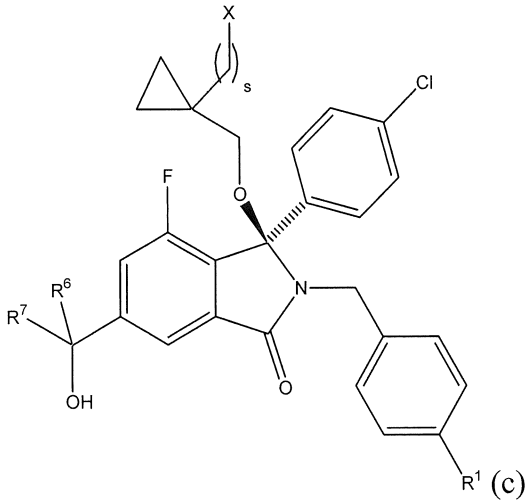
công thức (b) là hợp chất có công thức (bc) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(bc).

Theo một phương án, hợp chất có công thức (bc) có q bằng 0 và X là flo.

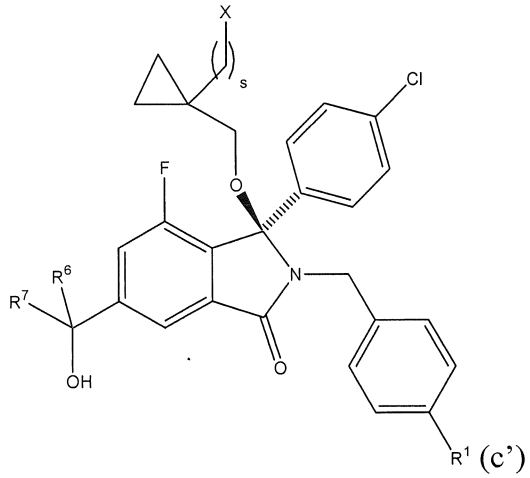
Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (c) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(c)

trong đó R^1 là clo hoặc nitril, s bằng 1 và X là hydroxyl hoặc s bằng 0 và X là $-C(=O)NH_2$.

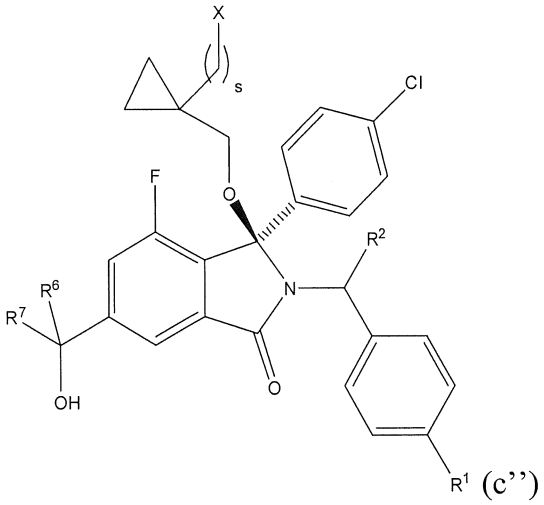
Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (c') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(c')

trong đó R^1 là clo hoặc nitril, s bằng 1 và X là hydroxyl hoặc s bằng 0 và X là nhóm -CN.

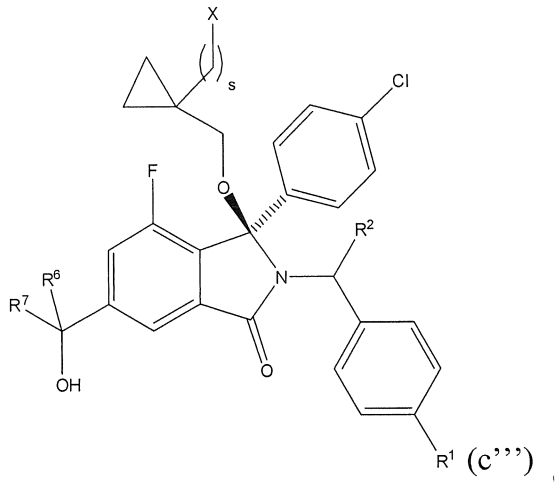
Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (c'') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(c'')

trong đó R^1 là clo hoặc nitril, s bằng 1 và X là hydroxyl hoặc s bằng 0 và X là $-C(=O)NH_2$.

Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (c''') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



trong đó R^1 là clo hoặc nitril, s bằng 1 và X là hydroxyl hoặc s bằng 0 và X là -CN.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (c), R^7 được chọn từ metyl, oxanyl, pyrazolyl, imidazolyl, piperidinyl, và xyclohexyl trong đó nhóm xycloalkyl và nhóm dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z (ví dụ, metyl, flo, hoặc hydroxy).

Theo một phương án của hợp chất có công thức (c), R^7 là oxanyl hoặc metyl.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (c), R^7 là piperidinyl, tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl) và/hoặc halo (ví dụ, flo).

Theo một phương án của hợp chất có công thức (c'), (c'') hoặc (c'''), R^7 được chọn từ metyl, oxanyl, pyrazolyl, imidazolyl, piperidinyl, và xyclohexyl trong đó nhóm xycloalkyl và nhóm dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z (ví dụ, metyl, flo, hoặc hydroxy).

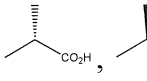
Theo một phương án của hợp chất có công thức (c'), (c'') hoặc (c'''), R^7 là oxanyl hoặc metyl.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (c'), (c'') hoặc (c'''), R^7 là piperidinyl, tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl) và/hoặc halo (ví dụ, flo).

Theo phương án khác của các công thức phụ đã mô tả trên đây, R^2 được chọn từ hydro và $-(R^xR^y)_u-CO_2H$ (ví dụ, -COOH, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2-CO_2H$, $-(CH(CH_3))-CO_2H$ và $-(C(CH_3)_2-CO_2H)$.

Theo phương án khác của các công thức phụ đã mô tả trên đây, R^2 được chọn từ

-(CH(CH$_3$))-CO$_2$H và -(C(CH$_3$)$_2$-CO$_2$H).

Theo phương án khác, R^2 được chọn từ -(CH(CH$_3$))-CO$_2$H và -(C(CH$_3$)$_2$-CO$_2$H) (ví dụ,  ,  hoặc -(C(CH$_3$)$_2$-CO$_2$H.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ hydroxy, halogen, nitro, nitril, C$_{1-4}$alkyl, haloC$_{1-4}$alkyl, hydroxyC$_{1-4}$alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{1-4}$alkoxy, haloC$_{1-4}$alkoxy, và C$_{2-4}$alkynyl;

R^2 được chọn từ hydro, C$_{1-4}$ alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, hydroxyC$_{1-4}$alkyl và -CH$_2$CO$_2$H;

R^3 là hydro hoặc -(A)$_t$-(CR^{x}R^y)$_q$-X;

s và t độc lập được chọn từ 0 và 1;

q được chọn từ 0, 1 và 2;

trong đó khi R^3 là -(A)$_t$-(CR^{x}R^y)$_q$-X thì (i) ít nhất một trong số s, t và q khác 0 và (ii) khi t bằng 0 thì s bằng 1 và q khác 0;

A là nhóm C$_{3-6}$xycloalkyl hoặc nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng;

X được chọn từ hydro, halogen, -CN, -OR^9, -(CH$_2$)$_v$-CO$_2$H, -(CH$_2$)$_v$-CO$_2$C$_{1-4}$alkyl, -C(=O)-C$_{1-4}$alkyl, -NR^{x}R^y, -NHSO$_2$R^x, -NR^{x}COR^y; và -C(=O)NR^{x}R^y;

R^4 và R^5 độc lập được chọn từ halogen, nitril, C$_{1-4}$ alkyl, haloC$_{1-4}$alkyl, C$_{1-4}$alkoxy và haloC$_{1-4}$alkoxy;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ hydro, C$_{1-6}$alkyl, haloC$_{1-6}$alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{2-6}$alkynyl, hydroxy, hydroxyC$_{1-6}$alkyl, -COOC$_{1-6}$alkyl, nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -CH$_2$-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -CH$_2$-O-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -CH$_2$-NH-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -CH$_2$-N(C$_{1-6}$alkyl)-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -C(=O)NH-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, C$_{3-8}$xycloalkyl, -CH$_2$-C$_{3-8}$xycloalkyl, -CH$_2$-O-C$_{3-8}$xycloalkyl, và C$_{3-8}$xycloalkenyl, trong đó nhóm xycloalkyl, xycloalkenyl hoặc nhóm dị vòng có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z, và trong đó trong mỗi trường hợp nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng;

R^9 được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_k$-O-C_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_k$-O-(hydroxyC_{1-6}alkyl), hydroxyC_{1-6}alkoxy, -$(CH_2)_k$-CO_2C_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_k$-CO_2H, -C_{1-6}alkyl-N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$, -(CH_2)j-C_{3-8}xycloalkyl và -$(CH_2)_j$-C_{3-8}xycloalkenyl;

R^x và R^y độc lập được chọn từ hydro, halogen, nitro, nitril, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, -$(CH_2)_k$-O-C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, -COOC_{1-6}alkyl, -N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$, -C_{1-6}alkyl-N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$, -$(CH_2)_k$-C(=O)N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$ C_{3-8}xycloalkyl và C_{3-8}xycloalkenyl;

R^z độc lập được chọn từ halogen, nitro, nitril, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, =O, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, -$(CH_2)_k$-O-C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, -C(=O)C_{1-6}alkyl, -C(=O)C_{1-6}alkyl-OH, -C(=O)C_{1-6}alkyl-N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$, -C(=O)N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$, -$(CH_2)_r$-CO_2C_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_r$-CO_2H, -N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$, -C_{1-6}alkyl-N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng -C(=O)C_{1-4}alkyl, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng -C(=O)OC_{1-4}alkyl, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng -C(=O)N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$, nhóm -C(=O)heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, C_{3-8}xycloalkyl và C_{3-8}xycloalkenyl;

n, e, r và j độc lập được chọn từ 0, 1 và 2;

k và m độc lập được chọn từ 1 và 2; và

v và a độc lập được chọn từ 0 và 1.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ hydroxy, halogen, nitro, nitril và C_{1-4}alkyl;

R^2 được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6}alkenyl, hydroxyC_{1-4}alkyl và – CH_2CO_2H;

R^3 là hydro hoặc -$(A)_t$-$(CR^xR^y)_q$-X;

s và t độc lập được chọn từ 0 và 1;

q được chọn từ 0, 1 và 2;

trong đó khi R^3 là -$(A)_t$-$(CR^xR^y)_q$-X thì (i) ít nhất một trong số s, t và q khác 0 và (ii) khi t bằng 0 thì s bằng 1 và q khác 0;

A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl hoặc nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng;

X được chọn từ hydro, halogen, -CN, $-OR^9$, $-(CH_2)_v-CO_2H$, $-(CH_2)_v-CO_2C_{1-4}$alkyl, $-C(=O)-C_{1-4}$alkyl, $-NR^xR^y$, $-NHSO_2R^x$, $-NR^xCOR^y$; và $-C(=O)NR^xR^y$;

R^4 và R^5 độc lập được chọn từ halogen, nitril và C_{1-4} alkyl;

R^6 được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, và C_{2-6}alkynyl;

R^7 được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, $-COOC_{1-6}$alkyl, nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, $-CH_2-$nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, $-CH_2-O-$nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, $-CH_2-NH-$nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, $-CH_2-N(C_{1-6}$alkyl)-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, $-C(=O)NH-$nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, C_{3-8}xycloalkyl, $-CH_2-C_{3-8}$xycloalkyl, $-CH_2-O-C_{3-8}$xycloalkyl, và C_{3-8}xycloalkenyl, trong đó nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkenyl hoặc nhóm dị vòng có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z, và trong đó trong mỗi trường hợp nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng;

R^9 được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, $-(CH_2)_k-O-C_{1-6}$alkyl, $-(CH_2)_k-O-$(hydroxyC_{1-6}alkyl), hydroxyC_{1-6}alkoxy, $-(CH_2)_k-CO_2C_{1-6}$alkyl, $-(CH_2)_k-CO_2H$, $-C_{1-6}$ alkyl-$N(H)_e(C_{1-4}$alkyl$)_{2-e}$, $-(CH_2)$j-C_{3-8}xycloalkyl và $-(CH_2)_j-C_{3-8}$xycloalkenyl;

R^x và R^y độc lập được chọn từ hydro, halogen, nitro, nitril, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, $-(CH_2)_k-O-C_{1-6}$alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, $-COOC_{1-6}$alkyl, $-N(H)_e(C_{1-4}$alkyl$)_{2-e}$, $-C_{1-6}$alkyl-$N(H)_e(C_{1-4}$alkyl$)_{2-e}$, $-(CH_2)_k-C(=O)N(H)_e(C_{1-4}$alkyl$)_{2-e}$, C_{3-8}xycloalkyl và C_{3-8}xycloalkenyl;

R^z độc lập được chọn từ halogen, nitro, nitril, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, =O, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, $-(CH_2)_k-O-C_{1-6}$alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, $-C(=O)C_{1-6}$alkyl, $-C(=O)C_{1-6}$alkyl-OH, $-C(=O)C_{1-6}$alkyl-$N(H)_e(C_{1-4}$alkyl$)_{2-e}$, $-C(=O)N(H)_e(C_{1-4}$alkyl$)_{2-e}$, $-(CH_2)_r-CO_2C_{1-6}$alkyl, $-(CH_2)_r-CO_2H$, -$N(H)_e(C_{1-4}$alkyl$)_{2-e}$, $-C_{1-6}$alkyl-$N(H)_e(C_{1-4}$alkyl$)_{2-e}$, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng

-C(=O)C_{1-4}alkyl, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng -C(=O)OC_{1-4}alkyl, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng -C(=O)N$(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, nhóm -C(=O)heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, C_{3-8}xycloalkyl và C_{3-8}xycloalkenyl;

n, e, r và j độc lập được chọn từ 0, 1 và 2;

k và m độc lập được chọn từ 1 và 2; và

v và a độc lập được chọn từ 0 và 1.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ hydroxy, halogen, nitro, nitril và C_{1-4}alkyl;

R^2 được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6}alkenyl, hydroxyC_{1-4}alkyl và -CH_2CO_2H;

R^3 là hydro hoặc -$(A)_t$-$(CR^xR^y)_q$-X;

s và t độc lập được chọn từ 0 và 1;

q được chọn từ 0, 1 và 2;

trong đó khi R^3 là -$(A)_t$-$(CR^xR^y)_q$-X thì (i) ít nhất một trong số s, t và q khác 0 và (ii) khi t bằng 0 thì s bằng 1 và q khác 0;

A là nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng;

X được chọn từ hydro, halogen, -CN và -OR^9;

R^4 và R^5 độc lập được chọn từ halogen, nitril và C_{1-4} alkyl;

R^6 được chọn từ hydro và C_{1-6}alkyl;

R^7 được chọn từ nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -CH_2-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, C_{3-8}xycloalkyl, và -CH_2-C_{3-8}xycloalkyl, trong đó nhóm xycloalkyl hoặc nhóm dị vòng nêu trên có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z, và trong đó trong mỗi trường hợp nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng;

R^9 được chọn từ hydro và C_{1-6}alkyl;

R^x và R^y độc lập được chọn từ hydro và C_{1-6}alkyl;

R^z độc lập được chọn từ halogen, nitro, nitril, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{2-}

$_{6}$alkenyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, -C(=O)C_{1-6}alkyl, và -N(H)$_e$(C_{1-4}alkyl)$_{2-e}$;

n và e độc lập được chọn từ 0, 1 và 2

m được chọn từ 1 và 2; và

a được chọn từ 0 và 1.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ halogen, hydroxy và nitril;

R^2 được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl và -CH_2CO_2H;

R^3 là -$(A)_t$-$(CR^xR^y)_q$-X;

A là nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng;

s và t độc lập được chọn từ 0 và 1;

q được chọn từ 0, 1 và 2;

trong đó (i) ít nhất một trong số s, t và q khác 0 và (ii) khi t bằng 0 thì s bằng 1 và q khác 0;

X được chọn từ hydro, halogen hoặc -OR^9;

R^4 và R^5 độc lập được chọn từ halogen;

R^6 được chọn từ hydro và C_{1-6}alkyl;

R^7 được chọn từ nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -CH_2-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, C_{3-8}xycloalkyl, và -CH_2-C_{3-8}xycloalkyl, trong đó nhóm xycloalkyl, xycloalkenyl hoặc nhóm dị vòng nêu trên có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z, và trong đó trong mỗi trường hợp nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng;

R^9 được chọn từ hydro và C_{1-6}alkyl;

R^x và R^y độc lập được chọn từ hydro và C_{1-6}alkyl;

R^z độc lập được chọn từ halogen, nitro, nitril, và C_{1-6}alkyl;

n bằng 1 và m bằng 1; và

a được chọn từ 0 và 1.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ halogen, hydroxy và nitril;

R^2 được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl và $-CH_2CO_2H$;

R^3 là $-(A)_t-(CR^xR^y)_q-X$;

A là nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng;

s và t độc lập được chọn từ 0 và 1;

q được chọn từ 0, 1 và 2;

trong đó (i) ít nhất một trong số s, t và q khác 0 và (ii) khi t bằng 0 thì s bằng 1 và q khác 0;

X được chọn từ hydro, halogen và $-OR^9$;

R^4 và R^5 độc lập được chọn từ halogen;

R^6 được chọn từ hydro và C_{1-6}alkyl;

R^7 là nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z;

R^9 được chọn từ hydro và C_{1-6}alkyl;

R^x và R^y độc lập được chọn từ hydro và C_{1-6}alkyl;

R^z độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl; và

n bằng 1 và m bằng 1; và

a bằng 1.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

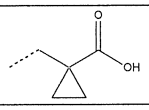
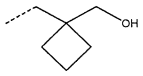
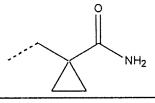
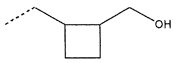
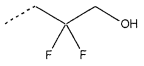
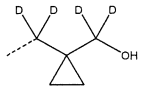
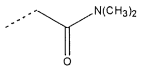
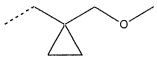
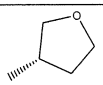
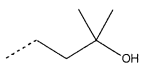
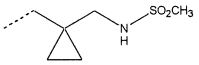
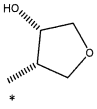
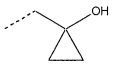
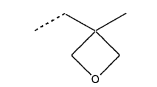
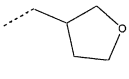
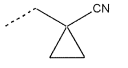
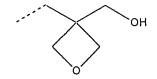
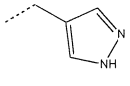
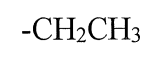
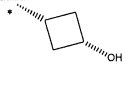
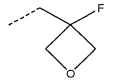
R^1 là halogen (ví dụ, Cl), C_{1-4}alkynyl (ví dụ, $-C\equiv CH$), nitril, hydroxyC_{1-4}alkyl (ví dụ, CH_2OH), $-O_{0,1}(CR^xR^y)_vCOOH$ (ví dụ, -COOH, $-CH_2COOH$, $-OCH_2COOH$ hoặc $-C(CH_3)_2COOH$, $-S(O)_d-C_{1-4}$alkyl (ví dụ, SCH_3, $SOCH_3$, hoặc SO_2CH_3), $-SO_2-$(1-morpholinyl) hoặc $-P(=O)(R^x)_2$, (ví dụ, $-P(=O)(CH_3)_2$);

n bằng 1 hoặc 2;

R^2 là hydro, C_{1-4} alkyl (ví dụ, $-CH_3$), hydroxyC_{1-4}alkyl (ví dụ, CH_2OH) hoặc $-(CH_2)_uCOOH$ (ví dụ, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2-CO_2H$ hoặc $-(CH(CH_3))-CO_2H$);

gốc -$(CH_2)_sR^3$ được chọn từ:

(điểm gắn với oxy được thể hiện bằng liên kết nét đứt hoặc điểm liên kết được thể hiện bằng *):

-CH_3		
-CH_2CH_2OH		
-$CH_2CH_2CH_2OH$		
		
		
		
		
		
		
-CD_3	-CH_2CH_3	
		

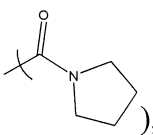
R^4 là halogen (ví dụ, F);

a bằng 0 hoặc 1;

R^5 là halogen (ví dụ, Cl);

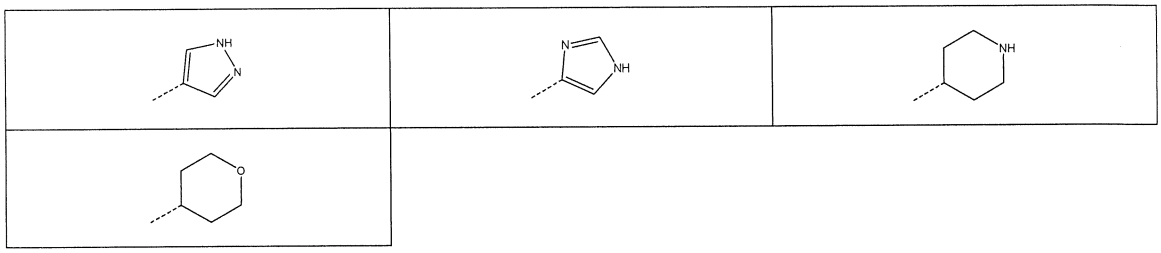
m bằng 1;

R^6 là hydro hoặc C_{1-6}alkyl (ví dụ, -CH_3 hoặc -CH_2CH_3);

R^7 là C_{1-6}alkyl (ví dụ, -CH_3 hoặc -CH_2CH_3), hydroxyC_{1-6}alkyl (ví dụ, -CH_2OH), -C_{1-6}alkyl-NR^xR^y (ví dụ, -$CH_2N(CH_3)_2$), -$(CR^xR^y)_p$-$CONR^xR^y$ (ví dụ, -$C(=O)N(CH_3)_2$ hoặc -$C(=O)NHCH_3$ hoặc ), -$(CH_2)_j$-O-C_{1-6}alkyl (ví dụ, -CH_2OCH_3), C_{3-}

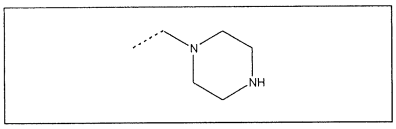
$_8$xycloalkyl (ví dụ, xyclobutyl hoặc xyclohexyl), nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng ví dụ,

(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt)



hoặc -CH_2-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng ví dụ,

(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt)



trong đó khi gốc R^7 chứa nhóm dị vòng hoặc nhóm xycloalkyl, nhóm dị vòng có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z được chọn từ C_{1-6}alkyl (ví dụ, metyl), hydroxy, halogen (ví dụ, flo), -C(=O)C_{1-6}alkyl (ví dụ, -C(=O)$C(CH_3)_3$), -$(CH_2)_r$-CO_2H (ví dụ, -CH_2COOH hoặc CH_2CH_2COOH hoặc -$(CH_2)_r$-CO_2C_{1-6}alkyl (ví dụ, $CH_2CH_2COOCH_3$).

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

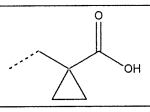
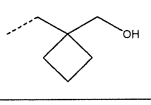
R^1 là halogen (ví dụ, Cl), C_{1-4}alkynyl (ví dụ, -C≡CH), nitril, hydroxyC_{1-4}alkyl (ví dụ, CH_2OH), -$(CH_2)_v$COOH (ví dụ, -COOH), -$S(O)_d$-C_{1-4}alkyl (ví dụ, SCH_3, $SOCH_3$, hoặc SO_2CH_3), -SO_2-(1-morpholinyl) hoặc -P(=O)$(R^x)_2$, (ví dụ, -P(=O)$(CH_3)_2$);

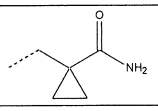
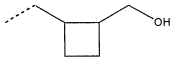
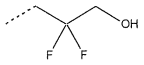
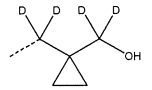
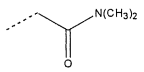
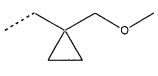
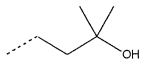
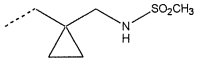
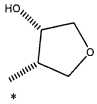
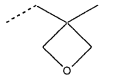
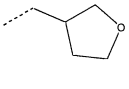
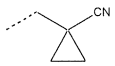
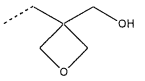
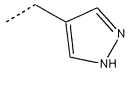
n bằng 1 hoặc 2;

R^2 là hydro, C_{1-4} alkyl (ví dụ, -CH_3), hydroxyC_{1-4}alkyl (ví dụ, CH_2OH) hoặc -$(CH_2)_u$COOH (ví dụ, -CH_2COOH);

gốc -$(CH_2)_sR^3$ được chọn từ:

(điểm gắn với oxy được thể hiện bằng liên kết nét đứt hoặc điểm liên kết được thể hiện bằng ký hiệu *):

-CH_3		

-CH_2CH_2OH		
-$CH_2CH_2CH_2OH$		
		
		
		
		
		

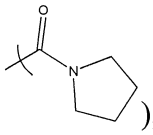
R^4 là halogen (ví dụ, F);

a bằng 0 hoặc 1;

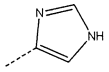
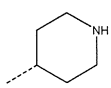
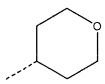
R^5 là halogen (ví dụ, Cl);

m bằng 1;

R^6 là hydro hoặc C_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$);

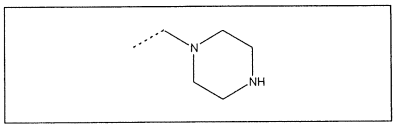
R^7 là C_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CH_3$), hydroxyC_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CH_2OH$), $-(CH_2)_j-O-C_{1-6}$alkyl (ví dụ, $-CH_2OCH_3$), $-C_{1-6}$alkyl-NR^xR^y (ví dụ, $-CH_2N(CH_3)_2$), $-(CR^xR^y)_p-CONR^xR^y$ (ví dụ, $-C(=O)N(CH_3)_2$ hoặc $-C(=O)NHCH_3$) hoặc ), nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng ví dụ,

(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt)

hoặc $-CH_2-$nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng ví dụ,

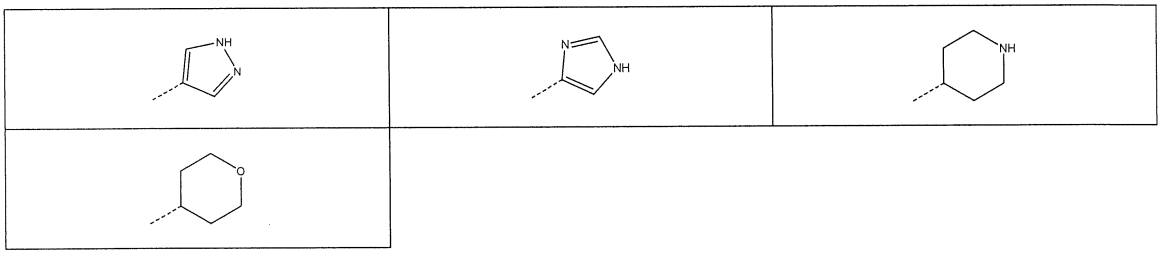
(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt)



trong đó khi R^7 chứa nhóm dị vòng, nhóm dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z được chọn từ C_{1-6}alkyl (ví dụ, metyl).

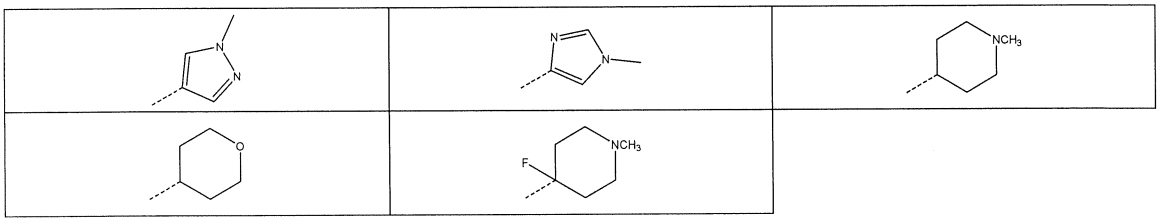
Theo một phương án của công thức (I), R^7 là nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng ví dụ,

(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt)



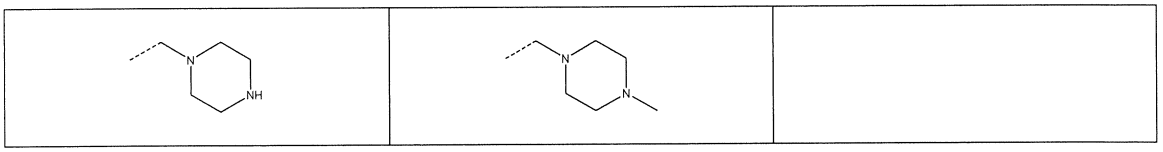
Theo một phương án của công thức trong đó khi R^7 chứa nhóm dị vòng, nhóm dị vòng này có thể là R^7, là nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z ví dụ,

(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt)



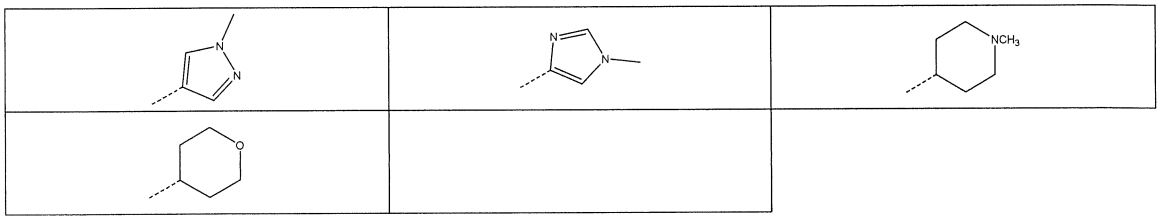
hoặc -CH_2-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z ví dụ,

(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt)



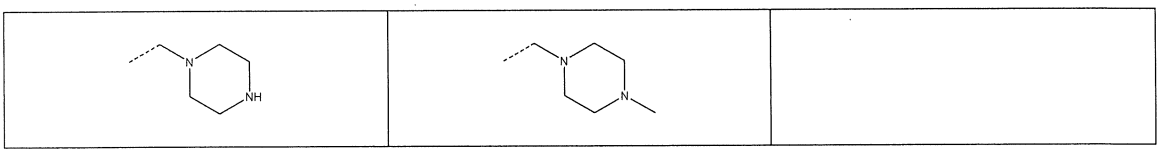
Theo một phương án của công thức trong đó khi R^7 chứa nhóm dị vòng, nhóm dị vòng này có thể là R^7 là nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z ví dụ,

(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt)



hoặc -CH_2-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z ví dụ,

(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt)



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 là -Cl, -CN, -OH hoặc -OCH_3;

n bằng 1;

R^2 là hydro;

R^3 là hydro hoặc -$(A)_t$-$(CR^xR^y)_q$-X;

s bằng 0 hoặc 1, và t bằng 1;

A được chọn từ xyclopropyl, oxetanyl và tetrahydrofuranyl;

X được chọn từ hydro, flo, -CN, -OH và -C(=O)NH_2;

q bằng 0 hoặc 1 và R^x và R^y là hydro hoặc đơteri;

a bằng 0 hoặc 1 và R^4 là halogen (ví dụ, flo);

R^5 là halogen (ví dụ, Cl);

m bằng 1;

R^6 là C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl);

R^7 là C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl), hydroxylC_{1-4}alkyl (ví dụ, hydroxylmetyl hoặc hydroxyetyl), metoxyC_{1-4}alkyl (ví dụ, metoxymetyl), nhóm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng (ví dụ, piperidinyl, oxanyl, imidazolyl hoặc pyrazolyl) hoặc C_{3-6}xycloalkyl (ví dụ, xyclobutyl hoặc xyclohexyl) trong đó nhóm dị vòng này có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng và nhóm C_{3-6}xycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^z độc lập được chọn từ metyl, halogen (như flo), -

C(=O)Me, và -OH.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 là -Cl, -CN, -OH hoặc $-OCH_3$;

n bằng 1;

R^2 là hydro hoặc $-(CH_2)_u-CO_2H$ trong đó u độc lập được chọn từ 0 và 1;

R^3 là hydro và s bằng 1 hoặc R^3 là $-(A)_t-(CR^xR^y)_q-X$ và t bằng 1 và q bằng 1;

A được chọn từ xyclopropyl;

X là nhóm -OH;

R^x và R^y là hydro hoặc đoteri;

a bằng 0 hoặc 1 và R^4 là halogen (ví dụ, flo);

R^5 là halogen (ví dụ, Cl);

m bằng 1;

R^6 là C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl);

R^7 là C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl), hydroxylC_{1-4}alkyl (ví dụ, hydroxylmetyl hoặc hydroxyetyl), metoxyC_{1-4}alkyl (ví dụ, metoxymetyl), nhóm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng (ví dụ, piperidinyl, oxanyl, imidazolyl hoặc pyrazolyl) hoặc C_{3-6}xycloalkyl (ví dụ, xyclobutyl hoặc xyclohexyl);

trong đó nhóm dị vòng này có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng và nhóm C_{3-6}xycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^z độc lập được chọn từ metyl, halogen (như flo), -C(=O)Me, và -OH.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 là halogen (ví dụ, Cl) hoặc nitril;

n bằng 1;

R^2 là hydro hoặc $-(CH_2)_uCOOH$ (ví dụ, $-CH_2COOH$);

R^3 là hydro và s bằng 1 hoặc R^3 là $-(A)_t-(CR^xR^y)_q-X$ và t bằng 1 và q bằng 1;

A được chọn từ xyclopropyl;

X là nhóm -OH;

R^x và R^y là hydro hoặc đoteri (ví dụ, hydro);

R^4 là halogen (ví dụ, F);

a bằng 0 hoặc 1;

R^5 là halogen (ví dụ, Cl);

m bằng 1;

R^6 là hydro hoặc C_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$);

R^7 là C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl), hydroxylC_{1-4}alkyl (ví dụ, hydroxylmetyl), metoxyC_{1-4}alkyl (ví dụ, metoxymetyl), nhóm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng (ví dụ, piperidinyl, oxanyl, imidazolyl hoặc pyrazolyl));

trong đó nhóm dị vòng này có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^z độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl).

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 là halogen (ví dụ, Cl), nitril, $O_{0,1}(CR^xR^y)_vCOOH$ (ví dụ, -COOH, $-CH_2COOH$, $-OCH_2COOH$ hoặc $-C(CH_3)_2COOH$;

n bằng 1 hoặc 2;

R^2 được chọn từ hydro và $-(R^xR^y)_u-CO_2H$ (ví dụ, -COOH, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2-CO_2H$, $-(CH(CH_3))-CO_2H$ và $-(C(CH_3)_2-CO_2H)$.

R^3 là hydro và s bằng 1;

R^4 là halogen (ví dụ, F);

R^5 là halogen (ví dụ, Cl);

m bằng 1;

R^6 là hydro hoặc C_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$);

R^7 là C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl), hydroxylC_{1-4}alkyl (ví dụ, hydroxylmetyl), metoxyC_{1-4}alkyl (ví dụ, metoxymetyl), nhóm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng (ví dụ, piperidinyl, oxanyl, imidazolyl hoặc pyrazolyl));

trong đó nhóm dị vòng này có 5 hoặc 6 cạnh trong vòng có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^z độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl).

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) là hợp chất của một trong số các ví dụ từ 1 đến 137 hoặc được chọn từ các ví dụ từ 1 đến 137 hoặc là tautome, N-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) là hợp chất của một trong số các ví dụ 1 đến 97 hoặc được chọn từ các ví dụ từ 1 đến 97 hoặc là

tautome, N-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) là hợp chất được chọn từ các hợp chất sau, hoặc tautome, N-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng:

4-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzonitril; và

axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) là chất đồng phân không đối quang 2A và được chọn từ các hợp chất sau, hoặc tautome, N-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng:

4-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzonitril; và

axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) là chất đồng phân không đối quang 2B và được chọn từ các hợp chất sau, hoặc tautome, N-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng:

4-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzonitril; và

axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) là axit 2-(5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}phenyl)-2-metylpropanoic, hoặc tautome, N-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) là axit (2S,3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-

yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-2-metylpropanoic, hoặc tautome, N-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Để tránh hiểu nhầm, cần hiểu rằng mỗi phương án chung và phương án cụ thể và ví dụ của một nhóm thế có thể được kết hợp với mỗi phương án chung và phương án cụ thể và ví dụ của một hoặc nhiều, cụ thể là tất cả, các nhóm thế khác như được xác định ở đây và tất cả các phương án này vẫn nằm trong phạm vi của đơn sáng chế này.

Các muối, solvat, tautome, chất đồng phân, N-oxit, este, tiền dược chất và chất đồng vị

Sự viện dẫn đến hợp chất có công thức (I), phân nhóm của chúng (ví dụ, các công thức I(c), I(f), I(g), I(g'), I(h), I(i), I(j), I(k), I(L), I(m), I(m'), I(n), I(o), I(o'), I(o''), I(p), I(p'), I(q), I(q'), I(q''), I(q'''), I(q''''), I(r), I(s), I(t), I(u), I(v), I(v'), I(w), I(x), I(x'), I(y), (II), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (V), (VI), (Via), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId), (VIId'), (VIIe), (VIIe'), (a), (b), (ba), (bb), (bc) hoặc (c)) và ví dụ bất kỳ cũng bao gồm các dạng ion, muối, solvat, chất đồng phân (bao gồm cả chất đồng phân dị hình và chất đồng phân hóa học lập thể trừ khi được chỉ rõ), tautome, N-oxit, este, tiền dược chất, chất đồng vị và các dạng được bảo vệ của chúng, ví dụ, như được bàn luận dưới đây; cụ thể, các muối hoặc tautome hoặc chất đồng phân hoặc N-oxit hoặc solvat của chúng; và cụ thể hơn là các muối hoặc tautome hoặc N-oxit hoặc solvat của chúng. Theo một phương án, sự viện dẫn đến hợp chất có công thức (I), phân nhóm của chúng (ví dụ, các công thức I(c), I(f), I(g), I(g'), I(h), I(i), I(j), I(k), I(L), I(m), I(m'), I(n), I(o), I(o'), I(o''), I(p), I(p'), I(q), I(q'), I(q''), I(q'''), I(q''''), I(r), I(s), I(t), I(u), I(v), I(v'), I(w), I(x), I(x'), I(y), (II), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (V), (VI), (Via), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId), (VIId'), (VIIe), (VIIe'), (a), (b), (ba), (bb), (bc) hoặc (c)) và ví dụ bất kỳ cũng bao gồm các muối hoặc tautome hoặc solvat của chúng.

Các muối

Nhiều hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở dạng các muối, ví dụ, các muối cộng axit hoặc, trong một số trường hợp, các muối của bazơ hữu cơ và vô cơ như các muối carboxylat, sulfonat và phosphat. Tất cả các muối này đều nằm trong phạm vi

của sáng chế này, và sự viện dẫn đến các hợp chất có công thức (I) bao gồm cả các dạng muối của các hợp chất này.

Các muối theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc chứa gốc bazơ hoặc axit bằng các phương pháp hóa học thông thường như phương pháp được mô tả trong tài liệu *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của hai chất này; nói chung, các môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril được sử dụng.

Các muối cộng axit (muối đơn hoặc muối kép) có thể được tạo ra với nhiều loại axit, cả axit vô cơ và hữu cơ. Ví dụ về các muối cộng axit bao gồm muối đơn hoặc muối kép được tạo ra với axit được chọn từ axit axetic, axit 2,2-dicloaxetic, axit adipic, axit alginic, axit ascorbic (ví dụ, axit L-ascorbic), axit L-aspartic, axit benzensulfonic, axit benzoic, axit 4-axetamidobenzoic, axit butanoic, axit (+) camphoric, axit camphor-sulfonic, axit (+)-(1*S*)-camphor-10-sulfonic, axit capric, axit caproic, axit caprylic, axit xinamic, axit xitric, axit xyclamic, axit dodexylsulfuric, axit etan-1,2-disulfonic, axit etansulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit formic, axit fumaric, axit galactaric, axit gentisic, axit glucoheptonic, axit D-gluconic, axit glucuronic (ví dụ, axit D-glucuronic), axit glutamic (ví dụ, axit L-glutamic), axit α-oxoglutaric, axit glycolic, axit hipuric, axit hydrohalic (ví dụ, axit bromhydric, axit clohydric, axit hydriodic), axit isethionic, axit lactic (ví dụ, axit (+)-L-lactic, axit (±)-DL-lactic), axit lactobionic, axit maleic, axit malic, axit (-)-L-malic, axit malonic, axit (±)-DL-mandelic, axit metansulfonic, axit naphtalen-2-sulfonic, axit naphtalen-1,5-disulfonic, axit 1-hydroxy-2-naphthoic, axit nicotinic, axit nitric, axit oleic, axit orotic, axit oxalic, axit palmitic, axit pamoic, axit phosphoric, axit propionic, axit pyruvic, axit L-pyroglutamic, axit salixylic, axit 4-amino-salixylic, axit sebaxic, axit stearic, axit sucxinic, axit sulfuric, axit tanic, axit (+)-L-tartaric, axit thiocyanic, axit *p*-toluensulfonic, axit undexylenic và axit valeric, cũng như các axit amin axyl hóa và các nhựa trao đổi cation.

Một nhóm các muối cụ thể bao gồm các muối được tạo ra từ axit axetic, axit clohydric, axit hydriodic, axit phosphoric, axit nitric, axit sulfuric, axit xitric, axit lactic, axit sucxinic, axit maleic, axit malic, axit isethionic, axit fumaric, axit benzensulfonic, axit toluensulfonic, axit metansulfonic (mesylat), axit etansulfonic, axit naphtalensulfonic, axit valeric, axit axetic, p axit ropanoic, axit butanoic, axit malonic, axit glucuronic và axit lactobionic. Một muối cụ thể là muối hydroclorua.

Theo một phương án, hợp chất là muối tris(hydroxymetyl)aminometan (TRIS).

Nếu hợp chất là anion, hoặc có nhóm chức có thể anion (ví dụ, -COOH có thể là $-COO^-$), thì muối có thể tạo ra với bazơ hữu cơ hoặc vô cơ, để tạo ra cation thích hợp. Ví dụ về các cation vô cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các ion kim loại kiềm như Li^+, Na^+ và K^+, các ion kim loại kiềm thổ như Ca^{2+} và Mg^{2+}, và các cation khác như Al^{3+} hoặc Zn^+. Ví dụ về các cation hữu cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ion amoni (nghĩa là, NH_4^+) và các ion amoni được thế (ví dụ, NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+). Ví dụ về một số ion amoni được thế thích hợp là các ion có nguồn gốc từ: metylamin, etylamin, dietylamin, propylamin, dixyclohexylamin, trietylamin, butylamin, etylendiamin, etanolamin, dietanolamin, piperazin, benzylamin, phenylbenzylamin, cholin, meglumin, và trometamin, cũng như các axit amin, như lysin và arginin. Ví dụ về ion amoni bậc bốn phổ biến là $N(CH_3)_4^+$.

Khi các hợp chất có công thức (I) chứa nhóm chức amin, các hợp chất này có thể tạo thành muối amoni bậc bốn, ví dụ, bằng cách phản ứng với chất alkyl hóa theo phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết rõ. Các hợp chất amoni bậc bốn này thuộc phạm vi của hợp chất có công thức (I).

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng muối đơn hoặc muối kép phụ thuộc vào giá trị pKa của axit mà muối này được tạo ra từ đó.

Các dạng muối của hợp chất theo sáng chế thường là muối dược dụng, và ví dụ về muối dược dụng được bàn luận trong tài liệu: Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.,* Vol. 66, pp. 1-19. Tuy nhiên, các muối không là muối dược dụng cũng có thể được điều chế dưới dạng sản phẩm trung gian mà sau đó dạng này có thể được chuyển hóa thành muối dược dụng. Các dạng muối không dược dụng này có thể hữu ích, ví dụ, trong việc tinh chế hoặc tách các hợp chất theo sáng

chế, cũng tạo thành một phần của sáng chế.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa dung dịch (ví dụ, dung dịch nước) chứa hợp chất có công thức (I) và các phân nhóm và ví dụ của chúng như được mô tả ở đây ở dạng muối với nồng độ lớn hơn 10mg/ml, thường là lớn hơn 15mg/ml và thường là lớn hơn 20mg/ml.

N-oxit

Các hợp chất có công thức (I) chứa nhóm chức amin cũng có thể tạo thành N-oxit. Sự viện dẫn ở đây đến hợp chất có công thức (I) là hợp chất chứa nhóm chức amin cũng bao gồm N-oxit.

Khi hợp chất chứa một số nhóm chức amin, một, hoặc nhiều hơn một, nguyên tử nitơ có thể được oxy hóa để tạo thành N-oxit. Ví dụ cụ thể về N-oxit là N-oxit của amin bậc ba hoặc nguyên tử nitơ của nhóm heteroxyclylic chứa nitơ.

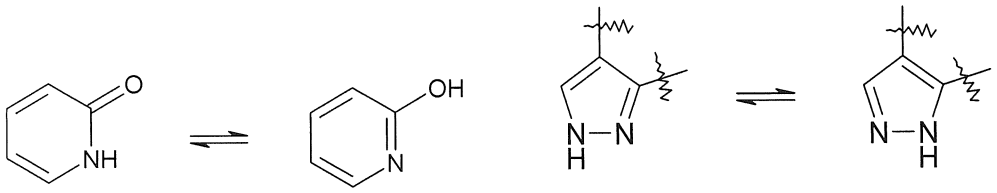
N-oxit có thể được tạo ra bằng cách xử lý amin tương ứng bằng chất oxy hóa như hydro peroxit hoặc peraxit (ví dụ, axit peroxycarboxylic), ví dụ xem tài liệu, *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages. Cụ thể hơn, N-oxit có thể được điều chế bằng quy trình của L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) trong đó hợp chất amin được cho phản ứng với axit *m*-cloperoxybenzoic (MCPBA), ví dụ, trong dung môi trơ như diclometan.

Theo một phương án của sáng chế, hợp chất là N-oxit, ví dụ, từ nguyên tử nitơ trên nhóm R^6 hoặc R^7, ví dụ, pyridin N-oxit.

Chất đồng phân dị hình và tautome

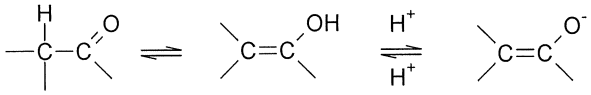
Các hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại trong nhiều dạng chất đồng phân dị hình, và tautome khác nhau và sự viện dẫn đến các hợp chất có công thức (I) bao gồm tất cả các dạng này. Để tránh hiểu nhầm, khi hợp chất có thể tồn tại trong một trong vài chất đồng phân dị hình hoặc dạng tautome và chỉ một dạng được mô tả hoặc chứng minh cụ thể, tuy nhiên, tất cả các dạng còn lại vẫn thuộc phạm vi của công thức (I).

Ví dụ, một số vòng heteroaryl có thể tồn tại trong hai dạng tautome như A và B được thể hiện dưới đây. Để đơn giản, một công thức có thể thể hiện một dạng nhưng công thức này được xem là bao gồm cả hai dạng tautome.



A B hoặc A B

Ví dụ khác về dạng tautome bao gồm, ví dụ, các dạng keto-, enol-, và enolat-, như trong, ví dụ, các cặp tautome sau: keto/enol (được thể hiện dưới đây), imin/enamin, amit/rượu imino, amidin/enediamin, nitroso/oxime, thioketon/enethiol,



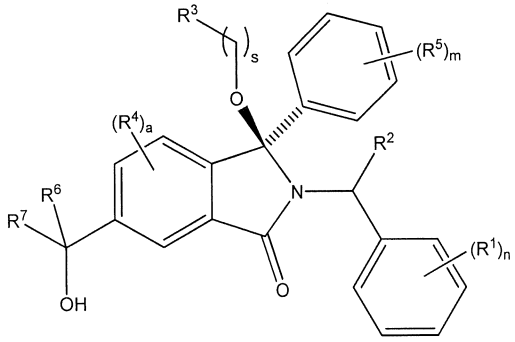
keto enol enolate

và nitro/aci-nitro.

Chất đồng phân lập thể

Trừ khi được đề cập hoặc chỉ rõ theo cách khác, tên hóa học của các hợp chất thể hiện hỗn hợp của tất cả các dạng chất đồng phân hóa học lập thể có thể có.

Các tâm lập thể được thể hiện theo kiểu thông thường, bằng cách sử dụng đường 'nét đứt' hoặc ký hiệu hình nêm 'đặc'. Ví dụ,



Khi một hợp chất được mô tả dưới dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang/epime, cấu hình của tâm lập thể không được chỉ rõ và được thể hiện bằng các đường thẳng.

Khi các hợp chất có công thức (I) chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng, và có thể tồn tại ở dạng hai hoặc nhiều chất đồng phân dị cấu quang học, sự viện dẫn đến các hợp chất có công thức (I) bao gồm tất cả các dạng chất đồng phân dị cấu quang của chúng (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh, epime và chất đồng phân không đối quang), hoặc dưới dạng chất đồng phân dị cấu quang học riêng biệt, hoặc hỗn hợp (ví dụ, hỗn

hợp raxemic hoặc scalemic) hoặc hai hoặc nhiều chất đồng phân dị cấu quang học, trừ khi ngữ cảnh cần chỉ rõ theo cách khác.

Các chất đồng phân dị cấu quang học có thể được xác định tính chất và nhận biết theo hoạt tính quang của chúng (nghĩa là dưới dạng chất đồng phân + và –, hoặc chất đồng phân *d* và *l*) hoặc chúng có thể được xác định tính chất về hóa học lập thể tuyệt đối của chúng bằng cách sử dụng danh pháp "R và S" được phát triển bởi Cahn, Ingold và Prelog, xem tài liệu: *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114, và xem thêm tài liệu của Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

Chất đồng phân dị cấu quang học có thể được tách bằng nhiều kỹ thuật bao gồm sắc ký không đối xứng (sắc ký trên lớp nền không đối xứng) và các kỹ thuật này đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ.

Để làm phương pháp thay thế cho phương pháp sắc ký không đối xứng, chất đồng phân dị cấu quang học có thể được tách bằng cách tạo ra các muối của chất đồng phân không đối quang với các axit không đối xứng như (+)-axit tartric, (-)-axit pyroglutamic, (-)-di-toluoyl-L-axit tartric, (+)-axit mandelic, (-)-axit malic, và (-)-axit camphorsulfonic, tách chất đồng phân không đối quang bằng cách kết tinh chọn lọc, và sau đó phân ly các muối để thu được chất đồng phân đối ảnh riêng biệt của bazơ tự do.

Việc tách chất đồng phân đối ảnh khác có thể được thực hiện bằng cách liên kết cộng hóa trị chất phụ trợ không đối ảnh tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh lên hợp chất này và sau đó tiến hành tách chất đồng phân không đối quang bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường như sắc ký. Tiếp đó, phân giải liên kết cộng hóa trị nêu trên để tạo ra sản phẩm tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh thích hợp.

Khi các hợp chất có công thức (I) tồn tại dưới dạng hai hoặc nhiều chất đồng phân dị cấu quang học, một chất đồng phân đối ảnh trong cặp chất đồng phân đối ảnh có thể có ưu điểm so với chất đồng phân đối ảnh còn lại, ví dụ, về hoạt tính sinh học. Do đó, trong một số trường hợp, có thể cần sử dụng làm chất điều chỉ chỉ một chất trong cặp chất đồng phân đối ảnh, hoặc chỉ một chất trong nhiều chất đồng phân không đối quang.

Theo đó, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) có một

hoặc nhiều tâm không đối xứng, trong đó ít nhất 55% (ví dụ, ít nhất 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% hoặc 95%) hợp chất có công thức (I) có mặt dưới dạng chất đồng phân dị cấu quang học đơn (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang). Theo một phương án chung, 99% hoặc nhiều hơn (ví dụ, gần như toàn bộ) của tổng lượng hợp chất có công thức (I) có thể có mặt dưới dạng chất đồng phân dị cấu quang học đơn (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang).

Các hợp chất chứa liên kết đôi có thể có hóa học lập thể E (khác phía) hoặc Z (cùng phía) ở liên kết đôi nêu trên. Các nhóm thế trên gốc vòng hóa trị hai hoặc no (một phần) có thể có cấu hình *cis*- hoặc *trans*-. Khi được sử dụng ở đây, các thuật ngữ cis và trans là theo Danh pháp tóm tắt hóa học (J. Org. Chem. 1970, 35 (9), 2849-2867), và để chỉ vị trí của các nhóm thế trên gốc vòng.

Các hợp chất được quan tâm đặc biệt là các hợp chất có công thức (I), các hợp chất này là hợp chất tinh khiết về mặt hóa học lập thể. Khi hợp chất có công thức (I) được chỉ rõ là có cấu hình R chẳng hạn, điều này có nghĩa là hợp chất là gần như không là chất đồng phân có cấu hình dạng S. Nếu hợp chất có công thức (I) được chỉ rõ là có cấu hình dạng E chẳng hạn, điều này có nghĩa là hợp chất là gần như không là chất đồng phân có cấu hình dạng Z. Các thuật ngữ cis, trans, R, S, E và Z đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ.

Biến thể đồng vị

Sáng chế bao gồm tất cả các hợp chất được đánh dấu đồng vị dược dụng của sáng chế, nghĩa là các hợp chất có công thức (I), trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng các nguyên tử có nguyên tử số giống nhau, nhưng khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng thường được tìm thấy trong tự nhiên.

Ví dụ về chất đồng vị thích hợp để đưa vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm chất đồng vị của hydro, như ^{2}H (D) và ^{3}H (T), cacbon, như ^{11}C, ^{13}C và ^{14}C, clo, như ^{36}Cl, flo, như ^{18}F, iot, như ^{123}I, ^{125}I và ^{131}I, nitơ, như ^{13}N và ^{15}N, oxy, như ^{15}O, ^{17}O và ^{18}O, phospho, như ^{32}P, và lưu huỳnh, như ^{35}S.

Một số hợp chất có công thức (I) được đánh dấu đồng vị, ví dụ, các hợp chất kết hợp chất đồng vị có hoạt tính phóng xạ, là hữu ích trong các nghiên cứu về sự

phân bố ở mô của dược chất và/hoặc cơ chất. Các hợp chất có công thức (I) cũng có thể có đặc tính chẩn đoán có giá trị ở chỗ chúng có thể được dùng để phát hiện hoặc nhận biết sự tạo ra phức chất giữa hợp chất được đánh dấu và các phân tử khác, các peptit, protein, enzym hoặc thụ thể. Các phương pháp phát hiện hoặc nhận biết này có thể sử dụng các hợp chất được đánh dấu bằng các chất đánh dấu như chất đồng vị phóng xạ, enzym, chất huỳnh quang, chất phát quang (ví dụ, luminol, dẫn xuất luminol, luxiferin, aequorin và luxiferaza), v.v.. Chất đồng vị có hoạt tính phóng xạ triti, nghĩa là ^{3}H (T), và cacbon-14, nghĩa là ^{14}C, là đặc biệt hữu ích cho mục đích này do sự kết hợp dễ dàng và cách thức phát hiện dễ dàng.

Sự thay thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như đơteri, nghĩa là ^{2}H (D), có thể tạo ra một số lợi ích điều trị nhất định do tính ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ, thời gian bán hủy *in vivo* tăng lên hoặc yêu cầu về liều dùng giảm đi, và do đó có thể được sử dụng trong một số trường hợp.

Cụ thể, mọi sự viện dẫn đến hydro trong đơn sáng chế này cần được hiểu là bao gồm cả ^{1}H và ^{2}H, bất kể hydro có được xác định rõ ràng hay không, hoặc hydro được thể hiện rõ ràng là thỏa mãn hóa trị của nguyên tử (cụ thể là hóa trị của cacbon).

Sự thay thế bằng chất đồng vị phát ra positron, như ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O và ^{13}N, có thể hữu ích trong nghiên cứu kỹ thuật cắt lớp nhờ phát ra position (Positron Emission Topography: PET) để đánh giá sự chiếm chỗ của đích.

Các hợp chất có công thức (I) được đánh dấu đồng vị có thể thường được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết hoặc bằng các quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế và các Ví dụ điều chế kèm theo bằng cách sử dụng các chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu đã sử dụng trước đây.

Este

Các este như este của axit carboxylic, este axyloxy và este phosphat của các hợp chất có công thức (I) mang nhóm axit carboxylic hoặc nhóm hydroxyl cũng vẫn thuộc phạm vi của công thức (I). Ví dụ về các este là công thức chứa nhóm -C(=O)OR, trong đó R là nhóm thế este, ví dụ, nhóm C_{1-7} alkyl, nhóm C_{3-12} heteroxyclyl, hoặc nhóm C_{5-12} aryl, thường là nhóm C_{1-6} alkyl. Ví dụ cụ thể về các

nhóm este bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -C(=O)OCH_3, -C(=O)OCH_2CH_3, -C(=O)$OC(CH_3)_3$, và -C(=O)OPh. Ví dụ về các nhóm axyloxy (este ngược) được thể hiện bằng -OC(=O)R, trong đó R là nhóm thế axyloxy, ví dụ, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{3-12}heteroxyclyl, hoặc nhóm C_{5-12} aryl, thường là nhóm C_{1-6} alkyl. Ví dụ cụ thể về các nhóm axyloxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -OC(=O)CH_3 (axetoxy), -OC(=O)CH_2CH_3, -OC(=O)$C(CH_3)_3$, -OC(=O)Ph, và -OC(=O)CH_2Ph. Ví dụ về các este phosphat là các este có nguồn gốc từ axit phosphoric.

Theo một phương án của sáng chế, hợp chất có công thức (I) bao gồm các este của các hợp chất có công thức (I) mang nhóm axit carboxylic hoặc nhóm hydroxyl trong phạm vi của nó. Theo phương án khác của sáng chế, công thức (I) không bao gồm các este của các hợp chất có công thức (I) mang nhóm axit carboxylic hoặc nhóm hydroxyl trong phạm vi của nó.

Các dạng solvat và tinh thể

Sáng chế còn bao gồm hợp chất có công thức (I) là dạng đa hình bất kỳ của các hợp chất, và solvat như hydrat, alcolat và dạng tương tự.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành solvat, ví dụ, với nước (nghĩa là hydrat) hoặc các dung môi hữu cơ thông thường. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "solvat" có nghĩa là sự kết hợp vật lý của các hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Sự kết hợp vật lý này liên quan đến mức độ liên kết ion và liên kết cộng hóa trị thay đổi, bao gồm cả liên kết hydro. Trong một số trường hợp, solvat sẽ có khả năng phân lập, ví dụ, khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được kết hợp vào mạng tinh thể của chất rắn kết tinh. Thuật ngữ "solvat" được dự định bao gồm cả solvat pha rắn và solvat có thể phân lập. Ví dụ không làm giới hạn về các solvat thích hợp bao gồm các hợp chất theo sáng chế kết hợp với nước, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, etyl axetat, axit axetic hoặc etanolamin và hợp chất tương tự. Các hợp chất theo sáng chế có thể có hiệu quả sinh học của chúng trong khi chúng ở trong dung dịch.

Các hợp chất solvat là đã được biết rõ trong lĩnh vực hóa dược. Chúng có thể là hợp chất quan trọng cho quy trình điều chế chất (ví dụ, liên quan đến sự tinh chế của chúng, bảo quản chất này (ví dụ, tính ổn định của nó) và tính dễ xử lý chất này và chúng thường được tạo ra dưới dạng một phần của công đoạn tách hoặc tinh chế của

quá trình tổng hợp hóa học. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể xác định bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn và được sử dụng lâu dài bất kể dạng hydrat hoặc solvat được tạo ra bằng các điều kiện phân lập hoặc điều kiện tinh chế được sử dụng để điều chế hợp chất cho trước. Ví dụ về các kỹ thuật này bao gồm phương pháp phân tích nhiệt trọng lượng (thermogravimetric analysis: TGA), phương pháp đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (differential scanning calorimetry: DSC), phương pháp tinh thể học tia X (ví dụ, phương pháp tinh thể học tia X đơn tinh thể hoặc phương pháp nhiễu xạ bột tia X) và phổ NMR trạng thái rắn (SS-NMR), còn được gọi là phổ NMR quay góc đặc biệt hoặc phổ MAS-NMR (Magic Angle Spinning NMR). Các kỹ thuật này cũng là một phần của bộ dụng cụ phân tích chuẩn của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa học như NMR, IR, HPLC và MS.

Theo cách khác, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể chủ động tạo ra solvat bằng cách sử dụng các điều kiện kết tinh bao gồm lượng dung môi cần thiết cho solvat cụ thể. Sau đó, các phương pháp chuẩn được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để thiết lập là liệu solvat có được tạo ra hay không.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều dạng tinh thể đa hình hoặc vô định hình và do đó các dạng này được dự định nằm trong trong phạm vi của sáng chế.

Phức chất

Hợp chất có công thức (I) còn bao gồm cả phức chất trong phạm vi của nó (ví dụ, phức chất thành phần lồng nhau hoặc hợp chất mắt lưới với các hợp chất như xyclodextrin, hoặc phức chất với kim loại) của các hợp chất. Phức chất thành phần lồng nhau, hợp chất mắt lưới và phức chất kim loại có thể được tạo ra bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết rõ.

Tiền dược chất

Sáng chế còn bao gồm hợp chất có công thức (I) là tiền dược chất bất kỳ của các hợp chất có công thức (I). Thuật ngữ "tiền dược chất" có nghĩa là, ví dụ, hợp chất bất kỳ được chuyển hóa trong *vivo* thành hợp chất có hoạt tính sinh học có công thức (I).

Ví dụ, một số tiền dược chất là este của hợp chất có hoạt tính (ví dụ, este không

bền trong quá trình chuyển hóa chấp nhận được về mặt sinh lý). Trong quá trình chuyển hóa, nhóm este (-C(=O)OR) được phân giải để tạo ra dược chất có hoạt tính. Các este này có thể được tạo ra bằng cách este hóa, ví dụ, nhóm axit bất kỳ trong số các nhóm axit carboxylic (-C(=O)OH) trong hợp chất gốc có sự bảo vệ từ trước đối với nhóm có khả năng phản ứng khác bất kỳ có mặt trong hợp chất gốc, khi thích hợp, sau đó khử bảo vệ, nếu cần.

Ví dụ về các este không bền trong quá trình chuyển hóa bao gồm các este có công thức -C(=O)OR, trong đó R là:

C_{1-7}alkyl (ví dụ, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu);

C_{1-7}aminoalkyl (ví dụ, aminoetyl; 2-(N,N-dietylamino)etyl; 2-(4-morpholino)etyl); và axyloxy-C_{1-7}alkyl (ví dụ, axyloxymetyl; axyloxyetyl; pivaloyloxymetyl; axetoxymetyl; 1-axetoxyetyl; 1-(1-metoxy-1-metyl)etyl-carbonxyloxyetyl; 1-(benzoyloxy)etyl; isopropoxy-cacbonyloxymetyl; 1-isopropoxy-cacbonyloxyetyl; xyclohexyl-cacbonyloxymetyl; 1-xyclohexyl-cacbonyloxyetyl; xyclohexyloxy-cacbonyloxymetyl; 1-xyclohexyloxy-cacbonyloxyetyl; (4-oxanyloxy) cacbonyloxymetyl; 1-(4-oxanyloxy)cacbonyloxyetyl; (4-oxanyl)cacbonyloxymetyl; và 1-(4-tetrahydropyranyl)cacbonyloxyetyl).

Ngoài ra, một số tiền dược chất được hoạt hóa bằng enzym để tạo ra hợp chất có hoạt tính, hoặc hợp chất mà khi tham gia phản ứng hóa học tiếp, tạo ra hợp chất có hoạt tính (ví dụ, như trong liệu pháp tiền dược chất là enzym định hướng kháng nguyên (antigen-directed enzyme pro-drug therapy: ADEPT), liệu pháp tiền dược chất là enzym định hướng gen (gene-directed enzyme pro-drug therapy: GDEPT), và liệu pháp tiền dược chất là enzym định hướng phối tử (ligand-directed enzyme pro-drug therapy: LIDEPT), v.v.). Ví dụ, tiền dược chất có thể là dẫn xuất đường hoặc thể liên hợp glycosit khác, hoặc có thể là dẫn xuất este của axit amin. Theo một phương án, công thức (I) không bao gồm các tiền dược chất của hợp chất có công thức (I) trong phạm vi của nó.

Phương pháp điều chế các hợp chất có công thức (I)

Trong phần này, như trong tất cả các phần khác của đơn sáng chế này, trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ theo cách khác, sự viện dẫn đến công thức (I) cũng bao gồm tất cả

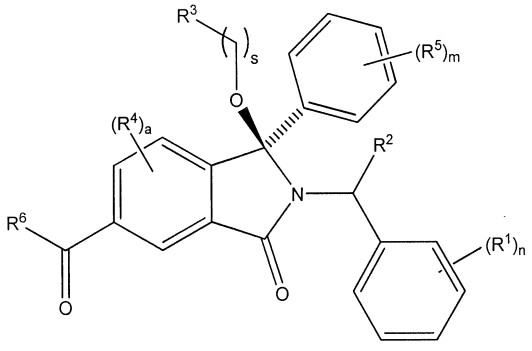
công thức phụ khác (ví dụ, các công thức I(c), I(f), I(g), I(g'), I(h), I(i), I(j), I(k), I(L), I(m), I(m'), I(n), I(o), I(o'), I(o''), I(p), I(p'), I(q), I(q'), I(q''), I(q'''), I(q''''), I(r), I(s), I(t), I(u), I(v), I(v'), I(w), I(x), I(x'), I(y), (II), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (V), (VI), (Via), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId), (VIId'), (VIIe), (VIIe'), (a), (b), (ba), (bb), (bc) hoặc (c)) và các ví dụ của chúng như được xác định ở đây, trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ theo cách khác.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo các phương pháp tổng hợp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết rõ.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), hoặc tautome, chất đồng phân lập thể, N-oxit, muối dược dụng, hoặc solvat của nó, quy trình nay bao gồm:

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây, quy trình này bao gồm:

(a) cho hợp chất có công thức (XV) phản ứng với chất phản ứng hữu cơ-kim loại có công thức R^7M (trong đó M là kim loại), ví dụ, chất phản ứng Grignard có công thức R^7MgBr :



(XV)

trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, a, s m và n là như được xác định ở đây;

(b) chuyển hóa lẫn nhau giữa hợp chất có công thức (I) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của nó với hợp chất khác có công thức (I) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của nó; và/hoặc

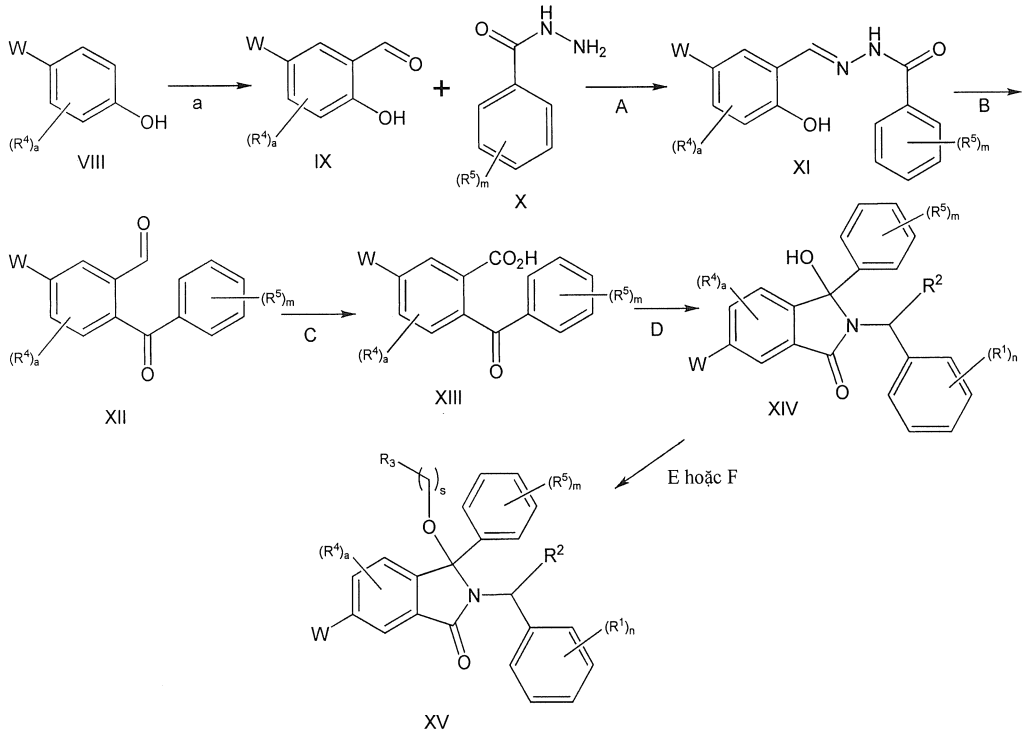
(c) khử bảo vệ dẫn xuất được bảo vệ của hợp chất có công thức (I); và/hoặc

(d) tạo ra hợp chất có công thức (I) và tạo thành muối dược dụng của hợp chất này.

Các hợp chất trung gian cần thiết hoặc có bán trên thị tường, là đã biết trong tài

liệu chuyên ngành, được điều chế bằng các phương pháp tương tự với phương pháp trong tài liệu này hoặc được điều chế bằng các phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong các quy trình thử nghiệm làm ví dụ dưới đây. Các hợp chất khác có thể được điều chế bằng phương pháp chuyển hóa nhóm chức lẫn nhau của các nhóm bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực này.

Con đường tổng hợp chung để điều chế các hợp chất có công thức XV, hợp chất trung gian quan trọng được đưa ra trong các sơ đồ dưới đây.



Sơ đồ 1

Các chất phản ứng và điều kiện làm ví dụ cho Sơ đồ 1: a) NaOH, H_2O, $CHCl_3$, 85 °C; A) AcOH, rt; B) $Pb(OAc)_4$, THF, 0°C; C) $NaClO_2$, H_2NSO_3H, CH_3CN, H_2O, rt; D) i) $SOCl_2$, DMF, THF, ii) amin, *i*-Pr_2EtN, THF; E) i) $SOCl_2$, DMF, THF, ii) $R^3(CH_2)_S$-OH, K_2CO_3, THF; F) $InBr_3$, $R^3(CH_2)_S$-OH, DCE, 85°C; việc tách và phân lập chất đồng phân đối ảnh 3(*R*) có thể đạt được ở giai đoạn này bằng phương pháp HPLC không đối xứng.

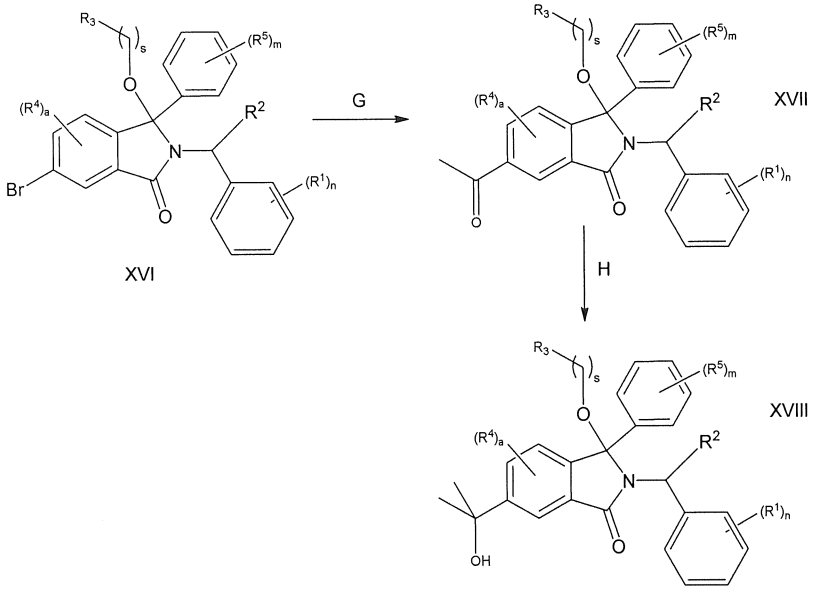
Trong Sơ đồ 1, R^1, R^2, R^3, R^4 và R^5 là như được mô tả ở đây và W là nhóm rời chuyển, như ví dụ, halo, ví dụ, brom, hoặc nhóm cacbonyl, ví dụ như axetyl.

Hợp chất N-aroylhydrazon (có công thức XI) có thể được điều chế bằng cách ngưng tụ benzaldehyt (có công thức IX) với benzhydrazit (có công thức X). Phản ứng

với $Pb(OAc)_4$ tạo ra aldehyt (có công thức XII), mà từ đó sự oxy hóa Pinnick tạo ra axit (có công thức XIII). Sau đó, hợp chất benzylamin thích hợp có thể được sử dụng để tạo ra hợp chất 3-hydroxyisoindolinon (có công thức XIV), và mạch bên chứa – R^3 được cho thêm vào bằng cách sử dụng thionyl clorua hoặc $InBr_3$ và rượu thích hợp.

Các hợp chất trung gian có công thức (XV) có thể được sử dụng làm điểm bắt đầu để tổng hợp hợp chất theo sáng chế có nhóm chức thay đổi ở các vị trí R^3, R^6 và R^7 của Công thức I.

Sơ đồ 2 dưới đây thể hiện quy trình làm ví dụ để đưa các gốc R^6 khác nhau vào bắt đầu từ các hợp chất trung gian có công thức (XVI) (là hợp chất có công thức (XV) trong đó W là Br).



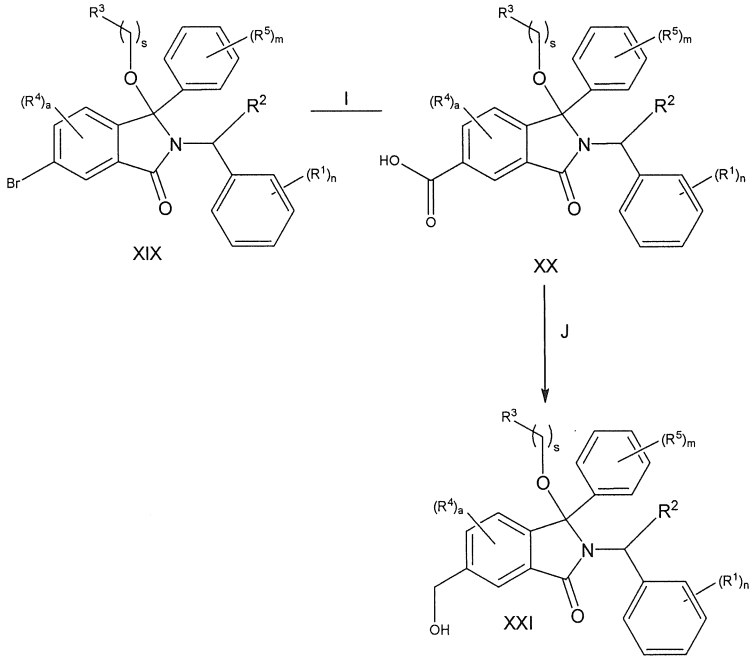
Sơ đồ 2

Các chất phản ứng và điều kiện làm ví dụ cho Sơ đồ 2:g) (i) toluen, 1,4-dioxan, LiCl, tributyl(1-etoxyvinyl)tin, $Pd(PPh_3)_4$, (ii) HCl, H_2O/THF. H) MeMgCl, với sự có mặt của $ZnCl_2$ và/hoặc $LaCl_3$-2LiCl, THF. Sự tách và phân lập chất đồng phân đối ảnh 3(*R*) có thể đạt được ở giai đoạn bất kỳ bằng phương pháp HPLC không đối xứng.

Hợp chất bromua (có công thức XVI) có thể được chuyển hóa thành metyl keton (có công thức XVII) ví dụ, bằng cách sử dụng 1,4-dioxan, LiCl, tributyl(1-etoxyvinyl)tin, $Pd(PPh_3)_4$, và được chuyển hóa tiếp thành rượu có công thức XVIII bằng cách phản ứng với chất phản ứng metyl Grignard.

Các hợp chất trong đó R^6 và R^7 là hydro, cũng có thể được điều chế theo Sơ đồ

tổng hợp chung 3. Khi R^3 chứa nhóm hydroxyl, nhóm này có thể được bảo vệ trong khi tổng hợp bằng cách sử dụng các nhóm bảo vệ chuẩn (ví dụ, TBDMS, TBDPS). Việc khử bảo vệ có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các điều kiện chuẩn (ví dụ, TBAF).

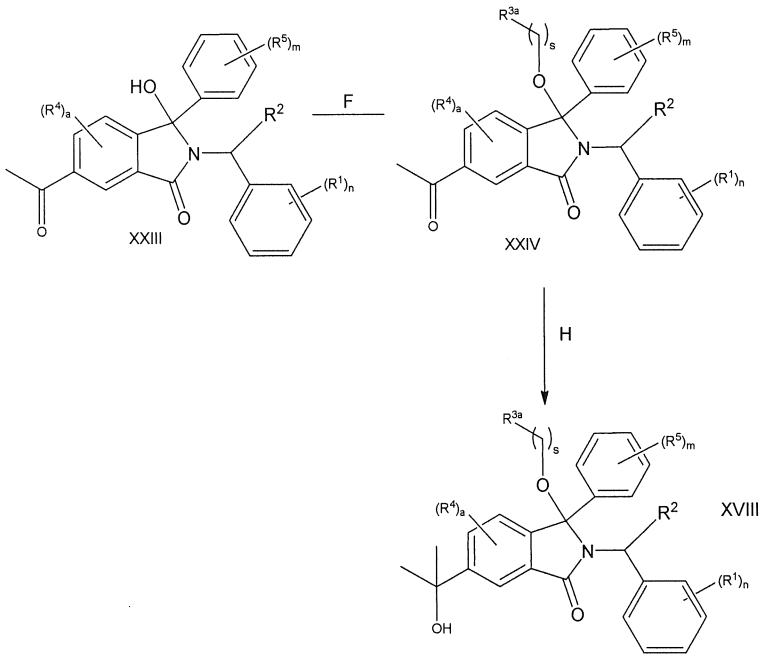


Sơ đồ 3

Các chất phản ứng và điều kiện làm ví dụ cho Sơ đồ 3: I) $HCOOLi.H_2O$, Ac_2O, Et_3N, 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen, $Pd(OAc)_2$, DMF; J) $LiBH_4$, THF.

Các hợp chất có công thức (có công thức XVIII), được thể hiện trước tiên trong Sơ đồ 2, trong đó R^6 và R^7 là metyl, cũng có thể được điều chế theo Sơ đồ tổng hợp chung 4.

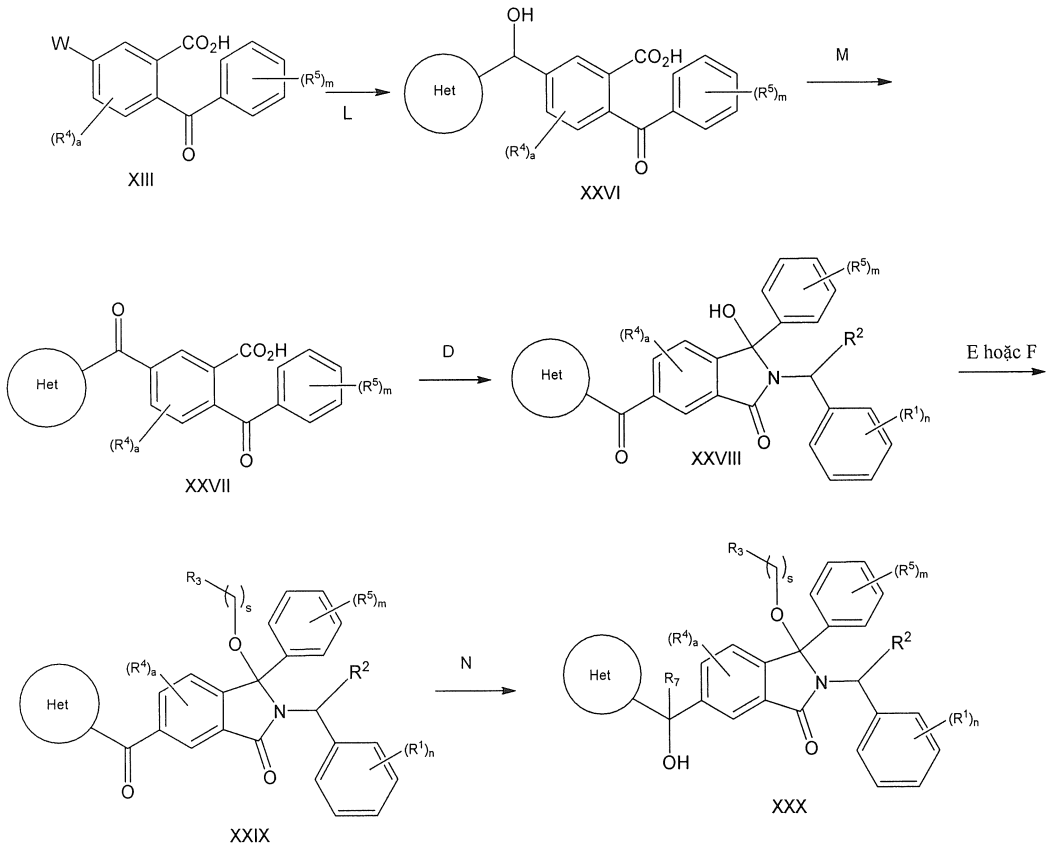
Trong Sơ đồ 4, hợp chất trung gian có công thức (XXIV) được điều chế từ hợp chất trung gian có công thức (XXIII) theo quy trình F ($InBr_3$ với $R^3(CH_2)_s$-OH). Sau đó, hợp chất trung gian có công thức (XXIV) được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (XVIII) bằng phản ứng Grignard.



Sơ đồ 4

Các chất phản ứng và điều kiện làm ví dụ: F) $InBr_3$ $R^3(CH_2)_S$-OH, DCE, 85°C; H) MeMgCl, $ZnCl_2$, THF, 0°C. Sự tách và phân lập chất đồng phân đối ảnh 3(*R*) có thể đạt được ở giai đoạn F hoặc H bằng phương pháp HPLC không đối xứng.

Các hợp chất có công thức chung XXX cũng có thể được điều chế theo Sơ đồ 5 và 6.



Sơ đồ 5

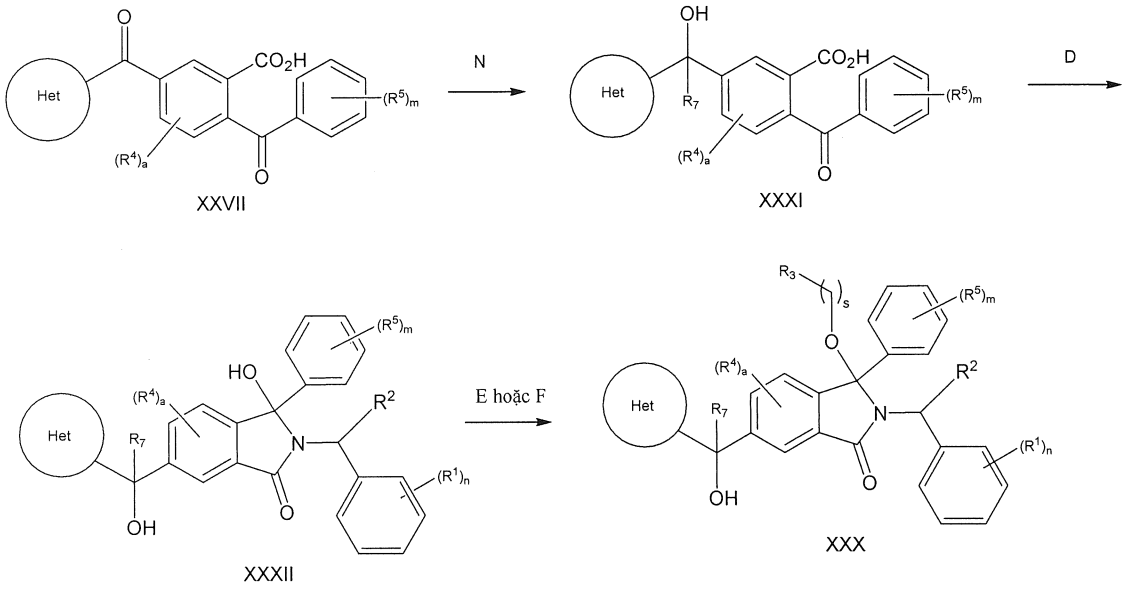
Các chất phản ứng và điều kiện làm ví dụ: L) nBuLi, Het-CHO, THF, -78°C ; M) MnO_2, MeCN, hoặc I_2, KI, K_2CO_3 ; D) i) $SOCl_2$, DMF, THF, ii) amin, *i*-Pr_2EtN, THF hoặc HATU, amin, DIPEA, DMF; E) i) $SOCl_2$, DMF, THF, ii) $R^3(CH_2)_S$-OH, K_2CO_3, THF; F) $InBr_3$, $R^3(CH_2)_S$-OH, DCE, 85 °C; N) R_7MgX với sự có mặt của $ZnCl_2$ và/hoặc $LaCl_3$-2LiCl, THF hoặc $Al(R_7)_3$, THF hoặc EtLi, $ZnEt_2$, THF. Việc tách chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang ở các giai đoạn E, F và N có thể đạt được bằng phương pháp HPLC không đối xứng và/hoặc phương pháp HPLC đối xứng.

Hợp chất trung gian có công thức XIII (trong đó W là Br) được cho phản ứng với nBuLi và aldehyt thích hợp để tạo ra rượu có công thức XXVI, hợp chất này được oxy hóa thành keton tương ứng (có công thức XXVII) bằng cách sử dụng MnO_2 hoặc I_2/KI. Sau đó, hợp chất trung gian XXVII được chuyển hóa thành hợp chất 3-hydroxyisoindolinon có công thức XXIX theo quy trình D và E (của F) đã mô tả trên đây.

Các hợp chất trung gian có công thức XXIX có thể được sử dụng làm điểm bắt

đầu để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế có nhóm chức thay đổi ở vị trí R^7 của Công thức I

Theo cách khác, các nhóm thế R^7 được đưa vào sớm hơn trong quá trình tổng hợp được thể hiện trên Sơ đồ 6. Các hợp chất trung gian có công thức XXVII có thể phản ứng với các chất phản ứng hữu cơ-kim loại để tạo ra rượu bậc ba (có công thức XXXI) mà sau đó hợp chất này được chuyển hóa thành các hợp chất cuối có công thức I theo các quy trình D và E (hoặc F) (Sơ đồ 6).



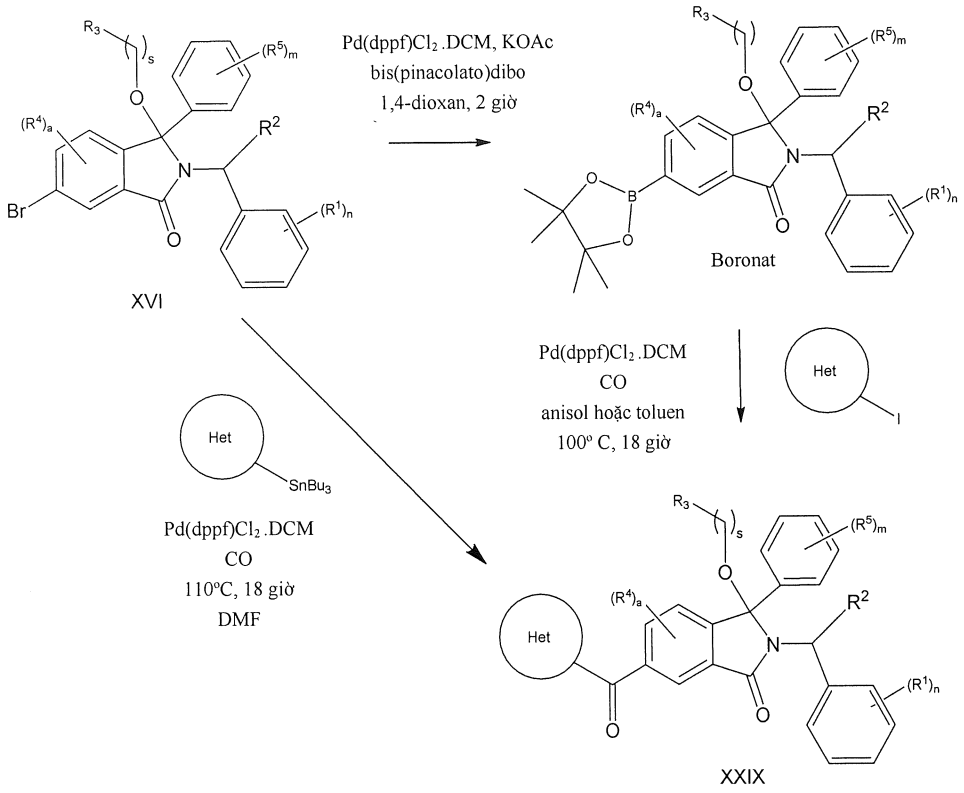
Sơ đồ 6

Các chất phản ứng và điều kiện làm ví dụ: N) R_7MgX với sự có mặt của $ZnCl_2$ và/hoặc $LaCl_3$-2LiCl, THF hoặc $Al(R_7)_3$, THF hoặc EtLi, $ZnEt_2$, THF; D) i) $SOCl_2$, DMF, THF, ii) amin, *i*-Pr_2EtN, THF hoặc HATU, amin, DIPEA, DMF; E) i) $SOCl_2$, DMF, THF, ii) $R^3(CH_2)_S$-OH, K_2CO_3, THF; F) $InBr_3$ $R^3(CH_2)_S$-OH, DCE, 85°C. Việc tách chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang ở các giai đoạn N và E/F có thể đạt được bằng phương pháp HPLC không đối xứng và/hoặc HPLC đối xứng.

Các hợp chất có công thức XVI (được thể hiện trước tiên trong Sơ đồ 2) cũng có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức XXIX bằng cách sử dụng các phương pháp được thể hiện trên Sơ đồ 7. Trong trường hợp này, hợp chất có công thức XVI có thể được chuyển hóa thành boronat thích hợp bằng cách sử dụng, ví dụ, điều kiện Miyaura. Sau đó, hợp chất boronat được xử lý bằng iodua dị vòng thích hợp

(hoặc bromua dị vòng) với sự có mặt của cacbon monoxit, chất xúc tác thích hợp (như $Pd(dppf)Cl_2$.) và dung môi (như toluen hoặc ansol).

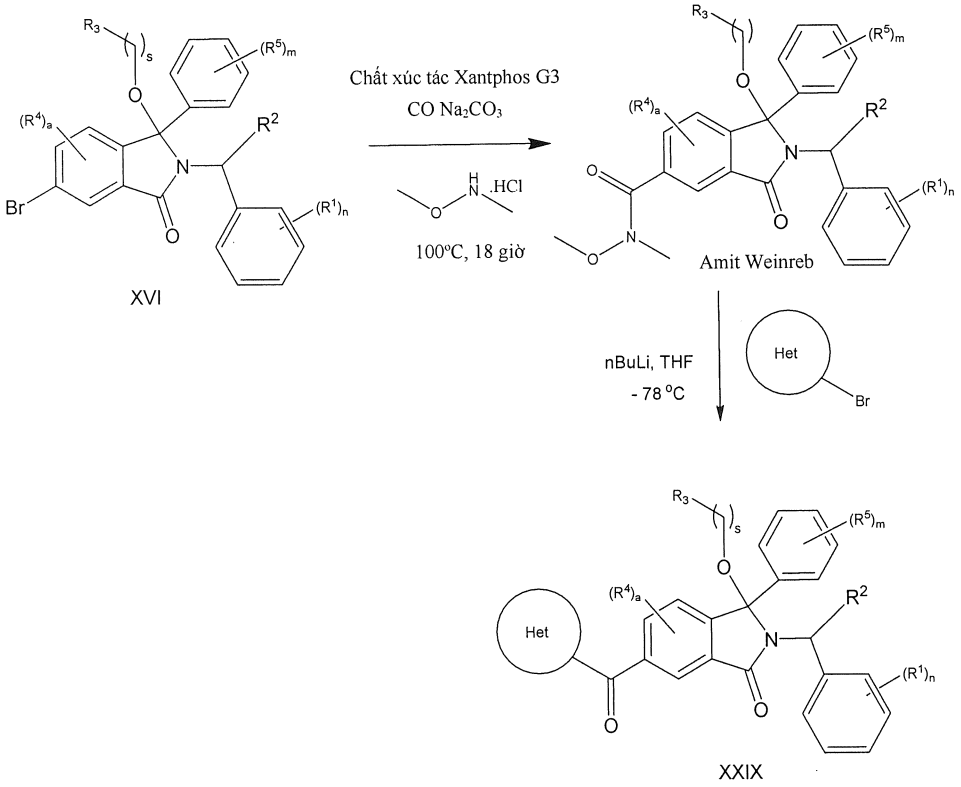
Theo cách khác, các hợp chất có công thức XVI có thể được xử lý bằng stanan dị vòng thích hợp với sự có mặt của cacbon monoxit, chất xúc tác thích hợp [như $Pd(dppf)Cl_2$] và dung môi (như DMF) để thu được các hợp chất có công thức XXIX (Sơ đồ 7). Sự tách và phân lập hợp chất trung gian 3(R) có thể đạt được ở giai đoạn bất kỳ bằng cách sử dụng phương pháp HPLC không đối xứng. Sau đó, các hợp chất có công thức XXIX có thể được xử lý thành các hợp chất có công thức XXX (như được thể hiện trong Sơ đồ 5),



Sơ đồ 7

Các hợp chất có công thức XVI cũng có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức XXIX bằng cách sử dụng các phương pháp được thể hiện trong Sơ đồ 8. Trong trường hợp này, các hợp chất có công thức XVI có thể được sử dụng để tạo ra dẫn xuất amit Weinreb bằng cách sử dụng N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua với sự có mặt của cacbon monoxit và chất xúc tác paladi thích hợp (ví dụ, chất xúc tác Xantphos G3). Sau đó, hợp chất amit Weinreb có thể được cho phản ứng

với dị vòng được thế nguyên tử H bằng kim loại thích hợp (ví dụ, sản phẩm của 4-brom-1-metyl-1H-pyrazol và nBuLi trong THF) để thu được các hợp chất có công thức XXIX (Sơ đồ 8). Sự tách và phân lập hợp chất trung gian 3(R) có thể đạt được ở giai đoạn bất kỳ bằng cách sử dụng phương pháp HPLC không đối xứng. Sau đó, các hợp chất có công thức XXIX có thể được được xử lý thành các hợp chất có công thức XXX (như được thể hiện trong Sơ đồ 5).



Sơ đồ 8

Cần hiểu rằng một số hợp chất có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân không đối quang và/hoặc chất đồng phân đối ảnh khác nhau và các quy trình điều chế chúng có thể sử dụng tiền chất tổng hợp tinh khiết về mặt chất đồng phân đối ảnh.

Theo cách khác, các tiền chất raxemic có thể được sử dụng và hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang được tạo ra các quy trình này có thể được tách bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết rõ, ví dụ, bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký điều chế đối xứng hoặc không đối xứng hoặc phân giải bằng cách sử dụng các dẫn xuất của chất đồng phân không đối quang: ví dụ, kết tinh muối được tạo ra với axit tinh khiết về mặt chất đồng phân đối ảnh như axit L- tartric (hoặc bazơ tinh khiết về mặt chất đồng phân đối ảnh như (1R)-1-phenyletan-

1-amin); hoặc tách chất đồng phân đối ảnh của dẫn xuất của chất đồng phân không đối quang được tạo ra bằng liên kết cộng hóa trị chất phụ trợ không đối ảnh tinh khiết về mặt chất đồng phân đối ảnh trên hợp chất này, sau đó tách bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường như phương pháp sắc ký không đối xứng hoặc đối xứng. Sau đó, liên kết cộng hóa trị nêu trên được phân cắt để tạo ra sản phẩm tinh khiết về mặt chất đồng phân đối ảnh thích hợp.

Các sự chuyển hóa lẫn nhau của nhóm chức đã biết rõ là đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để chuyển hóa hợp chất tiền chất thành hợp chất có công thức I và được mô tả trong tài liệu: *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, 1992. Ví dụ, sự chức hóa có thể được xúc tác bằng kim loại như bằng cách sử dụng chất phản ứng hữu cơ-thiếc (phản ứng Stille), chất phản ứng Grignard và các phản ứng với ái nhân nitơ được mô tả trong tài liệu 'Palladium Reagents and Catalysts' [Jiro Tsuji, Wiley, ISBN 0-470-85032-9] và Handbook of OrganoPalladium Chemistry for Organic Synthesis [Tập 1, được hiệu chỉnh bởi Ei-ichi Negishi, Wiley, ISBN 0-471-31506-0].

Nếu thích hợp, các phản ứng trước đây được mô tả dưới đây được tiến hành trước hoặc sau một hoặc nhiều phản ứng mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết và được thực hiện theo thứ tự thích hợp để đạt được sự thay thế cần thiết đã xác định trên đây để thu được các hợp chất có công thức (I) khác. Ví dụ không làm giới hạn về các phản ứng này có các điều kiện có thể được tìm thấy trong tài liệu chuyên ngành bao gồm:

bảo vệ nhóm chức có khả năng phản ứng,

khử bảo vệ nhóm chức có khả năng phản ứng,

halogen hóa,

loại halogen,

loại nhóm alkyl,

alkyl hóa hoặc aryl hóa đối với amin, anilin, rượu và phenol,

phản ứng Mitsunobu đối với các nhóm hydroxyl,

phản ứng thêm vòng đối với các nhóm thích hợp,

khử nitro, este, xyano, aldehyt,

phản ứng kết hợp có xúc tác bằng kim loại chuyển tiếp,

axyl hóa,

sulfonyl hóa/đưa các nhóm sulfonyl vào,

xà phòng hóa/thủy phân các nhóm este,

amit hóa hoặc chuyển hóa este của các nhóm este,

este hóa hoặc amit hóa các nhóm carboxylic,

trao đổi halogen,

sự thay thế ái nhân bằng amin, thiol hoặc rượu,

amin hóa khử,

tạo ra oxim trên nhóm cacbonyl và hydroxylamin,

oxy hóa S,

oxy hóa N,

sự tạo muối.

Cần hiểu rằng một số hợp chất ví dụ, các hợp chất có công thức (I), I(c), I(f), I(g), I(g'), I(h), I(i), I(j), I(k), I(L), I(m), I(m'), I(n), I(o), I(o'), I(o''), I(p), I(p'), I(q), I(q'), I(q''), I(q'''), I(q''''), I(r), I(s), I(t), I(u), I(v), I(v'), I(w), I(x), I(x'), I(y), (II), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (V), (VI), (Via), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId), (VIId'), (VIIe), (VIIe'), (a), (b), (ba), (bb), (bc) hoặc (c) có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân không đối quang và/hoặc chất đồng phân đối ảnh khác nhau và các quy trình điều chế chúng có thể sử dụng các tiền chất tổng hợp tinh khiết về mặt chất đồng phân đối ảnh.

Theo cách khác, các tiền chất raxemic có thể được sử dụng và hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang được tạo ra các quy trình này có thể được tách bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết rõ, ví dụ, bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký điều chế đối xứng hoặc không đối xứng hoặc phân giải bằng cách sử dụng các dẫn xuất của chất đồng phân không đối quang: ví dụ, kết tinh muối được tạo ra với axit tinh khiết về mặt chất đồng phân đối ảnh như axit L- tartric; hoặc tách chất đồng phân đối ảnh của dẫn xuất của chất đồng phân không đối quang được tạo ra bằng liên kết cộng hóa trị chất phụ trợ không đối ảnh tinh khiết về mặt chất đồng phân đối ảnh trên hợp chất này, sau đó tách bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường như phương pháp sắc ký không đối xứng. Sau đó, liên kết cộng hóa trị nêu trên được phân cắt để tạo ra sản phẩm tinh khiết về mặt chất đồng

phân đối ảnh thích hợp.

Một số hợp chất trung gian cần thiết, hoặc có bán trên thị tường, là đã biết trong tài liệu chuyên ngành, được điều chế bằng các phương pháp tương tự với phương pháp trong tài liệu này, hoặc được điều chế bằng các phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong các quy trình thử nghiệm làm ví dụ dưới đây. Các hợp chất khác có thể được điều chế bằng cách chuyển hóa lẫn nhau giữa các nhóm chức bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực này.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian mới. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian có công thức (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XIX), (XX), (XXI), (XXIII) và (XXIV).

Các nhóm bảo vệ

Trong nhiều phản ứng được mô tả ở đây, có thể cần bảo vệ một hoặc nhiều nhóm để ngăn không cho phản ứng diễn ra ở vị trí không mong muốn trên phân tử. Ví dụ về các nhóm bảo vệ, và phương pháp bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm chức, có thể được tìm thấy trong tài liệu *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley và Sons, 1999).

Cụ thể, hợp chất có thể được tổng hợp ở dạng được bảo vệ và các nhóm bảo vệ được loại bỏ để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Nhóm hydroxy có thể được bảo vệ, ví dụ, dưới dạng ete (-OR) hoặc este (-OC(=O)R), ví dụ, dưới dạng: t-butyl ete; ete tetrahydropyranyl (THP); benzyl, benzhydryl (diphenylmetyl), hoặc ete trityl (triphenylmetyl); ete trimetylsilyl hoặc t-butyldimetylsilyl; hoặc este axetyl (-OC(=O)CH_3).

Nhóm aldehyt hoặc keton có thể được bảo vệ, ví dụ, tương ứng dưới dạng axetal (R-CH$(OR)_2$) hoặc ketal ($R_2C(OR)_2$), trong đó nhóm cacbonyl (>C=O) được xử lý bằng, ví dụ, rượu bậc một. Nhóm aldehyt hoặc keton được hoàn nguyên dễ dàng bằng cách thủy phân bằng cách sử dụng lượng nước dư lớn với sự có mặt của axit.

Nhóm amin có thể được bảo vệ, ví dụ, dưới dạng amit (-NRCO-R) hoặc carbamat (-NRCO-OR), ví dụ, dưới dạng: metyl amit (-NHCO-CH_3); benzyl carbamat (-NHCO-$OCH_2C_6H_5$, -NH-Cbz hoặc NH-Z); dưới dạng t-butyl carbamat (-NHCO-$OC(CH_3)_3$, -NH-Boc); 2-biphenyl-2-propyl carbamat (-NHCO-

$OC(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$, -NH-Bpoc), dưới dạng 9-florenylmetyl carbamat (-NH-Fmoc), dưới dạng 6-nitroveratryl carbamat (-NH-Nvoc), dưới dạng 2-trimetylsilyletyl carbamat (-NH-Teoc), dưới dạng 2,2,2-tricloetyl carbamat (-NH-Troc), dưới dạng alyl carbamat (-NH-Alloc), hoặc dưới dạng 2(-phenylsulfonyl)etyl carbamat (-NH-Psec).

Các nhóm bảo vệ khác của amin, như nhóm amin vòng và nhóm N-H dị vòng, bao gồm các nhóm toluensulfonyl (tosyl) và metansulfonyl (mesyl), nhóm benzyl như nhóm *para*-metoxybenzyl (PMB) và nhóm tetrahydropyranyl (THP).

Nhóm axit carboxylic có thể được bảo vệ dưới dạng este ví dụ, dưới dạng: este C_{1-7} alkyl (ví dụ, este metyl; este t-butyl); este C_{1-7} haloalkyl (ví dụ, este C_{1-7} trihaloalkyl); este triC_{1-7} alkylsilyl-C_{1-7}alkyl; hoặc este C_{5-20} aryl-C_{1-7} alkyl (ví dụ, este benzyl; este nitrobenzyl; este *para*-metoxybenzyl. Nhóm thiol có thể được bảo vệ, ví dụ, dưới dạng thioete (-SR), ví dụ, dưới dạng: benzyl thioete; axetamidometyl ete ($-S-CH_2NHC(=O)CH_3$).

Tách và tinh chế các hợp chất theo sáng chế

Các hợp chất theo sáng chế có thể được tách và tinh chế theo các kỹ thuật chuẩn mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết rõ và ví dụ về các phương pháp này bao gồm các kỹ thuật sắc ký như sắc ký cột (ví dụ, sắc ký nhanh) và HPLC. Một kỹ thuật đặc biệt hữu ích trong việc tinh chế các hợp chất là phương pháp sắc ký lỏng điều chế bằng cách sử dụng phương pháp phổ khối lượng để phát hiện các hợp chất đã tinh chế thu được từ cột sắc ký.

Phương pháp LC-MS điều chế là phương pháp chuẩn và hữu hiệu được sử dụng để tinh chế các phân tử hữu cơ nhỏ như các hợp chất được mô tả ở đây. Các phương pháp để sắc ký lỏng (liquid chromatography: LC) và phương pháp phổ khối lượng (mass spectrometry: MS) có thể được thay đổi để tạo ra hiệu quả tách các chất thô tốt hơn và sự phát hiện mẫu bằng phương pháp MS được cải thiện. Việc tối ưu hóa phương pháp LC theo gradien điều chế sẽ bao gồm việc thay đổi các cột, dung môi rửa giải dễ bay hơi và các chất cải biến, và gradien. Các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực này để tối ưu hóa phương pháp LC-MS điều chế và sau đó sử dụng chúng để tinh chế các hợp chất. Các hợp chất này đã được mô tả trong tài liệu: Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64 and Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley

C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9. Ví dụ về hệ thống này để tinh chế các hợp chất bằng phương pháp LC-MS điều chế được mô tả dưới đây trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế (với tên đề mục là "Hệ thống LC-MS tinh chế trực tiếp khối lượng").

Phương pháp tái kết tinh các hợp chất có công thức (I) và muối của chúng có thể được tiến hành bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết rõ – ví dụ, xem tài liệu (P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Chapter 8, Publisher Wiley-VCH). Các sản phẩm thu được từ phản ứng hữu cơ ít khi tinh khiết khi được tách trực tiếp từ hỗn hợp phản ứng. Nếu hợp chất (hoặc muối của chúng) là chất rắn, hợp chất này có thể được tinh chế và/hoặc kết tinh bằng cách tái kết tinh ra khỏi dung môi thích hợp. Dung môi tái kết tinh tốt cần hòa tan lượng vừa phải chất cần được tinh chế ở nhiệt độ cao nhưng chỉ một lượng nhỏ chất ở nhiệt độ thấp. Cần hòa tan tạp chất nhanh chóng ở nhiệt độ thấp hoặc không hòa tan tí nào. Cuối cùng, dung môi cần được loại bỏ dễ dàng ra khỏi sản phẩm được tinh chế. Điều này có nghĩa là dung môi thường có điểm sôi tương đối thấp và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết các dung môi tái kết tinh của chất cụ thể, hoặc nếu không có sẵn thông tin này, thử nghiệm một vài dung môi. Để thu được hiệu suất của chất được tinh chế tốt, lượng tối thiểu dung môi nóng sẽ hòa tan tất cả các tạp chất được sử dụng. Trên thực tế, cần có nhiều hơn 3-5% dung môi được sử dụng nếu dung dịch không được bão hòa. Nếu hợp chất tạp chất chứa tạp chất không tan trong dung môi, sau đó hợp chất này có thể được loại bỏ bằng cách lọc và sau đó để dung dịch này kết tinh. Ngoài ra, nếu hợp chất tạp chất chứa lượng nhỏ dạng vết chất tạo màu không có nguồn gốc từ hợp chất này, hợp chất này có thể được loại bỏ bằng cách cho thêm một lượng nhỏ chất khử màu, ví dụ, cho thêm than hoạt tính vào dung dịch nóng, lọc dung dịch này và sau đó để dung dịch này kết tinh. Thông thường, sự kết tinh tự xuất hiện khi làm nguội dung dịch. Nếu sự kết tinh không xuất hiện, có thể được tạo ra sự kết tinh bằng cách làm nguội dung dịch dưới nhiệt độ trong phòng hoặc bằng cách cho thêm đơn tinh thể của chất tinh khiết (tinh

thể mầm). Sự tái kết tinh cũng có thể được tiến hành và/hoặc hiệu suất được tối ưu hóa bằng cách sử dụng chất kháng dung môi hoặc đồng dung môi. Trong trường hợp này, hợp chất được hòa tan trong dung môi thích hợp ở nhiệt độ tăng, lọc và sau đó dung môi bổ sung trong đó hợp chất cần thiết có độ tan thấp được thêm vào để hỗ trợ sự kết tinh. Sau đó, các tinh thể thường được tách riêng bằng cách sử dụng phương pháp lọc trong chân không, rửa và sau đó làm khô, ví dụ, trong lò hoặc bằng cách hút ẩm.

Ví dụ khác về phương pháp tinh chế là làm thăng hoa, phương pháp này bao gồm bước gia nhiệt trong chân không, ví dụ, bằng cách sử dụng ngón tay lạnh, và kết tinh ra khỏi thể nóng chảy (Crystallization Technology Handbook 2nd Edition, edited by A. Mersmann, 2001).

Hiệu quả sinh học

Dự định rằng hợp chất theo sáng chế sẽ hữu ích trong thuốc hoặc trị liệu. Các hợp chất theo sáng chế, các phân nhóm và ví dụ của chúng, đã được chứng minh là ức chế sự tương tác của p53 với MDM2. Sự ức chế này dẫn đến làm ngừng sự tăng sinh của tế bào và sự chết tế bào theo chương trình, điều này có thể hữu ích trong việc phòng hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được mô tả ở đây, ví dụ, các bệnh hoặc tình trạng bệnh như được bàn luận dưới đây và các bệnh hoặc tình trạng bệnh được mô tả trong phần "Tình trạng kỹ thuật của sáng chế" trên đây trong đó p53 và MDM2 đóng vai trò. Do đó, ví dụ, dự định rằng các hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích trong việc làm giảm hoặc giảm bớt tỷ lệ mắc bệnh ung thư.

Các hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích để điều trị cho nhóm người trưởng thành. Các hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích để điều trị cho nhóm bệnh nhân là trẻ em.

Các hợp chất theo sáng chế đã được chứng minh là các chất ức chế tốt đối với sự tạo ra phức chất MDM2-p53. Các hợp chất có công thức (I) đối kháng có khả năng gắn kết với MDM2 và có hiệu lực đối với MDM2. Hiệu quả của các hợp chất theo sáng chế đối với MDM2/p53 đã được xác định bằng cách sử dụng phương pháp thử nghiệm được mô tả ở đây và các phương pháp khác đã biết trong lĩnh vực này. Cụ thể hơn, các hợp chất có công thức (I) và phân nhóm của chúng có ái lực đối với MDM2/p53.

Một số hợp chất theo sáng chế là hợp chất có giá trị IC_{50} nhỏ hơn 0,1μM, cụ thể là nhỏ hơn 0,01 hoặc 0,001μM.

Chức năng của MDM2/p53 có liên quan đến nhiều bệnh do vai trò của nó trong nhiều quá trình, ví dụ, quá trình tái cấu trúc mạch và chống tạo mạch và điều hòa các con đường chuyển hóa, cũng như trong sự tạo khối u. Do ái lực của chúng đối với MDM2, dự đoán rằng các hợp chất có thể hữu ích trong việc điều trị hoặc phòng ngừa nhiều loại bệnh hoặc tình trạng bệnh bao gồm các bệnh tự miễn; bệnh đái tháo đường; các bệnh viêm mạn tính, ví dụ, bệnh viêm thận lupút, bệnh lupút ban đỏ hệ thống (systemic lupus erythematosus: SLE), bệnh viêm thận-tiểu cầu trung gian qua sự tự miễn dịch, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh vảy nến, bệnh viêm ruột, bệnh đái tháo đường tự miễn, phản ứng tăng cảm Eczema, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh viêm mũi, và bệnh đường hô hấp trên; các bệnh dày sừng như bệnh vảy cá bẩm sinh có gen lặn thể nhiễm sắc điển hình (autosomal recessive congenital ichthyosis: ARCI); các bệnh thận bao gồm rối loạn cầu thận, bệnh thận mạn tính (chronic kidney disease: CKD), bệnh viêm thận, bệnh thiếu tế bào máu có cuống, chứng xơ cứng tiểu cầu thận, chứng protein-niệu, và bệnh thận tiến triển; các bệnh tim mạch, ví dụ, chứng phì đại tim, bệnh tái phát hẹp van tim, chứng loạn nhịp, bệnh vữa xơ động mạch; tổn thương thiếu máu cục bộ có liên quan đến nhồi máu cơ tim, tổn thương mạch, đột quỵ và tổn thương tái tưới máu; các bệnh tăng sinh mạch; các bệnh về mắt như bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, cụ thể là bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già thể ướt, các bệnh võng mạc tăng sinh do thiếu máu cục bộ như bệnh võng mạc ở trẻ sinh non (retinopathy of prematurity (ROP) và bệnh võng mạc do đái tháo đường, và u mạch máu.

Do ái lực của chúng đối với MDM2, các hợp chất được dự đoán là có thể hữu ích trong việc điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn tăng sinh như bệnh ung thư.

Ví dụ về bệnh ung thư (và các bệnh lành tính của chúng) có thể được điều trị (hoặc ức chế) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các khối u có nguồn gốc biểu mô (u tuyến và các dạng caxinom khác nhau bao gồm caxinom tuyến, caxinom có vảy, caxinom tế bào chuyển tiếp và các bệnh caxinom khác) như caxinom bàng quang và đường tiết niệu, vú, đường dạ dày-ruột (bao gồm cả thực quản, dạ dày (vùng dạ dày), ruột non, ruột kết, ruột, kết-trực tràng, trực tràng và hậu môn), gan (caxinom tế bào

gan), túi mật và hệ mật, tuyến ngoại tiết, tuyến tụy, thận (ví dụ, caxinom tế bào thận), phổi (ví dụ, caxinom tuyến, caxinom phổi tế bào nhỏ, caxinom phổi tế bào không nhỏ, caxinom phế quản-phế nang và u trung biểu mô), vùng đầu và cổ (ví dụ, bệnh ung thư lưỡi, khoang miệng, thanh quản, họng, mũi-hầu, amiđan, tuyến nước bọt, khoang mũi và xoang cạnh mũi), buồng trứng, ống dẫn trứng, màng bụng, âm đạo, âm hộ, dương vật, tinh hoàn, cổ tử cung, cơ tử cung, màng trong tử cung, tuyến giáp (ví dụ, caxinom nang tuyến giáp), não, tuyến thượng thận, tuyến tiền liệt, da và các phần phụ (ví dụ, u melanin, caxinom tế bào đáy, caxinom tế bào vảy, u sừng gai, nevus loạn sản); các bệnh ác tính huyết học (nghĩa là bệnh bạch cầu, u lymphô) và các rối loạn huyết học tiền ác tính và các rối loạn ác tính đường viền bao gồm bệnh ác tính huyết học và các tình trạng bệnh liên quan của dòng bạch huyết (ví dụ, bệnh bạch cầu dạng lymphô cấp tính [acute lymphocytic leukemia: ALL], bệnh bạch cầu dạng lymphô mạn tính [chronic lymphocytic leukemia: CLL], u lymphô tế bào B như u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL], u lymphô nang, u lymphô Burkitt, u lymphô tế bào vỏ, u lymphô tế bào T và bệnh bạch cầu, u lymphô tế bào giết tự nhiên (natural killer: NK], u lymphô Hodgkin, bệnh bạch cầu tế bào có lông, bệnh gama dòng đơn tính chưa xác định, u tương bào, bệnh đa u tủy, và rối loạn tăng sinh mô bạch huyết sau khi ghép), và bệnh ác tính huyết học và các tình trạng bệnh liên quan của dòng tủy (ví dụ, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính [acute myelogenous leukemia: AML], bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính [chronic myelogenous leukemia: CML], bệnh bạch cầu đơn nhân tủy mạn tính [chronic myelomonocytic leukemia: CMML], hội chứng tăng tính ưa eosin, các rối loạn tăng sinh tủy xương như bệnh tăng hồng cầu vô căn, bệnh tăng tiểu cầu nguyên phát và bệnh xơ hóa tủy xương nguyên phát, hội chứng tăng sinh tủy xương, hội chứng loạn sản tủy, và bệnh bạch cầu tiền tủy bào); các khối u có nguồn gốc trung mô mô giữa, ví dụ, sacom mô mềm, xương hoặc sụn như sacom xương, sacom sợi, sacom sụn, sacom cơ vân, sacom cơ trơn, sacom mỡ, sacom mạch, sacom Kaposi, sacom Ewing, sacom hoạt dịch, sacom dạng biểu mô, các khôi u mô đỡ dạ dày-ruột, u mô bào lành tính và ác tính, và sacom xơ da lồi; các khối u ở hệ thần kinh trung ương hoặc hệ thần kinh ngoại vi (ví dụ, u tế bào hình sao (ví dụ, u thần kinh đệm), u thần kinh và u nguyên bào xốp, u màng não, u tế bào màng, các khối u tuyến tùng và u bao sợi thần kinh); các khối u nội tiết (ví dụ, khối u tuyến

yên, khối u tuyến thượng thận, khối u tế bào tế bào đảo, khối u tuyến cận giáp, khối u caxinoit và caximon tủy của tuyến giáp); các khối u ở mắt và phần phụ (ví dụ, u nguyên bào võng mạc); các khối u tế bào mầm và khối u lá nuôi (ví dụ, u quái, u tinh, loạn sản khối u tế bào mầm, chửa trứng và caxinom rau); và các khối u ở trẻ em và phôi (ví dụ, u nguyên tủy bào, u nguyên bào thần kinh, u Wilms, và các khối u thần kinh ngoại bì nguyên phát); hoặc các hội chứng, bệnh bẩm sinh hoặc bệnh khác, làm cho bệnh nhân dễ bị mắc bệnh ác tính (ví dụ, bệnh khô da nhiễm sắc tố).

Sự phát triển tế bào là chức năng cần được kiểm soát chặt chẽ. Bệnh ung thư, tình trạng phát triển tế bào bất thường, kết quả khi các tế bào sao chép theo cách không có kiểm soát (tăng lên theo số lượng), sự phát triển không kiểm soát được (số lượng tăng lên) và/hoặc mức độ chết tế bào giảm đi do sự chết theo chương trình (sự chết tế bào theo chương trình), sự hoại tử, hoặc sự chết tế bào theo chương trình đặc biệt. Theo một phương án, sự phát triển tế bào bất thường được chọn từ sự tăng sinh tế bào không được kiểm soát, sự phát triển tế bào quá mức hoặc sự chết tế bào theo chương trình giảm. Cụ thể, bệnh hoặc tình trạng bệnh của sự phát triển tế bào bất thường là bệnh ung thư.

Do đó, trong dược phẩm, sử dụng hoặc phương pháp theo sáng chế này để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh có sự phát triển tế bào bất thường (nghĩa là sự phát triển tế bào nhanh chóng và/hoặc không kiểm soát được), bệnh hoặc tình trạng bệnh có sự phát triển tế bào bất thường theo một phương án là bệnh ung thư.

Nhiều bệnh được đặc trưng bởi sự tạo mạch liên tục và không kiểm soát được. Các bệnh tăng sinh mạn tính thường đi kèm với sự tạo mạch quá mức, điều này có thể góp phần vào hoặc duy trì tình trạng viêm và/hoặc tăng sinh, hoặc điều này dẫn đến sự phá hủy mô do sự tăng sinh xâm lấn của mạch máu. Đã phát hiện rằng sự phát triển của khối u và sự di căn phụ thuộc vào sự tạo mạch. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích trong việc ngăn ngừa và phá vỡ sự khơi mào quá trình tạo mạch của khối u.

Sự tạo mạch thường được dùng để mô tả sự phát triển của các mạch máu mới hoặc thay thế, hoặc sự tạo mạch mới. Đây là quá trình sinh lý bình thường và cần thiết mà nhờ đó hệ mạch được thiết lập trong phôi. Nói chung, sự tạo mạch không diễn ra trong phần lớn các mô trưởng thành bình thường, ngoại trừ các vị trí rụng trứng, kinh

nguyệt và làm liền vết thương. Tuy nhiên, nhiều bệnh được đặc trưng bởi sự tạo mạch liên tục và không kiểm soát được. Chẳng hạn, trong bệnh viêm khớp, các mạch máu của mao mạch mới xâm lấn khớp và phá hủy sụn. Trong bệnh đái tháo đường (và trong nhiều bệnh về mắt khác nhau), các mạch mới xâm lấn điểm vàng hoặc võng mạc hoặc các cấu trúc ở mắt khác, và có thể gây mù. Sự tiến triển của vữa xơ động mạch có liên quan đến sự tạo mạch. Đã phát hiện sự phát triển khối u và sự di căn phụ thuộc vào sự tạo mạch. Các hợp chất này có thể có lợi trong việc điều trị bệnh như bệnh ung thư và sự di căn, các bệnh về mắt, bệnh viêm khớp và u mạch máu.

Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích trong việc điều trị bệnh di căn và bệnh ung thư di căn. Sự di căn và bệnh di căn là sự lây lan bệnh từ một cơ quan hoặc bộ phận đến cơ quan hoặc bộ phận khác không liền kề. Các bệnh ung thư có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm các khối u nguyên phát (nghĩa là các tế bào ung thư ở vị tri ban đầu), sự xâm lấn tại chỗ (các tế bào ung thư xâm nhập và thâm nhiễm vào các mô bình thường xung quanh trong khu vực tại chỗ), và các khối u di căn (hoặc thứ phát) nghĩa là các khối u được tạo ra từ các tế bào ác tính, các tế bào này lưu thông qua dòng máu (sự lây lan theo đường máu) hoặc qua bạch huyết hoặc qua các khoang của cơ thể (qua khoang cơ thể) đến các vị trí và mô khác trong cơ thể. Cụ thể, các hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích trong việc điều trị bệnh di căn và bệnh ung thư di căn.

Theo một phương án, bệnh ác tính huyết học là bệnh bạch cầu. Theo phương án khác, bệnh ác tính huyết học là u lymphô. Theo một phương án, bệnh ung thư là bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML). Theo phương án khác bệnh ung thư là bệnh bạch cầu dạng lymphô mạn tính (CLL).

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc phòng hoặc điều trị bệnh bạch cầu, như bệnh bạch cầu cấp tính hoặc mạn tính, cụ thể là bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), bệnh bạch cầu dạng lymphô cấp tính (ALL), bạch cầu dạng lymphô mạn tính (CLL), hoặc bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính (CML). Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc phòng hoặc điều trị u lymphô, như u lymphô cấp tính hoặc mạn tính, cụ thể là u lymphô Burkitt, u lymphô Hodgkin, u lymphô không Hodgkin hoặc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc phòng hoặc

điều trị bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML) hoặc bệnh bạch cầu dạng lymphô cấp tính (ALL).

Một phương án bao gồm bao gồm hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc phòng hoặc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân được chọn từ nhóm nhỏ có bệnh ung thư có kiểu dại p53 hoặc có sự khuếch đại MDM2.

Các bệnh ung thư có thể là bệnh mẫn cảm với việc điều trị bằng chất ức chế MDM2. Bệnh ung thư có thể bệnh biểu hiện quá mức MDM2. Bệnh ung thư có thể là bệnh có kiểu dại p53.

Các bệnh ung thư cụ thể bao gồm các bệnh có sự khuếch đại MDM2 và/hoặc sự biểu hiện quá mức MDM2, ví dụ, caxinom tế bào gan, phổi, sacom, sacom xương, và bệnh Hodgkin.

Các bệnh ung thư cụ thể bao gồm các bệnh có kiểu dại p53. Các bệnh ung thư cụ thể bao gồm các bệnh có tế bào ung thư mang kiểu dại p53, cụ thể là, nhưng không phải là duy nhất, MDM2 được biểu hiện ở mức cao.

Theo một phương án, bệnh ung thư là các khối u có chức năng của p53. Theo một phương án, bệnh cần được điều trị này là bệnh ác tính có khối u dạng rắn có chức năng của p53 bệnh ác tính huyết học. Theo phương án khác, bệnh nhân cần được điều trị có khối u thể đột biến p53, ví dụ, các bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML) có khối u thể đột biến p53.

Theo một phương án, bệnh ung thư là khối u não, ví dụ, u thần kinh đệm, hoặc u nguyên bào thần kinh.

Theo một phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư da, ví dụ, u melanin.

Theo một phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư phổi, ví dụ, u trung biểu mô. Theo một phương án, u trung biểu mô là u trung biểu mô màng bụng ác tính hoặc u trung biểu mô màng phổi ác tính.

Theo một phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư đường dạ dày- ruột, ví dụ, khối u mô đỡ đường dạ dày ruột (GIST), dạ dày, kết-trực tràng hoặc ruột.

Theo một phương án, bệnh ung thư là sacom xương.

Theo một phương án, bệnh ung thư là sacom mỡ.

Theo một phương án, bệnh ung thư là sacom Ewing.

Theo một phương án, bệnh ung thư là sacom mỡ, sacom mô mềm, sacom

xương, bệnh ung thư thực quản, và một số bệnh ác tính ở trẻ em bao gồm bệnh ác tính tế bào B.

Theo một phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư kết-trực tràng, vú, phổi và não.

Theo một phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư ở trẻ em.

Bất kể bệnh ung thư cụ thể là bệnh mẫn cảm với chất ức chế MDM2 hay không, bệnh này có thể được xác định bằng phương pháp như được đưa ra trong phần có tiêu đề là "Phương pháp chẩn đoán".

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh như được mô tả ở đây, cụ thể là bệnh ung thư.

Một số bệnh ung thư kháng lại việc điều trị bằng các dược chất cụ thể. Điều này có thể là do loại khối u (phần lớn biểu mô bệnh ác tính thông thường vốn đã kháng hóa chất và khối u tuyến tiền liệt tương đối kháng lại các phác đồ của liệu pháp hóa trị hoặc liệu pháp xạ trị đang được sử dụng hiện nay) hoặc sự kháng thuốc có thể xuất hiện tự phát trong quá trình tiến triển của bệnh hoặc do việc điều trị. Về vấn đề này, sự viện dẫn đến tuyến tiền liệt bao gồm tuyến tiền liệt có sự đề kháng với liệu pháp ức chế androgen, cụ thể là abiraterone hoặc enzalutamide, hoặc tuyến tiền liệt kháng lại việc phẫu thuật cắt bỏ. Tương tự. sự viện dẫn đến bệnh đa u tủy bao gồm bệnh đa u tủy không mẫn cảm với bortezomib hoặc bệnh đa u tủy kháng bortezomib và sự viện dẫn đến bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính bao gồm bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính không mẫn cảm với imitanib và bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính kháng imitanib. Về vấn đề này, sự viện dẫn đến u trung biểu mô bao gồm u trung biểu mô có sự kháng thuốc với chất độc topoisomeraza, chất alkyl hóa, chất kháng hạt ống, chất kháng folat, hợp chất platin và liệu pháp xạ trị, cụ thể là u trung biểu mô kháng cisplatin.

Các hợp chất cũng có thể hữu ích trong việc điều trị sự phát triển của khối u, sinh bệnh học, sự kháng với liệu pháp hóa trị và xạ trị của các tế bào mẫn cảm với liệu pháp hóa trị và dùng làm chất kháng lại sự di căn.

Sự can thiệp trị liệu để điều trị tất cả các loại bệnh ung thư nhất thiết phải làm gia tăng áp lực lên các tế bào khối u đích. Các chất ức chế MDM2/p53 là nhóm các

chất hóa trị liệu có khả năng: (i) gây mẫn cảm cho các tế bào ác tính với các dược chất và/hoặc phương pháp điều trị bệnh ung thư; (ii) giảm hoặc giảm bớt mức độ kháng với các dược chất và/hoặc phương pháp điều trị bệnh ung thư; (iii) đảo ngược sự kháng với các dược chất và/hoặc phương pháp điều trị bệnh ung thư; (iv) làm tăng hoạt tính của các dược chất và/hoặc phương pháp điều trị bệnh ung thư; (v) làm chậm hoặc ngăn ngừa sự khởi phát sự kháng với các dược chất và/hoặc phương pháp điều trị bệnh ung thư.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được trung gian bởi MDM2. Theo phương án khác, bệnh hoặc tình trạng bệnh này được trung gian bởi MDM2 là bệnh ung thư, bệnh này được đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức và/hoặc hoạt tính của MDM2 tăng lên, hoặc số lượng bản sao của MDM2 cao và/hoặc kiểu dại p53.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh như được mô tả ở đây, cụ thể là bệnh ung thư.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất để sử dụng trong việc phòng hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được trung gian bởi MDM2/p53. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất để ức chế sự tương tác giữa protein MDM2 với p53.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất như đã xác định. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất như đã xác định.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh ung thư bao gồm bước cho động vật có vú sử dụng thuốc chứa ít nhất một hợp chất như đã xác định.

Phương pháp chẩn đoán

Trước khi sử dụng hợp chất có công thức (I), bệnh nhân có thể được sàng lọc để xác định xem bệnh nhân này có mắc hoặc có thể mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh mà sẽ mẫn cảm với việc điều trị bằng hợp chất ức chế Mdm2/p53 hay không. Thuật ngữ 'bệnh nhân' bao gồm đối tượng là người và động vật như bộ Linh trưởng, cụ thể, bệnh nhân là người.

Ví dụ, mẫu sinh học được lấy từ bệnh nhân có thể được phân tích để xác định tình trạng bệnh hoặc bệnh, như bệnh ung thư, mà bệnh nhân mắc hoặc có thể mắc được đặc trưng bởi tính bất thường di truyền hoặc sự biểu hiện protein bất thường dẫn đến sự điều hòa tăng nồng độ MDM2 hoặc điều hòa tăng con đường hóa sinh phía sau MDM2/p53.

Ví dụ về các bất thường dẫn đến sự hoạt hóa hoặc gây mẫn cảm MDM2, làm mất, hoặc sự ức chế các con đường điều hòa tác động đến sự biểu hiện MDM2, sự điều hòa tăng của các thụ thể hoặc phối tử của chúng, sự biến dạng di truyền tế bào hoặc sự có mặt của các biến thể đột biến của các thụ thể hoặc phối tử. Các khối u có sự điều hòa tăng MDM2/p53, cụ thể là sự biểu hiện quá mức của MDM2 hoặc có kiểu dại p53, có thể mẫn cảm đặc biệt với các chất ức chế của MDM2/p53. Ví dụ, sự khuếch đại MDM2 và/hoặc làm cạn kiệt chất điều hòa âm tính của nó như p14ARF đã được xác định trong nhiều loại bệnh ung thư như được bàn luận trong phần giới thiệu.

Thuật ngữ sự điều hòa tăng bao gồm sự biểu hiện tăng hoặc sự biểu hiện quá mức, bao gồm cả sự khuếch đại gen (nghĩa là nhiều bản sao gen), sự biến dạng di truyền tế bào và sự biểu hiện tăng nhờ tác dụng phiên mã hoặc sau dịch mã. Do đó, bệnh nhân có thể được xét nghiệm chẩn đoán để phát hiện dấu hiệu đặc trưng của sự điều hòa tăng MDM2. Thuật ngữ chẩn đoán bao gồm cả việc sàng lọc. Thuật ngữ dấu hiệu bao gồm các dấu hiệu di truyền, ví dụ, xác định thành phần ADN để nhận biết có sự đột biến trong p53 hoặc sự khuếch đại MDM2 hoặc sự khuyết đoạn (không có) p14ARF. Thuật ngữ dấu hiệu còn bao gồm các dấu hiệu đặc trưng bởi sự điều hòa tăng MDM2/p53, như nồng độ protein, trạng thái protein và nồng độ mARN của các protein nêu trên. Sự khuếch đại gen bao gồm nhiều hơn 7 bản sao, cũng như kết quả nằm trong khoảng từ 2 đến 7 bản sao.

Các xét nghiệm chẩn đoán và sàng lọc thường được tiến hành trên mẫu sinh học (nghĩa là mô của cơ thể hoặc dịch của cơ thể) được chọn từ các mẫu sinh thiết khối u, mẫu máu (sự phân lập và làm giàu tế bào khối u đã loại bỏ máu), dịch não-tủy sống, huyết tương, huyết thanh, nước bọt, mẫu phân, đờm, phân tích nhiễm sắc thể, dịch màng phổi, dịch màng bụng, mẫu tế bào ở miệng, sinh thiết da hoặc mẫu nước tiểu.

Phương pháp nhận biết và phân tích sự biến dạng di truyền tế bào, sự khuếch

đại di truyền, sự đột biến và sự điều hòa tăng của các protein là đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các phương pháp sàng lọc có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phương pháp tiêu chuẩn như phân tích trình tự ADN bằng phương pháp giải trình tự thế hệ mới hoặc Sanger thông thường, phản ứng chuỗi polymeraza transcriptaza ngược (reverse-transcriptase polymerase chain reaction: RT-PCR), giải trình tự ARN (RNAseq), thử nghiệm nCounter lai sợi nano ở gần ARN, hoặc sự lai tại chỗ phát huỳnh quang (fluorescence in situ hybridization (FISH) hoặc phản ứng chuỗi polymeraza đặc hiệu alen (allele-specific polymerase chain reaction: PCR).

Khi sàng lọc bằng phản ứng RT-PCR, nồng độ mARN trong khối u được đánh giá bằng cách tạo ra bản sao cADN của mARN, sau đó khuếch đại cADN này bằng phản ứng PCR. Các phương pháp khuếch đại bằng PCR, sự chọn lọc đoạn mồi, và các điều kiện để khuếch đại, là đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các thao tác với axit nucleic và PCR được tiến hành bằng các phương pháp thông thường, như được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Ausubel, F.M. *et al.*, eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc., hoặc Innis, M.A. *et al.*, eds. (1990) PCR Protocols: a guide to methods và applications, Academic Press, San Diego. Các phản ứng và thao tác liên quan đến kỹ thuật axit nucleic cũng được mô tả trong tài liệu: Sambrook *et al.*, (2001), 3rd Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Theo cách khác, kit dùng cho RT-PCR có bán trên thị trường (ví dụ, từ công ty Roche Molecular Biochemicals) có thể được sử dụng, hoặc các phương pháp được nêu trong các patent Mỹ số 4.666.828; 4.683.202; 4.801.531; 5.192.659, 5.272.057, 5.882.864, và 6.218.529 và được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Ví dụ về kỹ thuật lai tại chỗ để đánh giá sự biểu hiện của mARN sẽ là kỹ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH) (xem tài liệu: Angerer (1987) Meth. Enzymol., 152: 649).

Nói chung, kỹ thuật lai tại chỗ bao gồm bước chính sau: (1) cố đinh mô cần được phân tích; (2) xử lý lai sơ bộ mẫu này để làm tăng khả năng đánh giá axit nucleic đích, và làm giảm sự gắn kết không đặc hiệu; (3) lai hỗn hợp của các axit nucleic với axit nucleic trong cấu trúc hoặc mô sinh học; (4) rửa sau khi lai để loại bỏ các đoạn axit nucleic không được gắn kết trong khi lai, và (5) phát hiện các đoạn axit nucleic đã

được lai. Các đoạn dò được sử dụng trong các bước này thường được đánh dấu, ví dụ, bằng chất đồng vị phóng xạ hoặc chất thông báo phát huỳnh quang. Một số đoạn dò có chiều dài đủ dài, ví dụ, từ khoảng 50, 100, hoặc 200 nucleotit đến khoảng 1000 nucleotit hoặc nhiều hơn, để có thể lai đặc hiệu với (các) axit nucleic đích trong các điều kiện nghiêm ngặt. Các phương pháp chuẩn để tiến hành kỹ thuật FISH được mô tả trong các tài liệu: Ausubel, F.M. *et al.*, eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc và Fluorescence in Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine.

Các phương pháp lập profin của sự biểu hiện gen đã được mô tả (xem tài liệu: DePrimo *et al.* (2003), *BMC Cancer*, 3:3). Tóm lại, phương pháp này là như sau: cADN sợi kép được tổng hợp từ ARN toàn phần bằng cách sử dụng (dT) 24 oligome để dùng làm mồi cho sự tổng hợp cADN sợi thứ nhất từ mARN được polyadenyl hóa, sau đó tổng hợp cADN sợi thứ hai với các đoạn mồi hexame ngẫu nhiên. cADN sợi kép được dùng làm khuôn để phiên mã cARN in *vitro* bằng cách sử dụng ribonucleotit được biotinyl hóa. cARN được phân mảnh bằng phương pháp hóa học theo quy trình được mô tả bởi Affymetrix (Santa Clara, CA, USA), và sau đó được lai qua đêm với các đoạn dò oligonucleotit đặc hiệu gen trên dãy hệ gen của người. Theo cách khác, dãy đa hình nucleotit đơn (single nucleotide polymorphism: SNP), một loại vi mảng ADN, có thể được sử dụng để phát hiện hiện tượng đa hình trong quần thể.

Theo cách khác, các sản phẩm protein được biểu hiện từ mARN có thể thử nghiệm bằng phương pháp hóa mô miễn dịch của mẫu khối u, thử nghiệm miễn dịch pha rắn với các đĩa vi chuẩn, phương pháp thấm tách Western, phương pháp điện di trên gel SDS-polyacrylamit 2 chiều, thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (ELISA), phương pháp đếm tế bào theo dòng và các phương pháp khác đã biết trong lĩnh vực này để phát hiện các protein đặc hiệu, ví dụ, phương pháp điện di mao quản. Các phương pháp phát hiện sẽ bao gồm việc sử dụng các kháng thể đặc hiệu vị trí. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng tất cả các kỹ thuật đã biết này có thể được sử dụng để phát hiện sự điều hòa tăng MDM2 và p53, phát hiện MDM2 hoặc các biến thể p53 hoặc thể đột biến, hoặc làm mất chất điều hòa âm tính

của MDM2 trong trường hợp có mặt.

Nồng độ bất thường của các protein như MDM2 hoặc p53 có thể được xác định bằng cách sử dụng các thử nghiệm protein chuẩn, ví dụ, các thử nghiệm được mô tả ở đây. Nồng độ tăng hoặc sự biểu hiện quá mức cũng có thể được phát hiện trong mẫu mô, ví dụ, mô khối u bằng cách xác định nồng độ protein bằng thử nghiệm như từ sản phẩm của công ty Chemicon International. Protein quan tâm sẽ được kết tủa miễn dịch từ dịch tan mẫu và nồng độ của nó được xác định. Các phương pháp thử nghiệm còn bao gồm việc sử dụng các dấu ấn.

Nói theo cách khác, sự biểu hiện quá mức p53 và MDM2 có thể được xác định bằng phương pháp sinh thiết khối u.

Các phương pháp để đánh giá sự thay đổi của bản sao gen bao gồm các kỹ thuật thường được sử dụng trong các phòng thí nghiệm di truyền tế bào như kỹ thuật khuếch đại đoạn dò phụ thuộc sự gắn đa thành phần (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification: MLPA), phương pháp PCR đa thành phần phát hiện số lượng bản sao bất thường, hoặc các kỹ thuật PCR khác để có thể phát hiện sự khuếch đại, sự tăng số lượng gen và sự khuyết đoạn gen.

Các thử nghiệm chức năng bổ sung cũng cũng có thể được sử dụng khi thích hợp, ví dụ, xác định sự lưu thông của các tế bào bệnh bạch cầu ở bệnh nhân ung thư, để đánh giá sự đáp ứng với việc sử dụng chất ức chế MDM2/p53.

Do đó, tất cả các kỹ thuật này cũng có thể được sử dụng để nhận biết các khối u đặc biệt thích hợp để điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế.

Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc dùng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh ở bệnh nhân đã được sàng lọc và đã được xác định là mắc bệnh, hoặc có nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh mà sẽ mẫn cảm với việc điều trị bằng chất ức chế MDM2/p53.

Khía cạnh khác của sáng chế bao gồm hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc phòng hoặc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân được chọn từ nhóm nhỏ có sự khuếch đại của MDM2.

Khía cạnh khác của sáng chế bao gồm hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc phòng hoặc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân được chọn từ nhóm nhỏ có kiểu

dại p53.

Khía cạnh khác của sáng chế bao gồm hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc phòng hoặc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân có sự mất chất điều hòa âm tính MDM2 như p14ARF.

Việc xác định mức độ chuẩn hóa mạch bằng phương pháp chụp cộng hưởng từ (MRI) (ví dụ, bằng cách sử dụng gradien MRI echo, spin echo, và làm gia tăng độ tương phản để xác định thể tích máu, kích thước mạch tương đối, và khả năng thấm qua mạch) kết hợp với sự lưu thông các dấu ấn sinh học cũng có thể được sử dụng để nhận biết các bệnh nhân thích hợp cho việc điều trị bằng hợp chất theo sáng chế.

Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp chẩn đoán và điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được trung gian bởi MDM2/p53, phương pháp này bao gồm các bước (i) sàng lọc bệnh nhân để xác định xem bệnh hoặc tình trạng bệnh mà bệnh nhân mắc hoặc có thể mắc, sẽ mẫn cảm với việc điều trị bằng chất ức chế MDM2/p53 hay không; và (ii) khi xác định được rằng bệnh hoặc tình trạng bệnh mà bệnh nhân mắc phải có tính mẫn cảm thì cho bệnh nhân này sử dụng hợp chất có công thức (I) và phân nhóm hoặc các ví dụ của chúng như được xác định ở đây .

Ưu điểm của các hợp chất theo sáng chế

Các hợp chất có công thức (I) có nhiều ưu điểm so với các hợp chất theo giải pháp đã biết. Các hợp chất theo sáng chế có thể có ưu điểm cụ thể trong trong một hoặc nhiều khía cạnh sau:

(i) Hiệu lực cao hơn;

(ii) Hiệu quả *in vivo* cao hơn;

(iii) Dược động học (PK) tốt hơn;

(iv) Tính ổn định chuyển hóa tốt hơn;

(v) Độ sinh khả dụng qua đường miệng tốt hơn; và

(vi) Đặc tính hóa sinh tốt hơn.

Hiệu lực và hiệu quả *in vivo* cao hơn

Các hợp chất có công thức (I) có ái lực đối với MDM2 tăng lên và cụ thể là hiệu lực của tế bào đối với các dòng tế bào đã biết là mẫn cảm với các chất đối kháng MDM2 tăng lên.

Mức độ gắn đích tăng lên là đặc tính mong muốn ở mức cao trong hợp chất dược phẩm do nó cho phép giảm liều dùng của dược chất và sự ngăn cách tốt ('cửa sổ điều trị') giữa hoạt tính của MDM2 và hiệu ứng gây độc.

Các hợp chất có công thức (I) có hiệu lực của tế bào được cải thiện và/hoặc tính chọn lọc của kiểu dại (WT) p53 đối với dòng tế bào thể đột biến p53 được cải thiện. Do hiệu lực đối với MDM2 tăng lên, các hợp chất theo sáng chế có thể có hiệu quả đối với các dòng tế bào ung thư *in vivo* và mô hình *in vivo* tăng lên. Ngoài ra, các hợp chất này có tính chọn lọc MDM2 đối với MDMX, mặc dù có trình tự gần gũi, tính tương đồng về cấu trúc và chức năng giữa các protein có cùng nguồn gốc di truyền này.

PK và tính ổn định chuyển hóa tốt hơn

Các hợp chất có công thức (I) có thể có đặc tính ADMET có lợi, ví dụ, tính ổn định chuyển hóa tốt hơn (ví dụ, như được xác định với vi thể của gan chuột), profin P450 tốt hơn, thời gian bán hủy ngắn và/hoặc sự thanh thải có lợi (ví dụ, sự thanh thải thấp hoặc cao). Cũng đã phát hiện được rằng nhiều hợp chất có công thức (I) có profin PK được cải thiện.

Các đặc điểm này có thể mang lại lợi thế khi có nhiều dược chất có thể sử dụng trong sự tuần hoàn toàn thân để đến được vị trí có tác dụng thích hợp để có hiệu quả điều trị của nó. Nồng độ dược chất tăng lên để có tác dụng dược lý trong các khối u có thể làm cho hiệu quả được cải thiện, nhờ đó cho phép liều dùng cần sử dụng được giảm đi. Do đó, các hợp chất có công thức (I) cần có yêu cầu về liều dùng giảm đi cần được bào chế và sử dụng dễ dàng hơn.

Điều này tạo ra sự ngăn cách ('cửa sổ điều trị') tốt giữa hoạt tính của MDM2 và hiệu ứng gây độc. Nhiều hợp chất có công thức (I) có nồng độ Cmax cần thiết để có hiệu quả được giảm đi (do hiệu lực MDM2 và/hoặc PK tốt hơn).

Độ sinh khả dụng qua đường miệng tốt hơn

Các hợp chất theo sáng chế có thể có các tính chất hóa sinh thích hợp để tiếp xúc qua đường miệng (tiếp xúc qua đường miệng hoặc diện tích dưới đường cong (AUC)). Cụ thể, các hợp chất có công thức (I) có thể có độ sinh khả dụng qua đường miệng được cải thiện hoặc độ tái lập của sự hấp thụ qua đường miệng được cải thiện.

Độ sinh khả dụng qua đường miệng có thể được xác định theo tỷ lệ (F) của sự tiếp xúc với huyết tương của một hợp chất khi được sử dụng qua đường miệng với sự tiếp xúc với huyết tương của hợp chất này khi được sử dụng qua đường trong tĩnh mạch (intravenous: i.v.), được thể hiện theo tỷ lệ %.

Các hợp chất có độ sinh khả dụng qua đường miệng (giá trị F) lớn hơn 10%, 20% hoặc 30%, cụ thể hơn là lớn hơn 40%, là đặc biệt có lợi ở chỗ chúng được sử dụng qua đường miệng chứ không phải, hoặc cũng như, sử dụng ngoài đường tiêu hóa.

Các đặc tính hóa lý tốt hơn

Các hợp chất có công thức (I) có thể có đặc tính hóa lý có lợi, cụ thể là tính ổn định hóa học trong điều kiện axit và tính ưa chất béo giảm.

Tính ưa chất béo có thể được xác định bằng cách sử dụng hệ số phân vùng (logP) hoặc hệ số phân bố (logD). Hệ số phân vùng là tỷ lệ nồng độ của hợp chất không được ion hóa giữa hai pha không trộn lẫn được (n-octanol và nước) ở trạng thái cân bằng trong khi hệ số phân bố là tỷ lệ của tổng nồng độ của tất cả các dạng của hợp chất (được ion hóa cùng với không được ion hóa) trong mỗi pha của hai pha này. Tính ưa chất béo cao có liên quan đến các đặc tính của dược chất kém như độ tan trong nước thấp, đặc tính dược động học kém (độ sinh khả dụng qua đường miệng thấp), sự chuyển hóa dược chất không mong muốn và mức độ pha tạp cao. Các hợp chất có tính ưa chất béo tối ưu có thể có cơ hội thành công cao hơn trong việc phát triển dược chất. Tuy nhiên, tỷ lệ logP (hoặc logP, clogP theo tính toán) giảm có thể là thách thức để đạt được trong khi vẫn duy trì mức độ hiệu lực chấp nhận được để ức chế sự tương tác giữa các protein (protein-protein interaction: PPI) do bản chất ưa chất béo của các đích liên quan.

Các dạng của dược phẩm

Trong khi hợp chất có hoạt tính có thể được sử dụng một mình, hợp chất này thường được bào chế thành dược phẩm (ví dụ, dạng bào chế).

Do đó, sáng chế còn đề xuất các dược phẩm, như được xác định trên đây, và phương pháp điều chế dược phẩm chứa (ví dụ, trộn lẫn) ít nhất một hợp chất có công thức (I) (và phân nhóm của nó như được xác định ở đây), cùng với một hoặc nhiều tá

dược dược dụng và tùy ý các chất phòng hoặc điều trị bệnh khác như được mô tả ở đây.

(Các) tá dược dược dụng có thể được chọn từ, ví dụ, các chất mang (ví dụ, chất mang dạng rắn, dạng lỏng hoặc bán rắn), các chất phụ trợ, chất pha loãng, chất độn hoặc chất độn, chất tạo hạt, chất bao, chất giải phóng có kiểm soát, chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất đệm, chất tạo hỗn dịch, chất làm đặc, chất tạo hương vị, chất làm ngọt, chất che vị, chất ổn định hoặc tá dược khác bất kỳ thường được sử dụng trong dược phẩm. Ví dụ về tá dược dùng cho các loại dược phẩm khác nhau được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "dược dụng" liên quan đến các hợp chất, chất, chế phẩm, và/hoặc dạng liều dùng, trong phạm vi đánh giá y học hợp lý, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với các mô của đối tượng (ví dụ, đối tượng là người) mà không có độc tính, sự kích thích, đáp ứng dị ứng, hoặc vấn đề khác hoặc biến chứng quá mức, tương xứng với tỷ số lợi ích/nguy cơ thích hợp. Mỗi tá dược cũng phải là chất "chấp nhận được" theo nghĩa tương hợp được với các thành phần khác trong sản phẩm.

Các dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) có thể được bào chế theo các kỹ thuật đã biết, ví dụ, xem tài liệu: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA.

Các dược phẩm có thể ở dạng bất kỳ thích hợp để sử dụng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, khu trú, trong mũi, trong phế quản, dưới lưỡi, mắt, trực tràng, trong âm đạo, hoặc qua da. Khi các dược phẩm được dự định để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, chúng có thể được bào chế để sử dụng qua đường trong tĩnh mạch, trong cơ, trong màng bụng, dưới da hoặc để cung cấp trực tiếp vào cơ quan hoặc mô đích bằng cách tiêm, truyền hoặc các phương pháp cung cấp khác. Việc cung cấp này có thể là tiêm liều lớn, truyền trong thời gian ngắn hoặc truyền trong thời gian dài hơn và có thể bằng cách cung cấp thụ động hoặc bằng cách sử dụng dụng cụ cung cấp là bơm hoặc bơm tiêm để truyền thích hợp.

Các dạng của dược phẩm được làm thích ứng để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm các dung dịch tiêm vô khuẩn chứa nước và không chứa nước, các dung dịch này có thể chứa chất chống oxy hóa, chất đệm, chất kìm hãm vi khuẩn, các đồng dung

môi, chất hoạt động bề mặt, hỗn hợp dung môi hữu cơ, chất tạo phức xyclodextrin, chất nhũ hóa (để tạo ra và làm ổn định dạng bào chế là nhũ tương), các thành phần liposom để tạo ra liposom, các polyme gel hóa được để tạo ra gel polyme, các chất bảo vệ sự đông khô nhanh và hỗn hợp của các chất này để, ngoài các chất khác, làm ổn định hoạt chất trong dạng hòa tan và tạo ra dạng bào chế đẳng trương với máu của đối tượng sử dụng được dự định. Các dạng của dược phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa cũng có thể ở dạng hỗn dịch vô khuẩn chứa nước và không chứa nước, các hỗn dịch này có thể chứa chất tạo hỗn dịch và chất làm đặc (R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral và injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, p 201-230).

Các dạng bào chế có thể được trình bày trong đồ chứa dạng liều đơn hoặc đa liều, ví dụ, các ống tiêm, lọ nhỏ và bơm tiêm đã nạp sẵn được bịt kín, và có thể được bảo quản trong điều kiện sấy khô ở nhiệt độ thấp (được đông khô nhanh) mà chỉ cần cho thêm chất mang dạng lỏng vô khuẩn, ví dụ, nước dùng để tiêm, ngay trước khi sử dụng. Theo một phương án, dạng bào chế được cung cấp dưới dạng thành phần có hoạt tính dược trong chai dùng để hoàn nguyên sau đó bằng cách sử dụng chất pha loãng thích hợp.

Dạng bào chế của dược phẩm có thể được tạo ra bằng cách đông khô nhanh hợp chất có công thức (I), hoặc phân nhóm của chúng. Sự đông khô nhanh để chỉ quá trình sấy khô chế phẩm ở nhiệt độ thấp. Do đó, sự sấy khô ở nhiệt độ thấp và sự đông khô nhanh được sử dụng ở đây dưới dạng cụm từ đồng nghĩa.

Dung dịch hoặc hỗn dịch để tiêm dùng được ngay có thể được điều chế từ bột, hạt và viên nén vô khuẩn.

Dược phẩm theo sáng chế dùng để tiêm ngoài đường tiêu hóa cũng có thể chứa dung dịch chứa nước hoặc không chứa nước vô khuẩn dược dụng, thể phân tán, hỗn dịch hoặc nhũ tương cũng như bột vô khuẩn dùng để hoàn nguyên thành dung dịch hoặc thể phân tán vô khuẩn để tiêm ngay trước khi sử dụng. Ví dụ về các chất mang chứa nước và không chứa nước, chất pha loãng, các dung môi hoặc chất dẫn thuốc thích hợp bao gồm nước, etanol, polyol (như glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol, và chất tương tự), carboxymetylxenluloza và các hỗn hợp thích hợp của nó, các dầu thực vật (như dầu hướng dương, dầu cây rum, dầu ngô hoặc dầu oliu), và các este hữu cơ tiêm được như etyl oleat. Độ chảy thích hợp có thể được duy trì, ví dụ,

bằng cách sử dụng các chất làm đặc như lexithin, bằng cách duy trì cỡ hạt cần thiết trong trường hợp hệ phân tán, và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt.

Chế phẩm theo sáng chế có thể còn chứa các chất phụ trợ như chất bảo quản, chất thấm ướt, chất nhũ hóa, và chất phân tán. Việc ngăn ngừa sự tác dụng của các vi sinh vật có thể được đảm bảo bằng cách cho thêm nhiều loại chất kháng khuẩn và chất chống nấm khác nhau, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol, axit sorbic, và chất tương tự. Cũng có thể cần cho thêm các chất có tác dụng điều chỉnh độ đẳng trương như đường, natri clorua, và chất tương tự. Sự hấp thụ kéo dài của các dạng dược phẩm tiêm có thể được tạo ra bằng cách cho thêm các chất làm chậm hấp thu như nhôm monostearat và gelatin.

Theo một phương án điển hình của sáng chế, dược phẩm ở dạng thích hợp để sử dụng qua đường trong tĩnh mạch (i.v.), ví dụ, bằng cách tiêm hoặc truyền. Để sử dụng qua đường trong tĩnh mạch, dung dịch có thể được định liều dùng được ngay, hoặc có thể được bơm vào túi truyền (chứa tá dược dược dụng, như bước muối 0,9% hoặc dextroza 5%), trước khi sử dụng.

Theo phương án điển hình khác, dược phẩm ở dạng thích hợp để sử dụng dưới da (sub-cutaneous: s.c.).

Các dạng liều của dược phẩm thích hợp để sử dụng qua đường miệng bao gồm viên nén (được bao hoặc không được bao), viên nang (vỏ cứng hoặc mềm), viên nén dài, viên tròn, viên thuốc hình thoi, sirô, dung dịch, bột, hạt, cồn ngọt và hỗn dịch, viên nén ngậm dưới lưỡi, phiến mỏng hoặc miếng dán như miếng dán ở má.

Do đó, chế phẩm dạng viên nén có thể liều đơn vị của hợp chất có hoạt tính cùng với chất pha loãng hoặc chất mang trơ như đường hoặc rượu đường, ví dụ, lactoza, sucroza, sorbitol hoặc manitol; và/hoặc các chất pha loãng không có nguồn gốc từ đường như natri cacbonat, canxi phosphat, canxi caxbonat, hoặc xenluloza hoặc dẫn xuất của nó như xenluloza vi tinh thể (microcrystalline cellulose: MCC), metyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, và các tinh bột như tinh bột ngô. Các viên nén có thể còn chứa các thành phần thông thường như chất kết dính và chất tạo hạt như polyvinylpyrolidon, chất gây rã (ví dụ, polyme được tạo liên kết ngang có thể trương nở được như carboxymetylxenluloza được tạo liên kết ngang), chất làm trơn (ví dụ, stearat), chất bảo quản (ví dụ, paraben), chất chống oxy

hóa (ví dụ, BHT), chất đệm (ví dụ, chất đệm phosphat hoặc xitrat), và các chất sủi như hỗn hợp xitrat/bicacbonat. Các tá dược này là đã được biết rõ và không cần bàn luận chi tiết ở đây.

Các viên nén có thể được thiết kế để giải phóng dược chất khi tiếp xúc với dịch dạ dày (viên nén giải phóng tức thì) hoặc giải phóng theo cách có kiểm soát (viên nén giải phóng có kiểm soát) trong khoảng thời gian kéo dài hoặc trong vùng cụ thể của đường dạ dày-ruột (GI).

Dạng bào chế là viên nang có thể là loại gelatin cứng hoặc gelatin mềm và có thể chứa thành phần có hoạt tính trong dạng rắn, nửa rắn, hoặc lỏng. Viên nang gelatin có thể được tạo ra từ gelatin động vật hoặc dạng tương đương có nguồn gốc từ thực vật hoặc tổng hợp của nó.

Dạng liều rắn (ví dụ, viên nén, viên nang, v.v.) có thể được bao hoặc không được bao. Các lớp bao có thể có tác dụng làm màng bảo vệ (ví dụ, polyme, sáp hoặc véc ni) hoặc làm cơ chế để kiểm soát sự giải phóng của dược chất hoặc dùng cho mục đích thẩm mỹ hoặc mục đích nhận biết. Lớp bao (ví dụ, polyme loại Eudragit ™) có thể được thiết kế để giải phóng thành phần có hoạt tính ở vị trí mong muốn trong đường dạ dày-ruột. Do đó, lớp bao này có thể được chọn để thoái biến trong điều kiện độ pH nhất định trong đường dạ dày-ruột, nhờ đó giải phóng theo cách chọn lọc hợp chất trong dạ dày hoặc trong hồi tràng, tá tràng, ruột chay hoặc ruột kết.

Thay vì, hoặc ngoài, lớp bao, dược chất có thể được trình bày trong chất nền rắn chứa chất kiểm soát sự giải phóng, ví dụ, chất kiểm soát sự giải phóng có thể được làm thích ứng để giải phóng hợp chất theo cách có kiểm soát trong đường dạ dày-ruột. Theo cách khác, dược chất có thể được trình bày trong lớp bao là polyme, ví dụ, lớp bao là polyme polymetacrylat, lớp bao này có thể được làm thích ứng để giải phóng theo cách chọn lọc hợp chất trong điều kiện độ axit hoặc độ kiềm thay đổi trong đường dạ dày-ruột. Theo cách khác, chất nền hoặc lớp bao làm chậm sự giải phóng có thể ở dạng polyme có thể xói mòn (ví dụ, polyme anhydrit maleic) mà gần như được xói mòn liên tục khi dạng liều dùng này đi qua đường dạ dày-ruột. Theo phương án khác, lớp phủ có thể được thiết kế để phân rã nhờ tác dụng của vi sinh vật trong ruột. Theo một phương án khác, hợp chất có hoạt tính có thể được bào chế trong hệ giải phóng để tạo ra sự kiểm soát giải phóng hợp chất này thẩm thấu. Các dạng bào chế

giải phóng thẩm thấu và giải phóng được làm chậm khác hoặc giải phóng được duy trì (ví dụ, các dạng bào chế dựa trên các nhựa trao đổi ion) có thể được tạo ra theo phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết rõ.

Hợp chất có công thức (I) có thể được bào chế với chất mang và được sử dụng ở dạng các hạt nano, diện tích bề mặt của các hạt nano được tăng lên hỗ trợ cho sự hấp thu của chúng. Ngoài ra, các hạt nano tạo ra khả năng thấm trực tiếp vào tế bào. Các hệ giải phóng dược chất dạng hạt nano đã được mô tả trong tài liệu "Nanoparticle Technology for Drug Delivery", được chỉnh sửa bởi Ram B Gupta và Uday B. Kompella, Informa Healthcare, ISBN 9781574448573, được công bố ngày 13.03. 2006. Các hạt nano dùng để giải phóng dược chất cũng được mô tả trong tài liệu: J. Control. Release, 2003, 91 (1-2), 167-172, và trong tài liệu: Sinha *et al.,* Mol. Cancer Ther. August 1, (2006) *5,* 1909.

Các dược phẩm thường chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 1% (theo trọng lượng) đến 95% và tá dược hoặc hỗn hợp của các tá dược dược dụng với lượng nằm trong khoảng từ 99% (theo trọng lượng) đến 5% (theo trọng lượng). Thông thường, các dược phẩm chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 20% (theo trọng lượng) đến 90% (theo trọng lượng) và tá dược hoặc hỗn hợp của các tá dược dược dụng với lượng nằm trong khoảng từ 80% (theo trọng lượng) đến 10%. Các dược phẩm này chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 95%, thường là từ 20% đến 90%. Các dược phẩm theo sáng chế có thể, ví dụ, ở dạng liều đơn vị, như ở dạng các ampun, lọ nhỏ, thuốc đạn, bơm tiêm được nạp sẵn, viên bao đường, viên nén hoặc viên nang.

(Các) tá dược dược dụng có thể được chọn theo dạng vật lý mong muốn của dạng bào chế và ví dụ, có thể được chọn từ các chất pha loãng (ví dụ, các chất pha loãng dạng rắn như chất độn hoặc gia trọng; và các chất pha loãng dạng lỏng như các dung môi và các đồng dung môi), chất gây rã, chất đệm, chất làm trơn, chất trợ chảy, chất giải phóng có kiểm soát (ví dụ, polyme hoặc sáp làm chậm hoặc kéo dài sự giải phóng), chất kết dính, chất tạo hạt, chất tạo màu, chất dẻo hóa, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất tạo hương vị, chất che vị, chất điều chỉnh độ dẳng trương và chất bao.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ có kinh nghiệm trong việc

chọn lượng thích hợp của các thành phần để sử dụng trong các dạng bào chế. Ví dụ, các viên nén và viên nang thường chứa 0-20% chất gây rã, 0-5% chất làm trơn, 0-5% chất trợ chảy và/hoặc 0-99% (theo trọng lượng) chất độn/hoặc chất gia trọng (tùy theo liều dùng của dược chất). Chúng cũng có thể chứa 0-10% (theo trọng lượng) chất kết dính là polyme, 0-5% (theo trọng lượng) chất chống oxy hóa, 0-5% (theo trọng lượng) chất tạo màu. Ngoài ra, các viên nén giải phóng chậm sẽ chứa 0-99% (theo trọng lượng) polyme (tùy theo liều dùng). Các lớp bao phim của viên nén hoặc viên nang thường chứa 0-10% (theo trọng lượng) các polyme kiểm soát sự giải phóng (ví dụ, làm chậm, 0-3% (theo trọng lượng) các chất tạo màu, và/hoặc 0-2% (theo trọng lượng) các chất dẻo hóa.

Các dạng bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa thường chứa 0-20% (theo trọng lượng) chất đệm, 0-50% (theo trọng lượng) các đồng dung môi, và/hoặc 0-99% (theo trọng lượng) nước dùng để tiêm (water for injection: WFI) (tùy theo liều dùng và nếu được sấy khô ở nhiệt độ thấp). Các dạng bào chế để giải phóng chậm qua đường trong cơ có thể còn chứa 0-99% (theo trọng lượng) dầu.

Dược phẩm để sử dụng qua đường miệng có thể thu được bằng cách kết hợp hoạt chất với các chất mang dạng rắn, nếu muốn, tạo hạt hỗn hợp tạo thành, và xử lý hỗn hợp này, nếu muốn hoặc nếu cần, sau khi cho thêm các tá dược thích hợp, vào viên nén, lớp nhân của viên bao đường hoặc viên nang. Chúng cũng có thể được đưa vào lớp nền là polyme hoặc sáp để cho phép các hoạt chất khuếch tán hoặc được giải phóng với lượng xác định.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được bào chế dưới dạng hệ phân tán chất rắn. Các hệ phân tán chất rắn là pha phân tán đồng nhất rất mịn của hai hoặc nhiều chất rắn. Các thể hòa tan chất rắn (hệ phân tán về mặt phân tử), một dạng của hệ phân tán chất rắn, là đã được biết rõ để sử dụng trong công nghệ dược phẩm (xem tài liệu (Chiou and Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971)) và hữu ích trong việc làm tăng tốc độ hòa tan và tăng độ sinh khả dụng của các dược chất có độ tan trong nước kém.

Sáng chế này còn đề xuất dạng liều dùng thể rắn chứa thể hòa tan chất rắn được mô tả ở đây. Các dạng liều dùng thể rắn bao gồm viên nén, viên nang, viên nén nhai được và viên nén phân tán được hoặc viên nén sủi. Các tá dược đã biết có thể được

trộn với thể hòa tan chất rắn để tạo ra dạng liều dùng mong muốn. Ví dụ, viên nang có thể chứa thể hòa tan chất rắn được trộn với (a) chất gây rã và chất làm trơn, hoặc (b) chất gây rã, chất làm trơn và chất hoạt động bề mặt. Ngoài ra, viên nang có thể chứa chất độn, như lactoza hoặc xenluloza vi tinh thể. Viên nén có thể chứa thể hòa tan chất rắn được trộn với ít nhất một chất gây rã, chất làm trơn, chất hoạt động bề mặt, chất chất độn và chất gây trượt. Viên nén nhai được có thể chứa thể phân tán chất rắn được trộn với chất độn, chất làm trơn, và nếu muốn chất làm ngọt bổ sung (như chất làm ngọt nhân tạo), và các chất tạo hương vị thích hợp. Thể phân tán chất rắn cũng có thể được tạo ra bằng cách phun dung dịch chứa dược chất và polyme thích hợp lên bề mặt của các chất mang trơ như các hạt đường (hạt 'non-pareil'). Sau đó, các hạt này được nạp vào viên nang hoặc được ép thành viên nén.

Các dạng bào chế của dược phẩm có thể được cung cấp cho bệnh nhân trong "gói dùng cho bệnh nhân" chứa toàn bộ quá trình điều trị trong một bao gói, thường là bao gói vỉ. Các gói dùng cho bệnh nhân có ưu điểm so với đơn thuốc truyền thống, trong đó dược sĩ chia sẵn lượng dược phẩm cung cấp cho bệnh nhân, do khi bệnh nhân thường xuyên mở bao bì được chứa trong gói dùng cho bệnh nhân sẽ thường quên đơn thuốc của họ. Việc chuẩn bị sẵn các gói nhỏ này đã được chứng minh là cải thiện mức độ tuân thủ của bệnh nhân với các hướng dẫn của bác sĩ điều trị.

Các dược phẩm để sử dụng khu trú và giải phóng qua đường mũi bao gồm dạng pomat, kem, dạng phun, miếng dán, gel, giọt chất lỏng và dạng giọt (ví dụ, thuốc nhỏ giọt trong mắt). Các dược phẩm này có thể được bào chế theo phương pháp đã biết.

Ví dụ về các dạng bào chế để sử dụng qua đường trực tràng hoặc trong âm đạo bao gồm mũ tử cung và thuốc đạn, các dạng này có thể được tạo ra từ, ví dụ, nguyên liệu dạng sáp hoặc có thể ép khuôn chứa hợp chất có hoạt tính. Dung dịch chứa hợp chất có hoạt tính cũng có thể được sử dụng qua đường trực tràng.

Các chế phẩm để sử dụng bằng cách xông có thể ở dạng chế phẩm dạng bột hoặc dạng lỏng hoặc dạng phun bột có thể xông được, và có thể được sử dụng ở dạng thông thường bằng cách sử dụng dụng cụ xông bột hoặc dụng cụ phân tán khí dung. Các dụng cụ này là đã được biết rõ. Để sử dụng bằng cách xông, các dạng bào chế dạng bột thường chứa hợp chất có hoạt tính cùng với chất pha loãng là bột rắn trơ như

lactoza.

Các hợp chất có công thức (I) sẽ thường được trình bày ở dạng liều dùng đơn vị và, do đó, sẽ thường chứa hợp chất với lượng đủ để tạo ra hoạt tính sinh học với mức độ mong muốn. Ví dụ, dạng bào chế có thể chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 1 nanogam đến 2 gam, ví dụ, từ 1 nanogam đến 2 miligam hoạt chất. Trong các khoảng này, các khoảng giá trị nhỏ cụ thể của hợp chất là từ 0,1 miligam đến 2 gam hoạt chất (phổ biến hơn là từ 10 miligam đến 1 gam, ví dụ, từ 50 miligam đến 500 miligam), hoặc từ 1 microgam đến 20 miligam (ví dụ, từ 1 microgam đến 10 miligam, ví dụ, từ 0,1 miligam đến 2 miligam hoạt chất).

Đối với chế phẩm dùng qua đường miệng, các dạng liều dùng đơn vị có thể chứa từ 1 miligam đến 2 gam, cụ thể hơn là từ 10 miligam đến 1 gam, ví dụ, từ 50 miligam đến 1 gam, ví dụ, từ 100 miligam đến 1 gam, hợp chất có hoạt tính.

Hợp chất có hoạt tính sẽ được sử dụng cho bệnh nhân trong cần điều trị (ví dụ, bệnh nhân là người hoặc động vật) với lượng đủ để đạt được hiệu quả điều trị mong muốn.

Phương pháp điều trị

Các hợp chất có công thức (I) và phân nhóm như được xác định ở đây có thể hữu ích trong việc phòng hoặc điều trị cho loạt bệnh hoặc tình trạng bệnh được trung gian bởi MDM2/p53. Ví dụ về các bệnh hoặc tình trạng bệnh này đã được nêu trên đây.

Các hợp chất thường được sử dụng cho đối tượng cần sử dụng hợp chất này, ví dụ, bệnh nhân là người hoặc động vật, thường là người.

Các hợp chất sẽ thường được sử dụng với lượng hữu ích về mặt phòng hoặc điều trị bệnh và thường là không độc. Tuy nhiên, trong một số trường hợp (ví dụ, trong trường hợp các bệnh đe dọa sự sống), các lợi ích của việc sử dụng hợp chất có công thức (I) có thể nhiều hơn các bất lợi của hiệu ứng gây độc hoặc tác dụng phụ bất kỳ, khi đó có thể xem xét lượng hợp chất cần được sử dụng liên quan đến mức độ độc tính.

Các hợp chất có thể được sử dụng trong khoảng thời gian kéo dài để duy trì hiệu quả điều trị có lợi hoặc có thể được sử dụng chỉ trong khoảng thời gian ngắn. Theo cách khác, chúng có thể được sử dụng theo cách liên tục hoặc theo cách để tạo

ra việc sử dụng không liên tục (ví dụ, theo chu kỳ).

Liều dùng hàng ngày thông thường của hợp chất có công thức (I) có thể nằm trong khoảng từ 100 picogam đến 100 miligam tính theo kg thể trọng, cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 5 nanogam đến 25 miligam tính theo kg thể trọng, và phổ biến hơn là từ 10 nanogam đến 15 milligam tính theo kg thể trọng (ví dụ, từ 10 nanogam đến 10 miligam, và cụ thể hơn là từ 1 microgam đến 20 miligam tính theo kg thể trọng, ví dụ, từ 1 microgam đến 10 miligam tính theo kg thể trọng), tuy nhiên các liều dùng cao hơn hoặc thấp hơn có thể được sử dụng, nếu cần. Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng hàng ngày hoặc được sử dụng lặp lại, ví dụ, mỗi 2, hoặc 3, hoặc 4, hoặc 5, hoặc 6, hoặc 7, hoặc 10 hoặc 14, hoặc 21, hoặc 28 ngày.

Các liều dùng cũng có thể được tính theo lượng dược chất được sử dụng so với diện tích bề mặt cơ thể của bệnh nhân (mg/m^2). Liều dùng hàng ngày thông thường của hợp chất có công thức (I) có thể nằm trong khoảng từ 3700 pg/m^2 đến 3700mg/m^2, cụ thể hơn là từ 185 ng/m^2 đến 925mg/m^2, và phổ biến hơn là từ 370 ng/m^2 đến 555mg/m^2 (ví dụ, từ 370 ng/m^2 đến 370mg/m^2, và cụ thể hơn là từ 37mg/m^2 đến 740mg/m^2, ví dụ, từ 37mg/m^2 đến 370mg/m^2), tuy nhiên các liều dùng cao hơn hoặc thấp hơn có thể được sử dụng, nếu cần. Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng hàng ngày hoặc được sử dụng lặp lại, ví dụ, mỗi 2, hoặc 3, hoặc 4, hoặc 5, hoặc 6, hoặc 7, hoặc 10 hoặc 14, hoặc 21, hoặc 28 ngày.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng với khoảng liều dùng, ví dụ, từ 0,1 đến 5000mg, hoặc từ 1 đến 1500mg, từ 2 đến 800mg, hoặc từ 5 đến 500mg, ví dụ, từ 2 đến 200mg hoặc từ 10 đến 1000mg, ví dụ cụ thể về các liều dùng bao gồm 10, 20, 50 và 80mg. Hợp chất có thể được sử dụng một lần hoặc nhiều hơn một lần mỗi ngày. Hợp chất có thể được sử dụng liên tục (nghĩa là sử dụng mỗi ngày mà không gián đoạn trong suốt thời gian điều trị). Theo cách khác, hợp chất có thể được sử dụng không liên tục (nghĩa là sử dụng liên tục trong một khoảng thời gian định trước như một tuần, sau đó ngừng trong khoảng thời gian như một tuần và sau đó tiếp tục sử dụng trong một khoảng thời gian nữa như một tuần, v.v. trong suốt khoảng thời gian điều trị). Ví dụ về các phác đồ điều trị liên quan đến việc sử dụng không liên tục bao gồm các phác đồ trong đó việc sử dụng theo các chu kỳ gồm một tuần sử dụng, một tuần ngừng sử dụng; hoặc hai tuần sử dụng, một tuần ngừng sử dụng; hoặc

ba tuần sử dụng, một tuần ngừng sử dụng; hoặc hai tuần sử dụng, hai tuần ngừng sử dụng; hoặc bốn tuần sử dụng, hai tuần ngừng sử dụng; hoặc một tuần sử dụng, ba tuần ngừng sử dụng – theo một hoặc nhiều chu kỳ, ví dụ, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 chu kỳ hoặc nhiều hơn. Việc sử dụng không liên tục cũng có thể dựa trên số lượng ngày chứ không phải cả một tuần. Ví dụ, việc điều trị có thể bao gồm việc sử dụng hàng ngày trong khoảng thời gian từ 1 đến 6 ngày, không sử dụng trong khoảng thời gian từ 1 đến 6 ngày với chế độ này lặp lại trong quá trình điều trị. Số lượng ngày (hoặc tuần) trong đó các hợp chất theo sáng chế không được sử dụng không nhất thiết phải bằng số ngày (hoặc tuần) trong đó các hợp chất theo sáng chế được sử dụng.

Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 3mg/m^2 đến 125mg/m^2 hàng ngày. Việc điều trị có thể là sử dụng hàng ngày liên tục hoặc phổ biến hơn là gồm nhiều chu kỳ điều trị cách nhau bởi các thời gian ngừng điều trị. Một ví dụ về chu kỳ điều trị đơn lẻ là sử dụng trong 5 ngày liên tục sau đó ngừng điều trị 3 tuần.

Một chế độ dùng liều cụ thể là sử dụng một lần mỗi ngày (ví dụ, qua đường miệng) trong một tuần (ví dụ, 5 ngày điều trị), sau đó ngừng điều trị trong 1, 2, hoặc 3 tuần. Một chế độ dùng liều khác là sử dụng một lần mỗi tuần (ví dụ, qua đường miệng), trong 1, 2, 3 hoặc 4 tuần.

Theo một liệu trình dùng liều cụ thể, bệnh nhân sẽ được cho sử dụng dạng tiêm truyền của hợp chất có công thức (I) trong khoảng một giờ hàng ngày trong tối đa mười ngày, cụ thể là tối đa năm ngày trong một tuần, và việc điều trị được lặp lại với khoảng thời gian mong muốn như từ hai đến bốn tuần, cụ thể là mỗi ba tuần.

Cụ thể hơn là, bệnh nhân có thể được cho sử dụng dạng tiêm truyền của hợp chất có công thức (I) trong khoảng thời gian một giờ hàng ngày trong 5 ngày và việc điều trị được lặp lại mỗi ba tuần.

Theo chế độ dùng liều cụ thể khác, bệnh nhân được tiêm truyền trong thời gian từ 30 phút đến 1 giờ, sau đó duy trì các lần tiêm truyền trong khoảng thời gian có thể thay đổi, ví dụ, từ 1 đến 5 giờ, ví dụ, 3 giờ.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng bằng cách tiêm liều lớn hoặc truyền liên tục. Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng hàng ngày đến một lần mỗi tuần, hoặc một lần mỗi hai tuần, hoặc một lần mỗi ba tuần, hoặc một lần mỗi

bốn tuần trong suốt chu kỳ điều trị. Nếu được sử dụng hàng ngày trong suốt chu kỳ điều trị, việc sử dụng liều hàng ngày này có thể không liên tục trong số tuần của chu kỳ điều trị: ví dụ, được sử dụng trong một tuần (hoặc số ngày), không sử dụng trong một tuần (hoặc số ngày, với chế độ lặp lại trong suốt chu kỳ điều trị.

Theo chế độ dùng liều cụ thể khác, bệnh nhân được cho sử dụng dạng tiêm truyền liên tục trong thời gian từ 12 giờ đến 5 ngày, và cụ thể là tiêm truyền liên tục trong thời gian từ 24 giờ đến 72 giờ.

Tuy nhiên, cuối cùng thì lượng hợp chất được sử dụng và loại chế phẩm được sử dụng sẽ tương ứng với tính chất của của bệnh hoặc tình trạng sinh lý cần được điều trị và sẽ là quyết định của bác sĩ điều trị.

Có thể có lợi nếu sử dụng hợp chất theo sáng chế dưới dạng chất đơn hoặc kết hợp hợp chất theo sáng chế với chất khác có tác dụng qua cơ chế khác nhau để điều hòa sự phát triển tế bào, do đó điều trị hai trong số các dấu hiệu đặc trưng của sự phát triển bệnh ung thư. Các thử nghiệm kết hợp có thể được thực hiện, ví dụ, như được mô tả trong tài liệu: Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv Enzyme Regulat 1984;22: 27–55.

Các hợp chất như được xác định ở đây có thể được sử dụng dưới dạng chất điều trị duy nhất hoặc chúng có thể được sử dụng trong liệu pháp kết hợp với một trong số nhiều hợp chất khác (hoặc liệu pháp) để điều trị tình trạng bệnh cụ thể, ví dụ, bệnh về khối u như bệnh ung thư như được xác định trên đây. Đối với việc điều trị các tình trạng bệnh trên đây, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng theo cách có lợi kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị khác, cụ thể hơn là với các chất trị bệnh ung thư khác hoặc các chất phụ trợ (chất mang trong liệu pháp) trong liệu pháp trị bệnh ung thư. Ví dụ về chất điều trị khác hoặc việc điều trị có thể được sử dụng cùng nhau (bất kể theo cách đồng thời hoặc ở các khoảng thời gian khác nhau) với các hợp chất có công thức (I) bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở:

- Các chất ức chế topoisomeraza I
- Chất chống chuyển hóa
- Chất hướng đích hạt ống
- Chất liên kết ADN và chất ức chế topoisomeraza II

- Chất alkyl hóa
- Kháng thể đơn dòng
- Chất kháng hormon
- Chất ức chế tải nạp tín hiệu
- Chất ức chế proteasom
- Chất ức chế ADN metyl transferaza
- Xytokin và retinoit
- Liệu pháp hướng đích cromatin
- Liệu pháp xạ trị, và,
- Các chất phòng hoặc điều trị bệnh khác.

Ví dụ cụ thể về các chất trị bệnh ung thư hoặc các chất phụ trợ (hoặc các muối của chúng), bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở chất bất kỳ trong số các chất được chọn từ nhóm (i) đến (xlviii), và tùy ý nhóm (xlix), dưới đây:

(i) Hợp chất platin, ví dụ, xisplatin (tùy ý được kết hợp với amifostin), carboplatin hoặc oxaliplatin;

(ii) Hợp chất taxan, ví dụ, paclitaxel, các hạt gắn kết protein với paclitaxel (Abraxane^{TM}), docetaxel, cabazitaxel hoặc larotaxel;

(iii) Chất ức chế topoisomeraza I, ví dụ, hợp chất camptothecin, ví dụ, camptothecin, irinotecan(CPT11), SN-38, hoặc topotecan;

(iv) Chất ức chế topoisomeraza II, ví dụ, epipodophyllotoxin hoặc dẫn xuất podophyllotoxin kháng u, ví dụ, etoposide, hoặc teniposide;

(v) Vinca alkaloit, ví dụ, vinblastine, vincristine, liposomal vincristine (Onco-TCS), vinorelbine, vindesine, vinflunine hoặc vinvesir;

(vi) Dẫn xuất nucleosit, ví dụ, 5-flouraxil (5-FU, tùy ý kết hợp với leucovorin), gemcitabine, capecitabine, tegafur, UFT, S1, cladribine, cytarabine (Ara-C, xytosin arabinosit), fludarabine, clofarabine, hoặc nelarabine;

(vii) Chất chống chuyển hóa, ví dụ, clofarabine, aminopterin, hoặc methotrexate, azacitidine, cytarabine, floxuridine, pentostatin, thioguanin, thiopurine, 6-mercaptopurine, hoặc hydroxyurea (hydroxycarbamide);

(viii) Chất alkyl hóa, như hơi cay nitơ hoặc nitrosourea, ví dụ, cyclophosphamide, chlorambucil, carmustine (BCNU), bendamustine, thiotepa, melphalan,

treosulfan, lomustine (CCNU), altretamin, busulfan, dacarbazine, estramustine, fotemustine, ifosfamide (tùy ý kết hợp với mesna), pipobroman, procarbazine, streptozocin, temozolomide, uracil, mechlorethamin, metylxyclohexylchloroethylnitrosurea, hoặc nimustine (ACNU);

(ix) Anthracycline, anthracenedione và các dược chất liên quan, ví dụ, daunorubicin, doxorubicin (tùy ý kết hợp với dexrazoxane), các dạng bào chế liposom chứa doxorubicin (ví dụ, Caelyx™, Myocet™, Doxil™), idarubicin, mitoxantrone, epirubicin, amsacrine, hoặc valrubicin;

(x) Epothilone, ví dụ, ixabepilone, patupilone, BMS-310705, KOS-862 và ZK-EPO, epothilone A, epothilone B, desoxyepothilone B (còn được gọi là epothilone D hoặc KOS-862), aza-epothilone B (còn được gọi là BMS-247550), aulimalide, isolaulimalide, hoặc luetherobin;

(xi) Chất ức chế ADN metyl transferaza, ví dụ, temozolomide, azacytidine, hoặc decitabine;

(xii) Chất kháng folat, ví dụ, methotrexate, pemetrexed disodium, hoặc raltitrexed;

(xiii) Chất kháng sinh gây độc tế bào, ví dụ, antinomycin D, bleomycin, mitomycin C, dactinomycin, carminomycin, daunomycin, levamisole, plicamycin, hoặc mithramycin;

(xiv) Chất liên kết-hạt ống, ví dụ, combrestatin, colchicines hoặc nocodazole;

(xv) Chất ức chế sự tải nạp tín hiệu như chất ức chế kinaza, ví dụ, các chất ức chế thụ thể tyrosin kinaza (ví dụ, các chất ức chế thụ thể yếu tố phát triển biểu mô (epithelial growth factor receptor: EGFR), chất ức chế thụ thể yếu tố phát triển nội mô mạch (vascular endothelial growth factor receptor: VEGFR), chất ức chế thụ thể yếu tố phát triển có nguồn gốc tiểu cầu (platelet-derived growth factor receptor: PDGFR), chất ức chế Axl, chất ức chế kinaza đa đích (multi target kinase inhibitor: MTKI), chất ức chế Raf, chất ức chế ROCK, chất ức chế mTOR, chất ức chế MEK hoặc chất ức chế PI3K) ví dụ, imatinib mesylate, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, dovotinib, axitinib, nilotinib, vandetanib, vatalinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib,, temsirolimus, everolimus (RAD 001), vemurafenib (PLX4032 hoặc RG7204), dabrafenib, encorafenib, selumetinib (AZD6244), trametinib (GSK121120212), dactolisib

(BEZ235), buparlisib (BKM-120; NVP-BKM-120), BYL719, copanlisib (BAY-80-6946), ZSTK-474, CUDC-907, apitolisib (GDC-0980; RG-7422), pictilisib (pictrelisib, GDC-0941, RG-7321), GDC-0032, GDC-0068, GSK-2636771, idelalisib (trước đây là CAL-101, GS 1101, GS-1101), MLN1117 (INK1117), MLN0128 (INK128), IPI-145 (INK1197), LY-3023414, ipatasertib, afuresertib, MK-2206, MK-8156, LY-3023414, LY294002, SF1126 hoặc PI-103, sonolisib (PX-866), hoặc AT13148.

(xvi) Chất ức chế aurora kinaza, ví dụ, AT9283, barasertib (AZD1152), TAK-901, MK0457 (VX680), cenisertib (R-763), danusertib (PHA-739358), alisertib (MLN-8237), hoặc MP-470;

(xvii) Chất ức chế CDK, ví dụ, AT7519, roscovitine, seliciclib, alvocidib (flavopiridol), dinaciclib (SCH-727965), 7-hydroxy-staurosporine (UCN-01), JNJ-7706621, BMS-387032 (a.k.a. SNS-032), PHA533533, ZK-304709, hoặc AZD-5438 và bao gồm cả các chất ức chế CDK4 như palbociclib (PD332991) và ribociclib (LEE-011);

(xviii) Chất ức chế PKA/B và chất ức chế con đường PKB (akt), ví dụ, AT13148, AZ-5363, Semaphore, SF1126 và các chất ức chế MTOR như chất tương tự rapamycin, AP23841 và AP23573, các chất ức chế calmodulin (các chất ức chế sự chuyển dịch đầu nhánh), API-2/TCN (triciribine), RX-0201, enzastaurin HCl (LY317615), NL-71-101, SR-13668, PX-316, hoặc KRX-0401 (perifosine/ NSC 639966);

(xix) Chất ức chế Hsp90, ví dụ, onalespib (AT13387), herbimycin, geldanamycin (GA), 17-alyllamino-17-desmetoxygeldanamycin (17-AAG) ví dụ, NSC-330507, Kos-953 và CNF-1010, 17-dimethylaminoethylamino-17-demetoxygeldanamycin hydroclorua (17-DMAG) ví dụ, NSC-707545 và Kos-1022, NVP-AUY922 (VER-52296), NVP-BEP800, CNF-2024 (BIIB-021 purin dùng qua đường miệng), ganetespib (STA-9090), SNX-5422 (SC-102112) hoặc IPI-504;

(xx) Các kháng thể đơn dòng (không được liên hợp hoặc được liên hợp với chất đồng vị phóng xạ, độc tố hoặc các chất khác), các dẫn xuất kháng thể và các chất liên quan, như các kháng thể kháng-CD, kháng-VEGFR, kháng-HER2

hoặc kháng-EGFR, ví dụ, rituximab (CD20), ofatumumab (CD20), ibritumomab tiuxetan (CD20), GA101 (CD20), tositumomab (CD20), epratuzumab (CD22), lintuzumab (CD33), gemtuzumab ozogamicin (CD33), alemtuzumab (CD52), galiximab (CD80), trastuzumab (kháng thể HER2), pertuzumab (HER2), trastuzumab-DM1 (HER2), ertumaxomab (HER2 và CD3), cetuximab (EGFR), panitumumab (EGFR), necitumumab (EGFR), nimotuzumab (EGFR), bevacizumab (VEGF), catumaxumab (EpCAM và CD3), abagovomab (CA125), farletuzumab (thụ thể folat), elotuzumab (CS1), denosumab (phối tử RANK), figitumumab (IGF1R), CP751,871 (IGF1R), mapatumumab (thụ thể TRAIL), metMAB (met), mitumomab (GD3 ganglioside), naptumomab estafenatox (5T4), hoặc siltuximab (IL6) hoặc các chất điều biến miễn dịch như các kháng thể phong bế CTLA-4 và/hoặc kháng thể kháng PD-1 và PD-L1 và/hoặc PD-L2, ví dụ, ipilimumab (CTLA4), MK-3475 (pembrolizumab, trước đây là lambrolizumab, kháng-PD-1), nivolumab (kháng -PD-1), BMS-936559 (kháng- PD-L1), MPDL320A, AMP-514 hoặc MEDI4736 (kháng-PD-L1), hoặc tremelimumab (trước đây là ticilimumab, CP-675,206, kháng-CTLA-4);

(xxi) Chất đối kháng thụ thể estrogen hoặc chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (selective estrogen receptor modulator: SERM) hoặc các chất ức chế sự tổng hợp estrogen, ví dụ, tamoxifen, fulvestrant, toremifene, droloxifene, faslodex, hoặc raloxifene;

(xxii) Chất ức chế aromataza và dược chất liên quan, như exemestane, anastrozole, letrazole, testolactone aminoglutethimide, mitotane hoặc vorozole;

(xxiii) Chất kháng androgen (nghĩa là chất đối kháng thụ thể androgen) và các chất liên quan, ví dụ, bicalutamide, nilutamide, flutamide, cyproterone, hoặc ketoconazole;

(xxiv) Hormon và các chất tương tự của nó như medroxyprogesterone, diethylstilbestrol (a.k.a. diethylstilboestrol) hoặc octreotide;

(xxv) Steroit, ví dụ, dromostanolone propionate, megestrol axetat, nandrolone (decanoate, phenpropionate), fluoxymestrone hoặc gossypol,

(xxvi) Cytocrom steroit P450, chất ức chế 17alpha-hydroxylaza-17,20-lyaza

(CYP17), ví dụ, abiraterone;

(xxvii) Chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin (GnRA) ví dụ, abarelix, goserelin axetat, histrelin axetat, leuprolide axetat, triptorelin, buserelin, hoặc deslorelin;

(xxviii) Glucocorticoit, ví dụ, prednisone, prednisolone, dexamethasone;

(xxix) Chất biệt hóa, như retinoid, rexinoid, vitamin D hoặc axit retinoic và chất phong bế sự chuyển hóa axit retinoic (retinoic acid metabolism blocking agent: RAMBA) ví dụ, accutane, alitretinoin, bexarotene, hoặc tretinoin;

(xxx) Chất ức chế farnesyltransferaza, ví dụ, tipifarnib;

(xxxi) Liệu pháp hướng đích cromatin như chất ức chế histon deaxetylaza (histone deaxetylase: HDAC), ví dụ, natri butyrat, axit suberoylanilit hydroxamit (suberoylanilide hydroxamide acid: SAHA), depsipeptit (FR 901228), dacinostat (NVP-LAQ824), R306465/ JNJ-16241199, JNJ-26481585, trichostatin A, vorinostat, chlamydocin, A-173, JNJ-MGCD-0103, PXD-101, hoặc apicidin;

(xxxii) Các dược chất hướng đích là con đường ubiquitin-proteasom bao gồm các chất ức chế proteasom, ví dụ, bortezomib, carfilzomib, CEP-18770, MLN-9708, hoặc ONX-0912; chất ức chế NEDD8; HDM2 chất đối kháng và deubiquitinaza (deubiquitinase-DUB);

(xxxiii) Các dược chất quang động, ví dụ, porfime natri hoặc temoporfin;

(xxxiv) Chất trị bệnh ung thư có nguồn gốc từ sinh vật biển như trabectidin;

(xxxv) Các dược chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ dùng cho liệu pháp phóng xạ miễn dịch, ví dụ, bằng chất đồng vị phát ra hạt beta (ví dụ,, Iot -131, Ytri -90) hoặc chất đồng vị phát ra hạt alpha (ví dụ, Bismut-213 hoặc Actini-225) ví dụ, ibritumomab hoặc Iot tositumomab hoặc alpha radi 223;

(xxxvi) Chất ức chế telomeraza, ví dụ, telomestatin;

(xxxvii) Chất ức chế cơ chất metaloproteinaza, ví dụ, batimastat, marimastat, prinostat hoặc metastat;

(xxxviii) Interferon tái tổ hợp (như interferon-γ và interferon α) và intơlơkin (ví dụ, intơlơkin 2), ví dụ, aldesleukin, denileukin diftitox, interferon alfa 2a, interferon alfa 2b, hoặc peginterferon alfa 2b;

(xxxix) Chất điều biến đáp ứng miễn dịch chọn lọc, ví dụ, thalidomide, hoặc lenalidomide;

(xl) Các vaxin điều trị như sipuleucel-T (Provenge) hoặc OncoVex;

(xli) Các chất hoạt hóa xytokin bao gồm Picibanil, Romurtide, Sizofiran, Virulizin, hoặc Thymosin;

(xlii) Arsen trioxit;

(xliii) Các chất ức chế thụ thể liên kết protein G (G-protein coupled receptor: GPCR) ví dụ, atrasentan ;

(xliv) Các enzym như L-asparaginaza, pegaspargaza, rasburicaza, hoặc pegademaza;

(xlv) Các chất ức chế sự sửa chữa ADN như chất ức chế PARP, ví dụ, olaparib, velaparib, iniparib, INO-1001, AG-014699, hoặc ONO-2231;

(xlvi) Các chất chủ vận của thụ thể chết (ví dụ, thụ thể phối tử gây chết tế bào theo chương trình liên quan đến TNF (TNF-related apoptosis inducing ligand: TRAIL)), như mapatumumab (trước đây là HGS-ETR1), conatumumab (trước đây là AMG 655), PRO95780, lexatumumab, dulanermin, CS-1008, apomab hoặc các phối tử TRAIL tái tổ hợp như phối tử TRAIL/Apo2 của người tái tổ hợp;

(xlvii) Các liệu pháp miễn dịch như chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch; vaxin điều trị và liệu pháp tế bào CAR-T;

(xlviii) Chất điều hòa sự chết của tế bào (sự chết tế bào theo chương trình) bao gồm các chất đối kháng Bcl-2 (u lymphô tế bào B 2) như venetoclax (ABT-199 hoặc GDC-0199), ABT-737, ABT-263, TW-37, sabutoclax, obatoclax, và các chất đối kháng MIM1 và IAP bao gồm LCL-161 (Novartis), Debio-1143 (Debiopharma/Ascenta), AZD5582, Birinapant / TL-32711 (TetraLogic), CUDC-427 / GDC-0917 / RG-7459 (Genentech), JP1201 (Joyant), T-3256336 (Takeda), GDC-0152 (Genentech) hoặc HGS-1029 / AEG-40826 (HGS/ Aegera);

(xlix) Các chất phòng bệnh (chất phụ trợ); nghĩa là các chất làm giảm hoặc giảm bớt một số tác dụng phụ liên quan đến các chất trị liệu hóa học, ví dụ,

- chất chống nôn,
- chất ngăn ngừa hoặc làm giảm khoảng thời gian của liệu pháp hóa trị-liên

quan đến sự giảm bạch cầu trung tính và ngăn ngừa các biến chứng do sự giảm nồng độ tiểu cầu, hồng cầu hoặc bạch cầu, ví dụ, intơlơkin-11 (ví dụ, oprelvekin), erythropoietin (EPO) và các chất tương tự của chúng (ví dụ, darbepoetin alfa), các chất tương tự yếu tố kích thích tạo cụm như yếu tố kích thích tạo cụm- bạch cầu hạt-đại thực bào (granulocyte macrophage-colony stimulating factor: GM-CSF) (ví dụ, sargramostim), và yếu tố kích thích tạo cụm-bạch cầu hạt (granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF) và các chất tương tự của nó (ví dụ, filgrastim, pegfilgrastim),

- Chất có tác dụng ức chế sự tiêu xương như denosumab hoặc bisphosphonates ví dụ, zoledronate, axit zoledronic, pamidronate và ibandronate,
- Chất có tác dụng ức chế các đáp ứng viêm như dexamethasone, prednisone, và prednisolone,
- Chất được dùng để làm giảm nồng độ hormon sinh trưởng và IGF-I (và các hormon) trong máu của các bệnh nhân mắc bệnh to cực hoặc các khối u sản sinh hormon hiếm gặp khác, như các dạng tổng hợp của hormon somatostatin ví dụ, octreotit axetat,
- Chất giải độc cho dược chất để làm giảm nồng độ axit folic như leucovorin, hoặc axit folinic,
- chất giảm đau, ví dụ, các hợp chất opiat như morphin, diamorphin và fentanyl,
- các dược chất kháng viêm không steroit (non-steroidal anti-inflammatory drug: NSAID) như chất ức chế COX-2, ví dụ, celecoxib, etoricoxib và lumiracoxib,
- các chất dùng cho viêm niêm mạc, ví dụ, palifermin,
- các chất để điều trị tác dụng phụ bao gồm chán ăn, chứng suy mòn, phù hoặc các giai đoạn huyết khối tắc mạch, như megestrol axetat.

Mỗi hợp chất trong số các hợp chất có mặt trong hỗn hợp theo sáng chế có thể được sử dụng với chế độ liều thay đổi riêng biệt và qua các đường sử dụng khác nhau. Do đó, liều lượng của mỗi chất trong số hai hoặc nhiều chất có thể khác nhau: mỗi chất có thể được sử dụng đồng thời hoặc ở các thời điểm khác nhau. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết các chế độ sử dụng và liệu pháp kết hợp để sử dụng dựa vào kiến thức chung phổ biến của người đó. Ví dụ, hợp chất theo sáng

chế có thể sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất khác, các chất này được sử dụng theo phác đồ kết hợp hiện tại của chúng. Ví dụ về các phác đồ kết hợp chuẩn được đưa ra dưới đây.

Có lợi nếu hợp chất taxan được sử dụng với liều dùng nằm trong khoảng từ 50 đến 400mg tính theo mét vuông (mg/m^2) của diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, từ 75 đến 250mg/m^2, cụ thể, liều dùng của paclitaxel nằm trong khoảng từ 175 đến 250mg/m^2 và liều dùng của docetaxel nằm trong khoảng từ 75 đến 150mg/m^2 trong một đợt điều trị.

Có lợi nếu hợp chất camptothecin được sử dụng với liều dùng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 400mg tính theo mét vuông (mg/m^2) của diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, từ 1 đến 300mg/m^2, cụ thể, liều dùng của irinotecan nằm trong khoảng từ 100 đến 350mg/m^2 và liều dùng của topotecan nằm trong khoảng từ 1 đến 2mg/m^2 trong một đợt điều trị.

Có lợi, nếu dẫn xuất kháng khối u được sử dụng với liều dùng nằm trong khoảng từ 30 đến 300mg tính theo mét vuông (mg/m^2) của diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, từ 50 đến 250mg/m^2, cụ thể, liều dùng của etoposide nằm trong khoảng từ 35 đến 100mg/m^2 và liều dùng của teniposide nằm trong khoảng từ 50 đến 250mg/m^2 trong một đợt điều trị.

Có lợi nếu chất vinca alkaloit kháng khối u được sử dụng với liều dùng nằm trong khoảng từ 2 đến 30mg tính theo mét vuông (mg/m^2) của diện tích bề mặt cơ thể, cụ thể, liều dùng của vinblastine nằm trong khoảng từ 3 đến 12mg/m^2, liều dùng của vincristine nằm trong khoảng từ 1 đến 2mg/m^2, và liều dùng của vinorelbine nằm trong khoảng từ 10 đến 30mg/m^2 trong một đợt điều trị.

Có lợi nếu dẫn xuất nucleosit kháng khối u được sử dụng với liều dùng nằm trong khoảng từ 200 đến 2500mg tính theo mét vuông (mg/m^2) của diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, nằm trong khoảng từ 700 đến 1500mg/m^2, cụ thể, liều dùng của 5-FU nằm trong khoảng từ 200 đến 500mg/m^2, liều dùng của gemcitabine nằm trong khoảng từ 800 đến 1200mg/m^2 và liều dùng của capecitabine nằm trong khoảng từ 1000 đến 2500mg/m^2 trong một đợt điều trị.

Có lợi nếu chất alkyl hóa như hơi cay nitơ hoặc nitrosourea được sử dụng với liều dùng nằm trong khoảng từ 100 đến 500mg tính theo mét vuông (mg/m^2) của diện

tích bề mặt cơ thể, ví dụ, từ 120 đến 200mg/m^2, cụ thể, liều dùng của xyclophosphamit nằm trong khoảng từ 100 đến 500mg/m^2, liều dùng của clorambuxil nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,2mg/kg, liều dùng của carmustin nằm trong khoảng từ 150 đến 200mg/m^2, và liều dùng của lomustin nằm trong khoảng từ 100 đến 150mg/m^2 trong một đợt điều trị.

Có lợi nếu dẫn xuất antraxyclin kháng khối u được sử dụng với liều dùng nằm trong khoảng từ 10 đến 75mg tính theo mét vuông (mg/m^2) của diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, từ 15 đến 60mg/m^2, cụ thể, liều dùng của doxorubicin nằm trong khoảng từ 40 đến 75mg/m^2, liều dùng của daunorubicin nằm trong khoảng từ 25 đến 45mg/m^2, và liều dùng của idarubicin nằm trong khoảng từ 10 đến 15mg/m^2 trong một đợt điều trị.

Có lợi nếu chất kháng estrogen được sử dụng với liều dùng nằm trong khoảng từ 1 đến 100mg hàng ngày, tùy theo chất cụ thể và tình trạng bệnh cần điều trị. Có lợi nếu tamoxifen được sử dụng qua đường miệng với liều dùng nằm trong khoảng từ 5 đến 50mg, cụ thể là nằm trong khoảng từ 10 đến 20mg hai lần mỗi ngày, tiếp tục liệu pháp này trong thời gian đủ để đạt được và duy trì hiệu quả điều trị. Có lợi nếu toremifene được sử dụng qua đường miệng với liều dùng khoảng 60mg một lần mỗi ngày, tiếp tục liệu pháp này trong thời gian đủ để đạt được và duy trì hiệu quả điều trị. Có lợi nếu anastrozol được sử dụng qua đường miệng với liều dùng khoảng 1mg một lần mỗi ngày. Có lợi nếu droloxifen được sử dụng qua đường miệng với liều dùng nằm trong khoảng từ 20 đến 100mg một lần mỗi ngày. Có lợi nếu raloxifene được sử dụng qua đường miệng với liều dùng khoảng 60mg một lần mỗi ngày. Có lợi nếu exemestane được sử dụng qua đường miệng với liều dùng khoảng 25mg một lần mỗi ngày.

Có lợi nếu các kháng thể được sử dụng với liều dùng nằm trong khoảng từ 1 đến 5mg tính theo mét vuông (mg/m^2) của diện tích bề mặt cơ thể, hoặc như đã biết trong lĩnh vực, nếu sử dụng theo cách khác. Có lợi nếu trastuzumab được sử dụng với liều dùng nằm trong khoảng từ 1 đến 5mg tính theo mét vuông (mg/m^2) của diện tích bề mặt cơ thể, cụ thể là từ 2 đến 4mg/m^2 trong một đợt điều trị.

Khi hợp chất có công thức (I) được sử dụng trong liệu pháp kết hợp với một, hai, ba, bốn chất điều trị khác hoặc nhiều hơn (thường là một hoặc hai, phổ biến hơn

là một), hợp chất này có thể được sử dụng theo cách đồng thời hoặc lần lượt. Trong trường hợp sử dụng lần lượt, hai hoặc nhiều hợp chất sẽ được sử dụng trong một khoảng thời gian và với lượng và cách sao cho đủ để đảm bảo đạt được tác dụng có lợi và tác dụng hiệp đồng. Khi được sử dụng lần lượt, chúng có thể được sử dụng cách nhau một khoảng thời gian ngắn (ví dụ, trong khoảng thời gian từ 5 đến 10 phút) hoặc trong khoảng thời gian dài hơn (ví dụ, cách nhau 1, 2, 3, 4 giờ hoặc nhiều hơn, hoặc thậm chí cách nhau nhiều hơn nữa, nếu cần), chế độ dùng liều chính xác sẽ tương ứng với các đặc tính của (các) chất điều trị. Các liều dùng này có thể được sử dụng, ví dụ, một lần, hai lần hoặc nhiều lần hơn trong một đợt điều trị, đợt điều trị này có thể được lặp lại, ví dụ, mỗi 7, 14, 21 hoặc 28 ngày.

Cần hiểu rằng phương pháp cụ thể và thứ tự sử dụng và lượng liều dùng và chế độ dùng liều tương ứng của mỗi thành phần trong hỗn hợp sẽ phụ thuộc vào chất điều trị cụ thể còn lại và hợp chất theo sáng chế được sử dụng, đường sử dụng của chúng, khối u cụ thể cần được điều trị và vật chủ cụ thể cần được điều trị. Phương pháp và thứ tự sử dụng tối ưu và lượng liều dùng và chế độ dùng liều có thể được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này xác định dễ dàng bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường và xem xét thông tin được đưa ra ở đây.

Tỷ lệ trọng lượng của hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất trị bệnh ung thư khác khi được sử dụng dưới dạng hỗn hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Tỷ lệ nêu trên và liều dùng chính xác và tần xuất sử dụng phụ thuộc vào hợp chất cụ thể của sáng chế và (các) chất trị bệnh ung thư khác được sử dụng, tình trạng bệnh cụ thể được điều trị, mức độ nặng của bệnh cần điều trị, độ tuổi, trọng lượng, giới tính, chế độ ăn, thời gian sử dụng và tình trạng thể chất chung của bệnh nhân cụ thể, chế độ sử dụng cũng như thuốc khác mà đối tượng có thể sử dụng, như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết rõ. Ngoài ra, rõ ràng là lượng hữu hiệu dùng hàng ngày có thể được giảm đi hoặc tăng lên tùy theo mức độ đáp ứng của đối tượng được điều trị và/hoặc tùy theo sự đánh giá của bác sĩ kê đơn các hợp chất theo sáng chế này. Tỷ lệ trọng lượng cụ thể của hợp chất có công thức (I) và chất trị bệnh ung thư khác có thể nằm trong khoảng từ 1/10 đến 10/1, cụ thể hơn là từ 1/5 đến 5/1, cụ thể hơn nữa là từ 1/3 đến 3/1.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với các phương

pháp điều trị không sử dụng chất hóa trị liệu như liệu pháp xạ trị, liệu pháp quang động, liệu pháp gen; phẫu thuật và chế độ ăn được kiểm soát. Liệu pháp xạ trị có thể dùng cho mục đích điều trị tân gốc, thuyên giảm bệnh, bổ trợ, tiền bổ trợ hoặc dự phòng.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể có ứng dụng điều trị trong việc gây mẫn cảm các tế bào khối u đối với liệu pháp xạ trị và liệu pháp hóa trị. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm "chất cảm thụ phóng xạ" và/hoặc "chất cảm thụ hóa chất" hoặc có thể được sử dụng kết hợp với "chất cảm thụ phóng xạ" và/hoặc "chất cảm thụ hóa chất" khác. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế dùng làm chất cảm thụ hóa chất.

Thuật ngữ "chất cảm thụ phóng xạ" được định nghĩa là phân tử được sử dụng cho các bệnh nhân với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị để làm gia tăng độ mẫn cảm của các tế bào với sự chiếu xạ ion hóa và/hoặc thúc đẩy việc điều trị bệnh có thể điều trị bằng cách chiếu xạ ion hóa.

Thuật ngữ "chất cảm thụ hóa chất" được định nghĩa là phân tử được sử dụng cho bệnh nhân với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị để làm gia tăng độ mẫn cảm của các tế bào với liệu pháp hóa trị và/hoặc thúc đẩy việc điều trị bệnh bằng phương pháp hóa trị liệu.

Nhiều phương pháp điều trị bệnh ung thư hiện nay sử dụng các chất cảm thụ phóng xạ kết hợp với việc chiếu tia x. Ví dụ về các chất cảm thụ phóng xạ được hoạt hóa bằng tia x bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất sau: metronidazol, misonidazol, desmetylmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomyxin C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamit, 5-bromdeoxyuridin (BUdR), 5-iododeoxyuridin (IUdR), bromdeoxyxytidin, flodeoxyuridin (FudR), hydroxyure, xisplatin, và các chất tương tự và dẫn xuất có tác dụng điều trị của chúng.

Liệu pháp điều trị quang động (photodynamic therapy: PDT) của các bệnh ung thư sử dụng ánh sáng nhìn thấy làm chất hoạt hóa chiếu xạ của tác nhân gây mẫn cảm. Ví dụ về các chất cảm thụ phóng xạ quang động bao gồm các chất sau, nhưng không chỉ giới hạn ở: dẫn xuất hematoporphyrin, photofrin, dẫn xuất benzoporphyrin, thiếc etioporphyrin, pheoborbit-a, bacterioclophyl-a, naphtaloxyanin, phtaloxyanin, kẽm phtaloxyanin, và các chất tương tự và dẫn xuất có tác dụng điều trị của chúng.

Các chất cảm thụ phóng xạ có thể được sử dụng kết hợp với lượng có tác dụng điều trị của một hoặc nhiều hợp chất khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các hợp chất thúc đẩy sự kết hợp chất cảm thụ phóng xạ vào các tế bào đích; các hợp chất kiểm soát dòng chất điều trị, chất dinh dưỡng, và/hoặc oxy đến các tế bào đích; các chất hóa trị liệu tác dụng lên khối u có hoặc không có sự chiếu xạ bổ sung; hoặc các hợp chất có tác dụng điều trị khác để điều trị bệnh ung thư hoặc các bệnh khác.

Các chất cảm thụ hóa chất có thể được sử dụng kết hợp với lượng có tác dụng điều trị của một hoặc nhiều hợp chất khác, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở: các hợp chất thúc đẩy sự kết hợp chất cảm thụ hóa chất vào các tế bào đích; các hợp chất kiểm soát dòng chất điều trị, chất dinh dưỡng, và/hoặc oxy đến các tế bào đích; các chất hóa trị liệu tác dụng lên khối u hoặc hoặc các hợp chất có tác dụng điều trị khác để điều trị bệnh ung thư hoặc bệnh khác. Các chất kháng chủ vận canxi, ví dụ, verapamil, được phát hiện là kết hợp hữu ích với các chất chống ung thư để thiết lập tính cảm thụ hóa trong các tế bào khối u kháng chất hóa trị liệu đã được chấp nhận và làm gia tăng hiệu quả của các hợp chất này trong bệnh ác tính mẫn cảm với dược chất

Để sử dụng trong liệu pháp kết hợp với chất hóa trị liệu khác, hợp chất có công thức (I) và một, hai, ba, bốn chất điều trị khác hoặc nhiều hơn có thể, ví dụ, được bào chế cùng nhau trong một dạng liều dùng chứa hai, ba, bốn chất điều trị hoặc nhiều hơn nghĩa là trong dược phẩm dạng đơn vị chứa tất cả các thành phần. Theo phương án khác, các chất điều trị riêng biệt có thể được bào chế riêng và trình bày cùng nhau ở dạng kit, tùy ý với các hướng dẫn sử dụng của chúng.

Theo một phương án, dược phẩm chứa hợp chất có công thức I cùng với chất mang dược dụng và tùy ý một hoặc nhiều chất điều trị.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hỗn hợp theo sáng chế để sản xuất dược phẩm dùng để ức chế sự phát triển của các tế bào khối u.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến sản phẩm chứa hợp chất có công thức I và một hoặc nhiều chất trị bệnh ung thư, dưới dạng sản phẩm được kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong việc điều trị cho các bệnh nhân mắc ung thư.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được minh họa qua các phương án cụ thể được mô tả trong các ví dụ sau đây nhưng phạm vi của sáng chế không bị giới hạn bởi các phương án này. Các hợp chất được gọi tên bằng cách sử dụng chương trình phần mềm gọi tên tự động như AutoNom (MDL) hoặc cấu trúc ChemAxon để gọi tên hoặc được gọi theo tên gọi của nhà cung cấp hóa chất. Trong các ví dụ, các chữ viết tắt sau đây được sử dụng:

AcOH	axit axetic
Boc	*tert*-butyloxycacbonyl
Boc-Abu-OH	axit (S)-2-(Boc-amino)butyric
BuLi	butyllithi
CDI	1,1-cacbonyldiimidazol
DAST	Dietylamino lưu huỳnh triflorua
DCM	diclometan
DCMA	Dixyclohexyylmetylamin
DIPEA	*N*-etyl-*N*-(1-metyletyl)- 2-propylamin
DMC	dimetyl cacbonat
DMF	*N,N*-dimetylformamit
DMSO	dimetyl sulfoxit
EDC	1-etyl-3-(3'-dimetylaminopropyl)-carbodiimit hydroclorua
Et_3N	trietylamin
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
Et_2O	ete dietyl
HATU	2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium hexaflophosphat)
HBTU	*O*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametyl-uronium-hexaflo-phosphat
HCl	axit clohydric
HOAc	axit axetic
HOAt	1-hydroxyazabenzotriazol
HOBt	1-hydroxybenzotriazol

HPLC	sắc ký lỏng ở áp suất cao
IPA	rượu isopropyl
KHMDS	kali hexametyldisilazit
LiHMDS	lithi bis(trimetylsilyl)amit
MeCN	axetonitril
MeOH	metanol
mins.	phút
MS	phương pháp phổ khối lượng
MW	vi sóng
$NaBH(OAc)_3$	natri triaxetoxybo hydrua
NaOtBu	kali *tert*-butoxit
NMP	*N*-metyl-2-pyrolidinon
NMR	phổ cộng hưởng từ hạt nhân
$Pd_2(dba)_3$	*tris*(dibenzylidenaxeton)dipaladi (o)
$Pd(OAc)_2$	paladi (2) axetat
$Pd(PPh_3)_4$	tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0)
petrol	phân đoạn ete dầu mỏ có khoảng nhiệt độ sô từ 40 đến 60°C
PyBrop	brom-tris-pyrolidino-phosphoni hexaflophosphat
RT	nhiệt độ trong phòng
SiO_2	silic oxit
TBTU	*N,N,N',N'*-tetrametyl-O-(benzotriazol-1-yl)uronium tetrafloborat
TEA	trietylamin
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
UV	tia tử ngoại

Sắc ký cột

Việc tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột có thể đạt được, ví dụ, bằng cách sử dụng hệ tinh chế nhanh tự động Biotage kèm theo việc theo dõi tia UV ở bước sóng 298nm và thu nhận ở bước sóng 254nm. Hộp silic oxit đã nạp sẵn dùng cho hệ sắc ký tự động Biotage được sử dụng trong hầu hết các trường hợp. Như

đã nêu, việc tinh chế một số hợp chất được thực hiện bằng cách sử dụng các cột silic oxit pha ngược Biotage C18, các cột này có silic oxit đã được chức hóa (gắn mũ) bằng octadexyl hoặc hộp Biotage KP-NH được sử dụng để tách các hợp chất có tính phân cực cao, sử dụng silic oxit được liên kết với amin bậc một.

Nếu cần, phương pháp HPLC nửa điều chế có thể được tiến hành, ví dụ, bằng cách sử dụng một trong số các thiết bị sau: (i) hệ HPLC Varian Prostar Modular có hệ thống bơm nhị phân, thiết bị phát hiện tia UV và thiết bị thu nhận phân đoạn và được kiểm soát bằng chương trình phần mềm Varian Star. (ii) Hệ HPLC Agilent 1200 có bơm nhị phân, thiết bị lấy mẫu tự động, thiết bị thu nhận phân đoạn và thiết bị phát hiện mảng điốt và được kiểm soát bằng chương trình phần mềm Agilent ChemStation.

Mô tả hệ LC-MS phân tích

Trong các ví dụ sau, nhiều hợp chất điều chế được được xác định tính chất bằng phương pháp phổ khối lượng bằng cách sử dụng các hệ thống và điều kiện vận hành thích hợp được nêu dưới đây. Khi các nguyên tử có các chất đồng vị khác nhau có mặt và một khối lượng được nêu, khối lượng được nêu của hợp chất này là khối lượng của một đồng vị (nghĩa là ^{35}Cl; ^{79}Br, v.v.). Một vài hệ thống có thể được sử dụng, như được mô tả dưới đây, và các hệ thống này có thể được trang bị, và có thể được thiết kế để vận hành trong các điều kiện vận hành gần như giống nhau. Các điều kiện có thể vận hành cũng được mô tả dưới đây.

Hệ LC-MS Agilent 1200SL-6140 - RAPID:

Hệ HPLC: Agilent 1200 loại SL

Thiết bị phát hiện phổ khối lượng: mạch bốn cực đơn Agilent 6140

Thiết bị phát hiện thứ hai: Agilent 1200 MWD SL

Các điều kiện rửa giải MS Agilent:

Điện áp trong mao quản: 3000V đối với cực dương ES (2700V đối với cực âm ES)

Thiết bị phân mảnh/Hệ số: 190 đối với cực dương ES (160 đối với cực âm ES)

Hệ số: 1

Làm khô dòng khí: 12,0 lít/phút

Nhiệt độ chất khí: 345°C

Áp suất máy khí dung: 60 psig (413,7 kPa)

Khoảng quét: 125-800 amu

Chế độ ion hóa: Chuyển chế độ phun điện tử cực dương-cực âm

Hệ LC-MS Shimadzu Nexera

Hệ HPLC: Thiết bị lấy mẫu tự động Shimadzu SIL-30AC/ 2x bơm Shimadzu LC-30AD

Thiết bị phát hiện phổ khối lượng: mạch bốn cực đơn MS Shimadzu LCMS-2020

Thiết bị phát hiện thứ hai: thiết bị phát hiện mảng điốt Shimadzu SPD-M20A

Các điều kiện rửa giải MS Shimadzu:

Điện áp DC Qarray: 20V đối với cực dương ES (-20V đối với cực âm ES)

Làm khô dòng chất khí: 20,0 lít/phút

Nhiệt độ DL: 300 °C

Nhiệt độ khối gia nhiệt: 350 °C

Khí dung dòng khí: 1,5 lít/phút

Khoảng quét: 100-750 amu

Chế độ ion hóa: Chuyển chế độ phun điện tử dương-âm

Hệ LC-MS tinh chế định hướng khối lượng

Phương pháp LC-MS điều chế là phương pháp chuẩn và hữu hiệu được dùng để tinh chế các phân tử hữu cơ nhỏ như các hợp chất được mô tả ở đây. Các phương pháp để sắc ký lỏng (liquid chromatography: LC) và phương pháp phổ khối lượng (MS) có thể được thay đổi để tạo ra hiệu quả tách các chất thô tốt hơn và hiệu quả phát hiện các mẫu bằng phương pháp MS được cải thiện. Việc tối ưu hóa phương pháp LC gradien điều chế sẽ liên quan đến việc thay đổi cột, dung môi rửa giải dễ bay hơi và các chất cải biến, và gradien. Các phương pháp tối ưu hóa phương pháp LC-MS điều chế là đã được biết rõ trong lĩnh vực này và sau đó sử dụng chúng để tinh chế các hợp chất. Các phương pháp này được mô tả trong tài liệu: Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64 và Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/Spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb*

Chem.; 2003; 5(3); 322-9.

Một số hệ thống để tinh chế hợp chất bằng phương pháp LC-MS điều chế được mô tả dưới đây mặc dù người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các hệ thống và phương pháp khác với các hệ thống và phương pháp được mô tả này cũng có thể được sử dụng. Cụ thể, các phương pháp trên cơ sở LC điều chế pha thông thường có thể được sử dụng thay cho các phương pháp pha ngược được mô tả ở đây. Phần lớn các hệ LC-MS điều chế sử dụng phương pháp LC pha ngược và các chất làm thay đổi tính axit dễ bay hơi, do phương pháp này rất hữu hiệu để tinh chế các phân tử nhỏ và do các dung môi rửa giải có tính tương hợp với phương pháp phổ khối lượng phun điện tử ion dương. Việc sử dụng các dung dịch sắc khí khác, ví dụ, LC pha thông thường, pha động được đệm theo cách khác, các chất làm thay đổi tính bazơ như được nêu trong các phương pháp phân tích đã mô tả trên đây có thể được sử dụng theo cách khác để tinh chế các hợp chất.

Mô tả hệ LC-MS điều chế:

<u>Hệ Waters Fractionlynx:</u>

- Phần cứng:

Thiết bị lấy mẫu tự động hai vòng 2767/thiết bị thu nhận phân đoạn

Bơm điều chế 2525

CFO (thiết bị điều chỉnh độ lỏng trong cột) để chọn cột

RMA (thiết bị kiểm soát chất phản ứng Waters) dưới dạng bơm bổ sung

Phổ kế khối lượng Waters ZQ

Thiết bị phát hiện mảng điốt quang Waters 2996

Phổ kế khối lượng Waters ZQ

- Phần mềm:

Masslynx 4,1

- Các điều kiện rửa giải MS Waters:

Điện áp trong mao quản:	3,5 kV (3,2 kV đối với cực âm ES)
Điện áp nón:	25 V
Nhiệt độ nguồn:	120 °C
Bộ khuếch đại:	500 V
Khoảng quét:	125-800 amu

Chế độ ion hóa:	Phun điện tử dương hoặc
	Phun điện tử âm

Hệ LC-MS điều chế Agilent 1100:

- Phần cứng:

Thiết bị lấy mẫu tự động: 1100 loại "prepALS"

Bơm: 1100 loại "PrepPump" dùng cho gradien dòng điều chế và 1100 loại "QuatPump" dùng để bơm chất cải biến trong dòng điều chế

Thiết bị phát hiện tia UV: 1100 loại "MWD" thiết bị phát hiện đa bước sóng

Thiết bị phát hiện MS: 1100 loại "LC-MSD VL"

Thiết bị thu nhận phân đoạn: 2 x "FC điều chế"

Bơm bổ sung: "Waters RMA"

Thiết bị tách mẫu chủ động Agilent

- Phần mềm:

Chemstation: Chem32

- Các điều kiện rửa giải MS Agilent:

Điện áp trong mao quản:	4000 V (3500V đối với cực âm ES)
Thiết bị phân mảnh/tỷ lệ:	150/1
Làm khô dòng chất khí:	13,0 lít/phút
Nhiệt độ chất khí:	350°C
Áp suất máy khí dung:	50 psig (345kPa)
Khoảng quét:	125-800 amu
Chế độ ion hóa:	Phun điện tử dương hoặc
	Phun điện tử âm

Cột: Loại cột có bán trên thị trường – cả loại đối xứng và không đối xứng – đều có thể được sử dụng sao cho khi kết hợp với sự thay đổi trong pha động, chất cải biến hữu cơ và độ pH, chúng có thể được vận hành ở mức lớn nhất bao gồm cả về khoảng rộng tính chọn lọc. Tất cả các cột được sử dụng theo các điều hiện vận hành được khuyến cáo của nhà sản xuất. Thông thường, các cột được định cỡ hạt 5 micron được sử dụng, nếu có thể. Ví dụ, các cột của công ty Waters (bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở XBridge Prep Phenyl 5µ OBD 100x19mm, XBridge Prep C18 5µ OBD 100x19mm,

Waters Atlantis Prep T3 OBD 5µ 100x19mm và SunFire Prep C18 OBD 5µ 100x19mm), Phenomenex (bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở Synergy MAX-RP và LUX™ Xenluloza-2), Astec (cột Chirobiotic™ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở V, V2 và T2) và Diacel® (bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở Chiralpak® AD-H) có thể sử dụng để sàng lọc.

Dung môi rửa giải: Dung môi rửa giải là pha động được chọn kết hợp với các giới hạn pha tính được khuyến cáo bởi nhà sản xuất cột để tối ưu hóa tính năng tách của cột.

Phương pháp: Theo vi lượng phân tích, phương pháp sắc ký điều chế thích hợp nhất được chọn. Phương pháp thông thường điển hình được thực hiện để tiến hành LC-MS phân tích bằng cách sử dụng loại sắc ký (độ pH thấp hoặc cao) thích hợp nhất với cấu trúc của hợp chất. Khi vi lượng phân tích cho thấy kết quả sắc ký tốt, phương pháp điều chế thích hợp của loại tương tự được chọn.

Dung môi: Tất cả các hợp chất thường được hòa tan trong MeOH 100% hoặc DMSO 100% hoặc metanol:nước theo tỷ lệ 90:10 + axit formic 0,2% .

Sắc ký lỏng siêu tới hạn (Supercritcal Fluid Chromatography: SFC)

Trong một số trường hợp, các hợp chất cuối được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (SFC) bằng cách sử dụng hệ SFC điều chế Waters Thar Prep100 (cột CO2 P200, bơm điều chỉnh 2545, thiết bị phát hiện UV/VIS 2998, thiết bị chất lỏng 2767 có môđun bơm theo ngăn). Thiết bị xử lý chất lỏng Waters 2767 có cả hai tác dụng làm thiết bị lấy mẫu tự động và thiết bị thu nhận phân đoạn.

Các cột được sử dụng để tinh chế điều chế các hợp chất là Diacel Chiralpak IA/IB/IC, YMC Amylose/Cellulose C hoặc Phenomenex Lux Cellulose-4 ở 5um 20 – 21,2 x 250 mm trừ khi được chỉ rõ theo cách khác.

Các phương pháp rửa giải bằng dung môi có thành phần không đổi thích hợp được chọn dựa trên các hệ dung môi metanol, etanol hoặc isopropanol trong điều kiện không được cải biến hoặc điều kiện bazơ. Phương pháp chuẩn được sử dụng thường là 5-55% chất cải biến/CO2, 100ml/phút, áp lực ngược 120 ba, nhiệt độ cột 40°C.

Tất cả các hợp chất được sàng lọc phân tích trước bước tinh chế. Mỗi mẫu được thực hiện trong cả điều kiện không được cải biến và điều kiện bazơ (thể tích bơm mẫu 5,0ul, gradien 5/95 trong 5 phút) qua etanol, metanol và isopropanol. Nếu cần, việc sàng lọc lần thứ hai qua các các dung môi mở rộng như axetonitril, etyl

axetat và THF cũng có thể được tính đến. Sau đó, việc quyết định sử dụng độ pH và điều kiện rửa giải bằng dung môi có thành phần không đổi thế nào được thực hiện bởi nhà phân tích tùy theo sản phẩm mong muốn rửa giải và mức độ tách cần đạt được.

Chất cải biến được sử dụng trong điều kiện bazơ là dietyl amin (0,1% theo thể tích). Đôi khi axit formic (0,1% theo thể tích) có thể được sử dụng làm chất cải biến axit.

Việc tinh chế được kiểm soát bằng chương trình phần mềm Waters Fractionlynx bằng cách theo dõi ở bước sóng 210-400nm và thiết lập giá trị thu nhận ngưỡng ở bước sóng 260nm, trừ khi được chỉ rõ theo cách khác. Các phân đoạn thu được được phân tích bằng phương pháp SFC (Hệ SFC Waters/Thar với Waters SQD). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được cô bằng phương pháp ly tâm trong chân không.

Từ thông tin đã cung cấp, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể tinh chế các hợp chất được mô tả ở đây bằng phương pháp LC-MS điều chế.

Các phương pháp tổng hợp

Theo các phương pháp giống với và/hoặc tương tự với các phương pháp chung dưới đây, các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế.

Các quy trình tổng hợp sau đây được đưa ra để minh họa các phương pháp được sử dụng; đối với việc điều chế hoặc bước cho trước, tiền chất được sử dụng có thể không nhất thiết thu được từ mẻ riêng biệt được tổng hợp theo bước trong phần mô tả được thể hiện.

Khi một hợp chất được mô tả dưới dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang/epime, cấu hình của tâm lập thể không được chỉ rõ và được thể hiện bằng các đường thẳng.

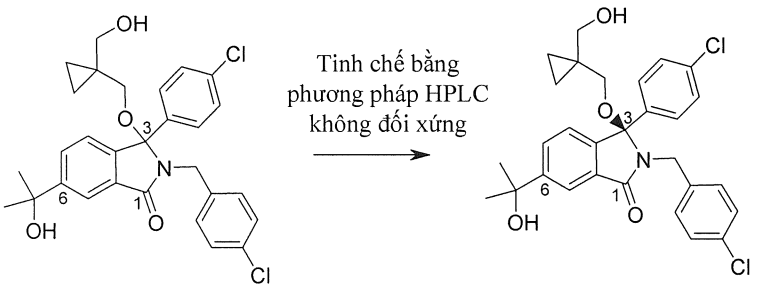
Như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, các hợp chất được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp như được thể hiện có thể tồn tại ở dạng solvat, ví dụ, hydrat, và/hoặc chứa dung môi dư hoặc lượng nhỏ các tạp chất. Các hợp chất được phân lập dưới dạng muối, có thể có hệ số tỷ lượng là số nguyên nghĩa là muối đơn hoặc muối kép, hoặc có phép tính hệ số tỷ lượng trung gian.

Một số hợp chất dưới đây được phân lập dưới dạng muối, ví dụ, tùy theo axit được sử dụng trong phương pháp tinh chế. Một số hợp chất được phân lập dưới dạng

bazơ tự do.

Các hợp chất chứa tâm lập thể đơn (cấu hình *R*) ở vị trí 3 thường được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn bằng cách sử dụng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng (như được mô tả trong các phương pháp chung); ở (hoặc về phía) giai đoạn cuối của trình tự tổng hợp. Trong các trường hợp này, hóa học lập thể ở vị trí 3 được ký hiệu theo IUPAC, bằng cách sử dụng đường 'nét đứt' hoặc hình nêm 'đặc'. Trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, đường thẳng ở tâm lập thể thể hiện hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của cả hai chất đồng phân.

Ví dụ, hợp chất (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on được thể hiện trên Fig.A.



Sản phẩm phản ứng raxemic Ví dụ (chất đồng phân đối ảnh có cấu hình R)

Fig.A: Ví dụ thể hiện việc tinh chế chất đồng phân 3*R* bằng phương pháp HPLC không đối xứng

Hợp chất chứa tâm lập thể thứ hai (ví dụ, liền kề với vị trí 6) thường được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn bằng phương pháp HPLC điều chế đối xứng và/hoặc không đối xứng. Trong các trường hợp này, hóa học lập thể ở vị trí 3 được ký hiệu theo cách thông thường, bằng cách sử dụng đường 'nét đứt' hoặc hình nêm 'đặc'. *Dấu hoa thị (* *) ở tâm lập thể thứ hai thể hiện một (hoặc cả hai) chất đồng phân không đối quang liên quan đến vị trí này được phân lập riêng biệt. Ví dụ, 2 chất đồng phân của hợp chất (3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl) metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on được tách ra bằng phương pháp HPLC điều chế đối xứng và/hoặc không đối xứng để thu được hai hợp chất làm ví dụ riêng biệt (Fig.B).

Ghi chú: Tùy theo kiểu thế cụ thể, hệ thống đánh số trong một số chất tương tự

có thể khác nhau, theo quy ước chính thức của danh pháp.

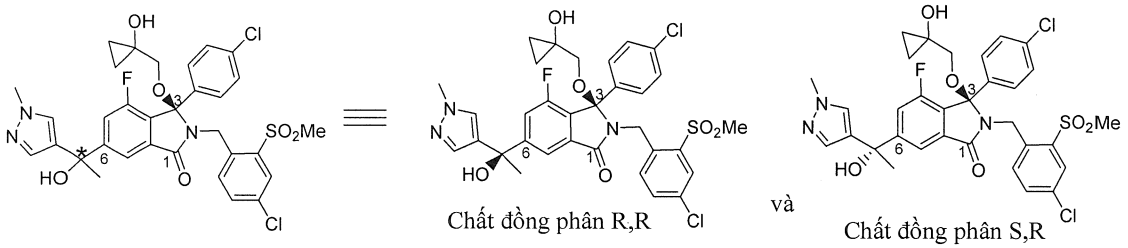


Fig.B: Dấu hoa thị (*) thể hiện hai chất đồng phân được tách ra và được phân lập để thu được hai ví dụ về chất đồng phân không đối quang (hợp chất theo Ví dụ 75 và 76)

Trong các trường hợp khác, chất đồng phân được tách ra ở giai đoạn trung gian trong quá trình tổng hợp và chỉ một chất đồng phân được xử lý thành hợp chất cuối của ví dụ. Chất đồng phân liên quan có thể được xác định tính chất theo sự quay quang của ánh sánh phân cực tuyến tính và/hoặc theo thời gian lưu tương đối trên cột HPLC không đối xứng. Trong các trường hợp này, *dấu hoa thị (* *) thể hiện rằng hợp chất được tách dưới dạng chất đồng phân đơn. Hợp chất này được thể hiện bằng hợp chất theo Ví dụ 80 (Fig.C)

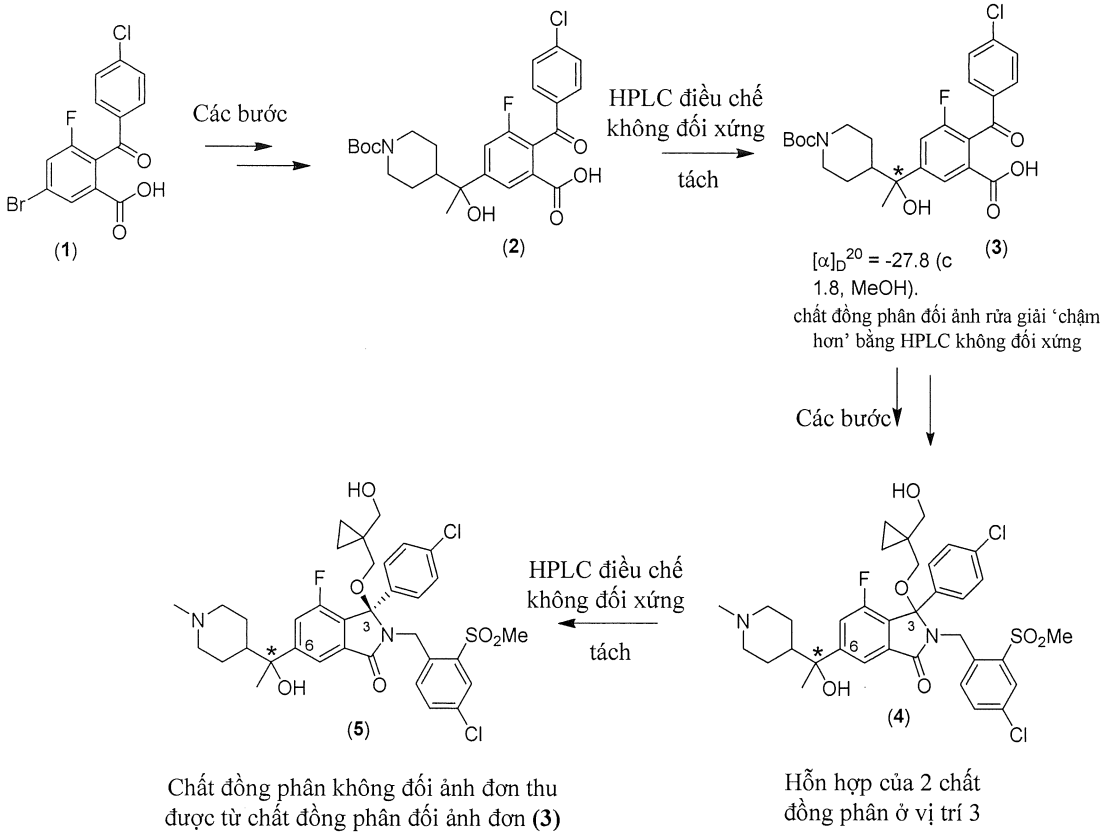


Fig.C: Tổng hợp hợp chất theo Ví dụ 80, (3R)-2-[(4-clo-2-

metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on. Hợp chất theo ví dụ này thu được từ chất đồng phân đối ảnh quay trái của hợp chất có công thức (3), sau đó, tiến hành HPLC điều chế không đối xứng ở giai đoạn cuối.

Các chất đồng phân dị cấu quang học có thể được xác định tính chất theo hoạt tính quang của chúng (nghĩa là dưới dạng chất đồng phân + và –, hoặc chất đồng phân *d* và *l*). Tâm lập thể cũng có thể được ký hiệu là "*R* hoặc *S*" theo danh pháp được phát triển bởi Cahn, Ingold và Prelog, xem tài liệu *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114, và xem thêm tài liệu Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

Chất đồng phân dị cấu quang học có thể được tách bằng nhiều kỹ thuật bao gồm sắc ký không đối xứng (sắc ký trên nền không đối xứng) và các kỹ thuật này đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ.

Để làm phương pháp thay thế cho phương pháp sắc ký không đối xứng, chất đồng phân dị cấu quang học của các hợp chất bazơ có thể được tách bằng cách tạo ra muối của chất đồng phân không đối quang với các axit không đối xứng như (+)-axit tartric, (-)-axit pyroglutamic, (-)-axit di-toluoyl-L-tartric, (+)-axit mandelic, (-)-axit malic, và (-)-axit camphorsulfonic, tách các muối của chất đồng phân không đối quang này bằng cách kết tinh chọn lọc, và sau đó phân ly các muối để thu được chất đồng phân đối ảnh của bazơ tự do. Tương tự, các chất đồng phân dị cấu quang học có thể được tách bằng cách tạo ra muối của chất đồng phân không đối quang với các amin không đối xứng như bruxin, xinchonidin, quinin, v.v..

Ngoài ra, việc tách chất đồng phân đối ảnh có thể đạt được bằng liên kết cộng hóa trị chất phụ trợ không đối xứng tinh khiết về mặt chất đồng phân đối ảnh lên hợp chất này và sau đó tiến hành tách chất đồng phân không đối quang bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường như sắc ký. Sau đó, tiến hành phân giải liên kết cộng hóa trị nêu trên để tạo ra sản phẩm tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh thích hợp. Các ví dụ có thể bao gồm tạo ra este menthol của hợp chất axit.

Khi các hợp chất có công thức (I) tồn tại dưới dạng hai hoặc nhiều dạng chất đồng phân dị cấu quang học, một chất đồng phân đối ảnh trong cặp chất đồng phân đối ảnh có thể có các ưu điểm so với chất đồng phân đối ảnh còn lại, ví dụ, về hoạt

tính sinh học. Do đó, trong một số trường hợp, có thể cần sử dụng một chất trong cặp chất đồng phân đối ảnh, hoặc chỉ một trong nhiều chất đồng phân không đối quang làm chất điều trị.

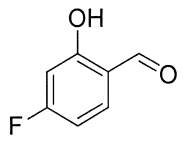
Theo đó, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) có một hoặc nhiều tâm không đối xứng, trong đó ít nhất 55% (ví dụ, ít nhất 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% hoặc 95%) hợp chất có công thức (I) có mặt dưới dạng chất đồng phân đơn dị cấu quang học (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang). Theo một phương án chung, 99% hoặc nhiều hơn (ví dụ, gần như toàn bộ) tổng lượng hợp chất có công thức (I) có thể có mặt dưới dạng chất đồng phân đơn dị cấu quang học (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang).

Các hợp chất chứa liên kết đôi có thể có hóa học lập thể E (khác phía) hoặc Z (cùng phía) ở liên kết đôi nêu trên. Các nhóm thế trên gốc no (một phần) hoặc gốc vòng hóa trị hai có thể có cấu hình *cis*- hoặc *trans*-. Khi được sử dụng ở đây, các thuật ngữ cis và trans có nghĩa theo Danh pháp tóm tắt hóa học (J. Org. Chem. 1970, 35 (9), 2849-2867), và để chỉ vị trí của các nhóm thế trên gốc vòng.

Các hợp chất được quan tâm đặc biệt là các hợp chất có công thức (I) có độ tinh khiết về mặt hóa học lập thể. Chẳng hạn, khi hợp chất có công thức (I) là được chỉ rõ là R, điều này có nghĩa là hợp chất gần như không chứa chất đồng phân S. Chẳng hạn, nếu hợp chất có công thức (I) được chỉ rõ là E, điều này có nghĩa là hợp chất gần như không chứa chất đồng phân Z. Các thuật ngữ cis, trans, R, S, E và Z đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ.

Các Ví dụ từ 1 đến 137

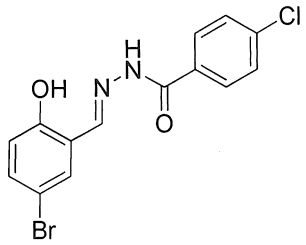
Ví dụ điều chế 1. 4-flo-2-hydroxybenzaldehyt



Cho thêm trietylamin khan (1,94ml) và paraformaldehyt (811mg, 27,0mmol) vào hỗn hợp của 3-flophenol (415mg, 3,70mmol) và bột $MgCl_2$ khan (1,06g, 11,1mmol) trong axetonitril khan (20ml). Hỗn hợp này được đun hồi lưu trong 4,25

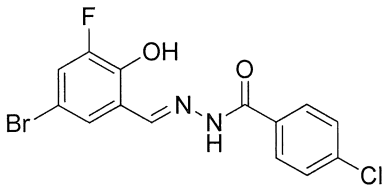
giờ, trong khoảng thời gian này, có sự thay đổi màu từ màu trắng thành màu hồng đến màu vàng. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung dịch HCl 5% được thêm vào (20ml). Sản phẩm được chiết bằng EtOAc (2 x 50ml) và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O (3 x 50ml), nước muối (50ml), làm khô bằng $MgSO_4$ khan và dung môi được loại bỏ trong chân không. FCC [diclometan-metanol (100:0)→(97:3)] của cặn thô để thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 1 nêu ở đề mục này (367mg, 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng; R_f 0,83 (10% MeOH:CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,35 (1H, d, J = 1,6 Hz, CHO), 9,82 (1H, s), 7,55 (1H, dd, J = 6,3 và 8,6 Hz), 6,71 (1H, dt, J = 2,4 và 8,3 Hz) và 6,66 (1H, dd, J = 2,4 và 10,4 Hz), ^{19}F NMR (470,7 MHz, $CDCl_3$) δ -97,53 (m).

Ví dụ điều chế 2: N'-(5'-brom-2'-hydroxybenzyliden)-4-clobenzohydrazit –



Theo quy trình tương tự với quy trình trong ví dụ điều chế 3, 5-brom-2-hydroxybenzaldehyt (10g, 49,7mmol) và 4-clobenzhydrazit (8,5g, 49,7mmol) thu được hợp chất theo ví dụ điều chế 2 dưới dạng chất rắn màu trắng ngà chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (16,5g, 94%), δ_{max}/cm^{-1} 1014, 1266, 1354, 1476, 1642, 3069, 3218; δ_H(500 MHz; DMSO) 6,91 (1H, d, J = 8,6, 3'-H), 7,44 (1H, dd, J = 2,3, 8,7, 4'-H), 7,61-7,67 (2H, m, Ar-H), 7,81 (1H, d, J = 2,3, 6'-H), 7,94-8,01 (2H, m, Ar-H), 8,62 (1H, s, 1'-CH), 11,2 (1H, br. s, NH), 12,24 (1H, br. s, OH).

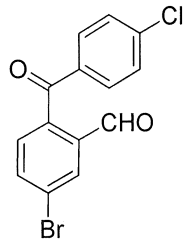
Ví dụ điều chế 3: (E)-N'-(5-brom-3-flo-2-hydroxybenzyliden)-4-clobenzohydrazit



Cho thêm 4-clobenzhydrazit (824mg, 4,83mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-3-flo-2-hydroxybenzaldehyt (1,06g, 4,83mmol) trong axit axetic (23ml) ở nhiệt độ

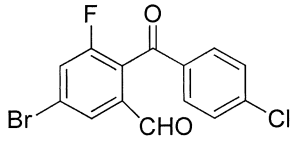
trong phòng và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 15 phút. Huyền phù được rót vào nước (20ml) ở nhiệt độ 0°C và chất kết tủa tạo thành được thu hồi bằng cách lọc. Chất rắn được rửa bằng nước (3 x 20ml), sau đó rửa bằng xăng (3 x 20ml) và sản phẩm này được làm khô qua đêm trong chân không để thu được hợp chất (E)-N'-(5-brom-3-flo-2-hydroxybenzyliden)-4-clobenzohydrazit nêu trong Ví dụ điều chế 3 (1,69g, 94%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, chất này được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm; R_f 0,84 (10% MeOH:CH_2Cl_2); λ_{max} (EtOH)/nm 237,8, 292,6, 303,6 và 333,0; IR (cm^{-1}) 1098, 1158, 1242, 1463, 1521, 1591, 1660, 2360 và 3261; mp 245 °C (phân hủy); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,39 (1H, br.s), 11,64 (1H, br.s), 8,63 (1H, s, HC=N), 7,98 (1H, d, J = 8,5 Hz, 2 x ArH), 7,69 (1H, s, ArH), 7,65 (2H, d, J = 8,5 Hz, 2 x ArH) và 7,60 (1H, dd, J = 2,2 và 10,4 Hz, ArH). LRMS (ESI+) m/z 371,2 $[M]^+$.

Ví dụ điều chế 4: 5-brom-2-(4-clobenzoyl)benzaldehyt



Theo quy trình tương tự với quy trình trong ví dụ điều chế 5, N'-(5'-brom-2'-hydroxybenzyliden)-4-clobenzohydrazit (ví dụ điều chế 2) (16,53g, 46,7mmol), $Pb(OAc)_4$ (20,7g, 46,7mmol) và THF (492ml) được tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng 20% → 85% EtOAc/Hexan để thu được hợp chất của Ví đụ điều chế 4 dưới dạng chất rắn màu cam (13,41, 88%). δ_{max}/cm^{-1} 764, 927, 1189, 1277, 1585, 1663, 1698, 2354, 2840, 3086; δ_H(500 MHz; $CDCl_3$) 7,37 (1H, d, J = 8,2, 3-H), 7,43-7,46 (1H, m, Ar-H), 7,70-7,73 (2H, m, Ar-H), 7,82 (1H, dd, J = 2,0, 7,9, 4-H), 8,14 (1H, d, J = 2,0, 6-H). m/z (ESI+) 323 (M+80%) 325 (100%).

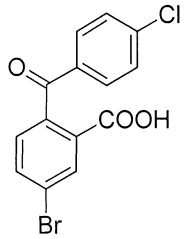
Ví dụ điều chế 5: 5-brom-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzaldehyt



Cho thêm từng phần $Pb(OAc)_4$ (1,99g, 4,49mmol) vào huyền phù chứa (E)-N'-(5-brom-4-flo-2-hydroxybenzyliden)-4-clobenzohydrazit (ví dụ điều chế 3) (1,67g,

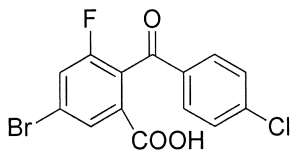
4,49mmol) trong THF (45ml). Dung dịch màu cam tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó lọc qua Xelit®, rửa giải bằng EtOAc (30ml). Các chất hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (50ml), nước muối (50ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, và dung môi được loại bỏ trong chân không. FCC [petrol-etyl axetat (100:0)→(95:5)] phần cặn thô để thu được hợp chất 5-brom-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzaldehyt của ví dụ điều chế 5 (1,29g, 84%) dưới dạng chất rắn màu vàng; R_f 0,87 (40% EtOAc:Xăng); λ_{max} (EtOH)/nm 201,8 và 258,4; IR (cm^{-1}) 1095, 1249, 1271, 1586, 1649, 1710, 2920 và 3072; mp 120,6-122,0 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,87 (1H, s, CHO), 8,27 (1H, d, J = 1,6 Hz, HCCBr), 8,15 (1H, dd, J = 1,6 và 8,8 Hz, HCCF) 7,75 (2H, d, J = 8,5 Hz, 2 x Ar) và 7,59 (2H, d, J = 8,5 Hz, 2 x ArH). LRMS (ESI+) m/z 341,2 $[M]^+$.

Ví dụ điều chế 6: axit 5-brom-2-(4-clobenzoyl)benzoic



Theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ điều chế 7; 5-brom-2-(4-clobenzoyl)benzaldehyt (ví dụ điều chế 4) (7,4g, 22,9mmol), natri clorit (2,9g, 29,7mmol), axit sulfamic (2,77g, 30,6mmol), axetonitril (213ml) và nước (72ml) thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 6 dưới dạng chất rắn màu be và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (7,4g, 95%). δ_{max}/cm^{-1} 1014, 1090, 1252, 1270, 1288, 1305, 1423, 1481, 1582, 1671, 2551, 2658, 2800; δ_H(500 MHz; DMSO) 7,44 (1H, d, J = 8,0, 4-H), 7,56-7,60 (2H, m, Ar-H), 7,63-7,67 (2H, m, Ar-H), 7,96 (1H, dd, J = 2,0, 8,0, 4-H), 8,11 (1H, d, J = 2,0, 6-H), 13,64 (1H, br s, COOH). m/z (ESI-) 337(75%) 339 (M+ 100%) 341 (25%).

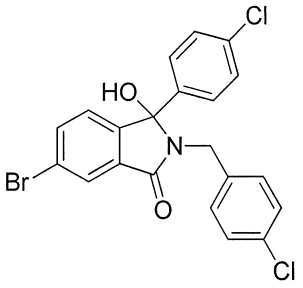
Ví dụ điều chế 7: axit 5-brom-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic



Cho thêm dung dịch chứa natri clorit (436mg, 4,82mmol) trong nước (5,4ml)

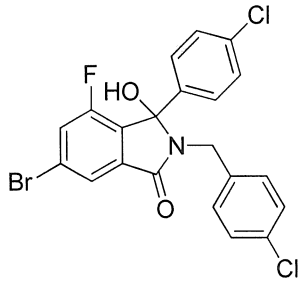
vào dung dịch chứa 5-brom-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzaldehyt (hợp chất theo ví dụ điều chế 5) (1,27g, 3,71mmol) trong axetonitril (48ml), sau đó cho thêm dung dịch chứa axit sulfamic (468mg, 4,82mmol) trong nước (5,4ml). Dung dịch màu vàng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và sau đó dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất rắn màu vàng tạo thành được hòa tan trong etyl axetat (30ml) và rửa bằng nước (30ml), nước muối (30ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và dung môi được loại bỏ để thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 7 là axit 5-brom-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (1,33g, 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, chất này được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm bất kỳ; R_f 0,23 (10% MeOH:CH_2Cl_2); λ_{max} (EtOH)/nm 207,0 và 258,0; IR (cm^{-1}) 1087, 1269, 1397, 1590, 1678, 1711 và 3072; mp 155°C (phân hủy); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,93 (1H, br. s, COOH), 8,07 (1H, dd, J = 1,5 và 9,0 Hz, HCCF), 8,00 (1H, d, J = 1,5 Hz, HCCBr), 7,74 (2H, d, J = 8,5 Hz, 2 x Ar) và 7,59 (2H, d, J = 8,5 Hz, 2 x ArH). LRMS (ESI-) m/z 357,0 $[M]^-$.

Ví dụ điều chế 8: 6-brom-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on



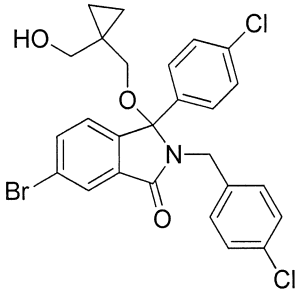
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 5-brom-2-(4-clobenzoyl)benzoic (7,4g, 21,8mmol) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả của Ví dụ điều chế 9. Sản phẩm thu được ở dạng chất rắn màu vàng (6,78g, 66%) m/z (ESI-) 462(100%) $(M+H^+)^+$

Ví dụ điều chế 9: 6-brom-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-hydroxyisoindolin-1-on



Cho thêm thionyl clorua (0,21ml, 2,85mmol) và một lượng chất xúc tác DMF (1 giọt) vào dung dịch chứa axit 5-brom-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế 7) (509mg, 1,42mmol) trong THF khan (7,1ml) và hỗn hợp màu vàng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong THF khan (7,1ml) và 4-clobenzylamin (0,19ml, 1,56mmol) và bazơ Hünigs (0,27ml, 1,56mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (20ml) và dung dịch được rửa bằng nước (3 x 20ml) và nước muối (20ml), làm khô bằng MgSO4 khan và cô trong chân không để thu được dầu màu cam sẫm. FCC [petrol-etyl axetat (100:0)→(95:5)→(80:20)] phần cặn thô để thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 9 là 6-brom-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-hydroxyisoindolin-1-on (624mg, 91%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt; LRMS (ESI-) m/z 480,1 $[M-H]^-$.

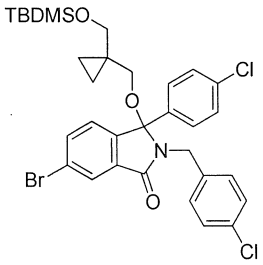
Ví dụ điều chế 10: 6-brom-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((1-(hydroxymetyl) xyclopropyl)metoxy)isoindolin-1-on



Cho thêm $InBr_3$ (76mg, 0,21mmol) vào dung dịch chứa 6-brom-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on (hợp chất theo Ví dụ điều chế 8) (1g, 2,1mmol) và 1,1-bis(hydroxymetyl)xyclopropan (0,604ml, 6,3mmol) trong DCE (21ml) và hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt đến 95°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng trước khi được rửa bằng nước, nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và cô trong chân không. Tinh chế trên

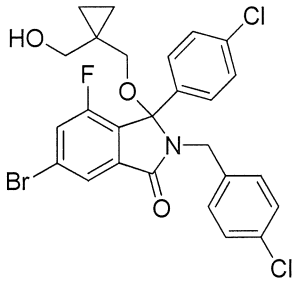
silicagel (Biotage SP4), rửa giải bằng 20% → 95% EtOAc/pet thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 10 dưới dạng gôm màu nâu (921mg; 80%),. (500 MHz, $CDCl_3$) 0,10-0,19 (2H, m), 0,37-0,46 (2H, m), 1,53 (1H, t), 2,65 (1H, d), 2,81 (1H, d), 3,36 (1H, dd), 3,50 (1H, dd), 4,17 (1H, d), 4,50 (1H, d), 7,01 (1H, d), 7,08-7,22 (8H, m), 7,63 (1H,dd), 8,02 (1H, d).

Ví dụ điều chế 11: 6-brom-3-((1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl) metoxy)-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)isoindolin-1-on



Hợp chất theo Ví dụ điều chế 10 (0,8g, 1,46mmol), imidazol (0,370g, 5,44mmol), TBDMSCl (0,496g, 3,29mmol) trong THF (10ml/0,7mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 85°C trong 7 giờ. Sau khi xử lý, chất thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit (Pet:EtOAc với tỷ lệ từ 1:0 đến 4:1) để thu được sản phẩm mong muốn là hợp chất theo Ví dụ điều chế 11 dưới dạng dầu không màu (0,928g, 1,403 mol) trong 96 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -0,02 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,06-0,15 (m, 2H), 0,30-0,43 (m, 2H), 0,83 (s, 9H), 2,61 (d, 1H), 2,87 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,10 (d, 2H, J = 8,5 Hz, Ar-H), 7,12-7,20 (m, 4H, Ar-H), 7,60 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H); MS(ES+) m/z 456,4 $[M+H]^+$.

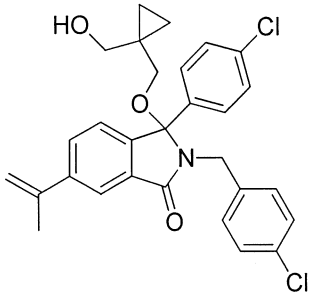
Ví dụ điều chế 12: 6-brom-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)isoindolin-1-on



Cho thêm thionyl clorua (0,18ml, 2,50mmol) và một lượng chất xúc tác DMF

(2 giọt) vào dung dịch chứa 6-brom-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-hydroxyisoindolin-1-on (hợp chất theo Ví dụ điều chế 9) (603mg, 1,25mmol) trong THF khan (7ml) và hỗn hợp màu cam được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong THF khan và sau đó dung dịch chứa 1,1-bis(hydroxymetyl)xyclopropan (0,24ml, 2,50mmol) và K_2CO_3 (345mg, 2,50mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (10ml) và rửa bằng nước (3 x 20ml), nước muối (20ml), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. FCC [petrol-etyl axetat (100:0)→(80:20)] phần cặn thô để thu được 6-brom-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl) metoxy)isoindolin-1-on, hợp chất theo Ví dụ điều chế 12 (389mg, 55%) dưới dạng gôm màu vàng; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 0,13 (2H, m), 0,34 (2H, m), 2,81 (1H, d), 2,86 (1H, d), 3,28 (1H, dd), 3,35 (1H, dd), 4,28 (1H, d), 4,34 (1H, d), 7,05 (2H, d), 7,19 (2H, d, J = 8,5 Hz, 2 x ArH), 7,25 (2H, d, J = 8,4 Hz, 2 x ArH), 7,30 (2H, d), 7,82 (1H, dd) và 7,89 (1H, dLRMS (ESI+) m/z 464,2 [M-$C_5H_9O_2$]$^+$

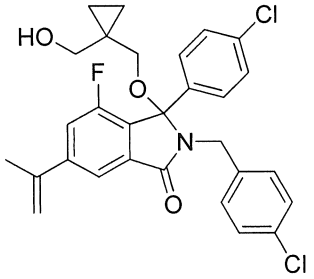
Ví dụ điều chế 13: 2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((1-(hydroxymetyl) xyclopropyl) metoxy)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on



Huyền phù chứa este của axit isopropenylboronic (239µl, 1,27mmol), 6-brom-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy) isoindolin-1-on (hợp chất theo ví dụ điều chế 10) (465g, 0,85mmol), NaOH (35,7mg, 0,89mmol), và N,N-dixyclohexylmetyl amin (0,191ml, 0,894mmol) trong THF (4,63ml) được loại khí trong 10 phút trước khi cho thêm $Pd(dppf)Cl_2$ (62mg, 0,09mmol). Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt để hồi lưu nhanh trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng DCM và rửa bằng

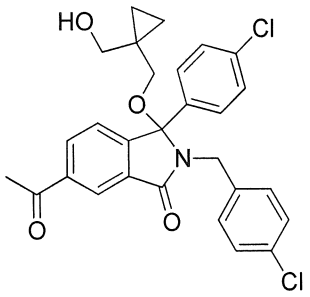
HCl (1M), nước, nước muối, làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và cô trong chân không. Tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 30% EtOAc/Hexan thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 13 dưới dạng bọt màu trắng (316mg; 73%).; m/z (ESI+) 508,4 (10%), 406,3, 408,3 (70%).

Ví dụ điều chế 14: 2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-((1-(hydroxymetyl) xyclopropyl)metoxy)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on



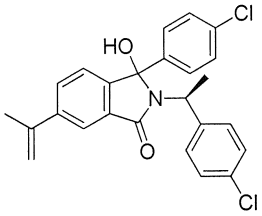
Hòa tan 6-brom-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-((1-(hydroxymetyl) xyclopropyl)metoxy)isoindolin-1-on (hợp chất theo ví dụ điều chế 12) (194mg, 0,343mmol) trong THF khan (4,6ml) và bột NaOH (14mg, 0,343mmol), DCMA (0,07ml, 0,343mmol) và este pinacol của axit iso-propenylboronic (0,1ml, 0,514mmol) được thêm lần lượt vào ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường N_2. Dung dịch này được loại khí bằng N_2 trong 20 phút, sau đó $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (28mg, 0,100mmol) được thêm vào và dung dịch này được gia nhiệt hồi lưu trong 3,5 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Xelit®, rửa bằng EtOAc, sau đó được chuyển đến phễu tách và rửa bằng dung dịch HCl 1M (20ml), nước muối (20ml), được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. FCC [petrol-etyl axetat (100:0)→(85:15))→(70:30)] phần cặn thô, sau đó HPLC điều chế thu được 2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl) metoxy)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on, hợp chất theo Ví dụ điều chế 14 (150mg, 83%) dưới dạng gôm màu vàng nhạt; LRMS (ESI+) m/z 426,3 $[M\text{-}C_5H_9O_2]^+$.

Ví dụ điều chế 15: 6-axetyl-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((3'-(hydroxymetyl) xyclopropyl) metoxy)isoindolin-1-on



Cho thêm 2,6-lutidin (30µl, 0,251mmol), OsO_4 (~1mg, 0,0025mmol) và $NaIO_4$ (106mg, 0,5mmol) vào dung dịch chứa 2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((1-(hydroxymetyl) xyclopropyl) metoxy)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on (hợp chất theo ví dụ điều chế 13) (64mg, 0,125mmol) trong dioxan/H_2O (3:1, 1,23ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp tạo thành được khuấy cho đến khi TLC cho thấy các chất ban đầu đã được sử dụng hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và DCM và pha hữu cơ được tách ra. Lớp nước được chiết bằng DCM (x3) và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế trên silicagel (Biotage SP4) rửa giải bằng 20% → 85% EtOAc/Pet thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 15 dưới dạng bọt màu trắng (37mgs; 60%). HRMS (ESI+) 510,121 (MH^+).

Ví dụ điều chế 16: 3-(4-clophenyl)-2-((S)-1-(4-clophenyl)etyl)-3-hydroxy-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on

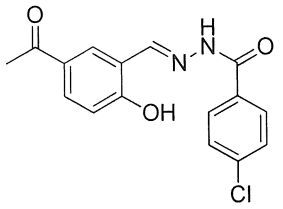


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng hỗn hợp của các Ví dụ điều chế 25a và 25b, theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả của Ví dụ điều chế 13. Chất thô được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký trên silic oxit (Pet:EtOAc với tỷ lệ từ 1:0 đến 2:1) để thu được các chất đồng phân không đối quang mong muốn dưới dạng chất rắn màu be (2,255g, 5,14mmol).

Ví dụ điều chế 16a R_f = 0,30 (Pet:EtOAc/9:1); MS(ES+) m/z 484,3 [M+H

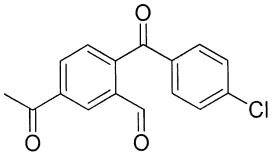
Ví dụ điều chế 16b: R_f = 0,15 (Pet:EtOAc/9:1);

Ví dụ điều chế 17: (E)-N'-(5-axetyl-2-hydroxybenzyliden)-4-clobenzohydrazit



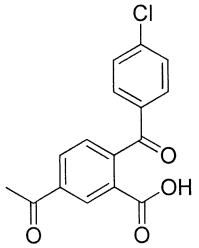
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 5-axetyl-2-hydroxybenzaldehyt (500mg, 3,1mmol) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả của Ví dụ điều chế 3. Sản phẩm thu được ở dạng chất rắn có màu vàng (923mg, 96. LRMS (ES^+) *m/z* 317,2 [M+H

Ví dụ điều chế 18: 5-axetyl-2-(4-clobenzoyl)benzaldehyt



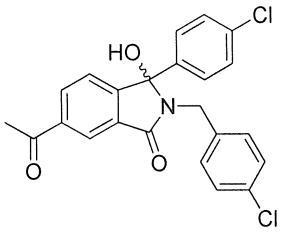
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (*E*)-N'-(5-axetyl-2-hydroxybenzyliden)-4-clobenzohydrazit (hợp chất theo ví dụ điều chế 17), (0,90g, 2,8mmol) và $Pb(OAc)_4$ (2,5g, 5,7mmol) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả của Ví dụ điều chế 5. LRMS (ES^+) *m/z* 287,3 $[M+H]^+$;

Ví dụ điều chế 19: axit 5-axetyl-2-(4-clobenzoyl)benzoic



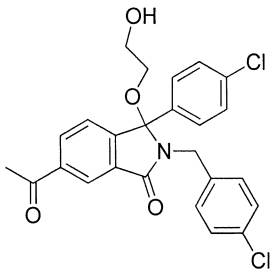
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 5-axetyl-2-(4-clobenzoyl)benzaldehyt, hợp chất của ví dụ điều chế 18, (690mg, 2,4mmol) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả của Ví dụ điều chế 7. Sản phẩm thu được ở dạng chất rắn có màu trắng ngà (753mg, 100%). LRMS (ES^-) *m/z* 301,2 $[M-H]^-$;

Ví dụ điều chế 20: 6-axetyl-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on



Cho thêm thionyl clorua (0,96ml, 13,2mmol) vào dung dịch chứa axit 5-axetyl-2-(4-clobenzoyl)benzoic, hợp chất của ví dụ điều chế 19, (2,0g, 6,6mmol) trong THF (8ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong THF (8ml) và 4-clobenzylamin (0,89ml, 7,3mmol) và bazơ Hünig (1,3ml, 7,3mmol) được thêm vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi được pha loãng bằng EtOAc (8ml). Rửa bằng nước (8ml), nước muối (8ml), làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế (SP4, silic oxit, EtOAc/xăng, 40%) thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 20 dưới dạng chất rắn màu vàng (1,52g, 54%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2,61 (3H, s, CH_3), 3,21 (1H, br s, OH), 4,18 (1H, d, *J* = 15,0 Hz, NCHH), 4,68 (1H, d, J = 15,0 Hz, NCHH), 7,14-7,26 (8H, m, H-Ar), 7,31 (1H, d, J = 8,0 Hz, H-4), 8,07 (1H, dd, J = 1,6, 8,0 Hz, H-5), 8,26 (1H, d, J = 1,6 Hz, H-7). LRMS (ES^-) m/z 424,2 $[M-H]^-$;

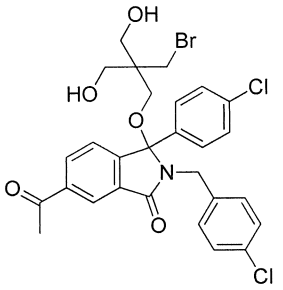
Ví dụ điều chế 21: 6-axetyl-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-(2-hydroxyetoxy) isoindolin-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình trong Ví dụ điều chế 10, nhưng bằng cách sử dụng 0,8 đương lượng mol $InBr_3$ và 20 đương lượng mol etylen glycol. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1,48-1,55 (m, 1H,), 2,67 (s, 3H), 1,62 (s, 6H), 2,80-2,92 (m, 2H), 3,32-3,52 (m, 2H), 4,11 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 7,14-7,19 (m, 4H), 7,20-7,27 (m), 8,14 (dd, 1H,), 8,43-8,46 (m). HMS(ES+) m/z 486,3 $[M+H]^+$;

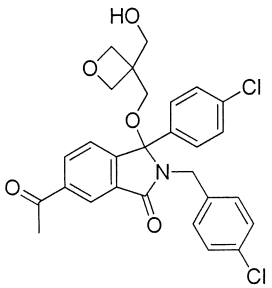
Ví dụ điều chế 22: 6-axetyl-3-(3-brom-2,2-bis(hydroxymetyl)propoxy)-2-(4-

clobenzyl)-3-(4-clophenyl)isoindolin-1-on



Cho thêm dẫn xuất 6-axetyl-isoindolinon (hợp chất theo ví dụ điều chế 20) (0,3g, 0,704mmol) trong THF (5ml) trong môi trường làm khô chứa N_2 vào $SOCl_2$ (0,103ml, 1,41mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi được cô trong chân không. Phần cặn được cho thêm 2-(brommetyl)-2-(hydroxymetyl)-1,3-propandiol (0,42g, 2,11mmol) và K_2CO_3 khan (0,194g, 1,41mmol), sau đó cho thêm THF (5ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Sau khi xử lý, chất thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit (Pet:EtOAc theo tỷ lệ từ 1:0 đến 0:1) để thu được chất rắn màu vàng là hợp chất của Ví dụ điều chế 22 (0,186g, 0,306 mmol. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2,67 (s, 3H, $COCH_3$), 2,78 (d, 1H, J = 9,0 Hz, OCCHHC), 3,00 (d, 1H, J = 9,0 Hz, CCHHC), 3,45-3,65 (m, 6H, CCH_2Br, $C(CH_2OH)_2$), 4,41 (d, 1H, J = 15,1 Hz, NCHH), 4,45 (d, 1H, J = 15,1 Hz, NCHH), 7,02-7,11 (m, 4H, Ar-H), 7,13 (d, 2H, J = 8,5 Hz, Ar-H), 7,18 (d, 2H, J = 8,7 Hz, Ar-H), 7,27 (d, 1H, J = 8,0 Hz, isoindolinon-H), 8,15 (dd, 1H, J = 7,9, 1,6 Hz, isoindolinon-H), 8,45 (d, 1H, J = 1,2 Hz, isoindolinon-H; MS(ES+) m/z 456,4 $[M+H]^+$;

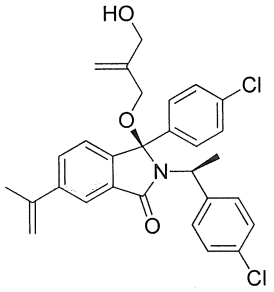
Ví dụ điều chế 23: 6-axetyl-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((3-(hydroxymetyl) oxetan-3-yl)metoxy)isoindolin-1-on



Hòa tan brom-diol (hợp chất của ví dụ điều chế 22) (0,215g, 0,354mmol) trong EtOH (10ml). KOH (0,023g, 0,407mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được gia

nhiệt đến 90°C và khuấy trong 6 giờ. Khi nguội đến nhiệt độ trong phòng, H_2O (10ml) được thêm vào sau đó cho thêm dung dịch HCl 1M trong nước cho đến khi độ pH ~ 2-3. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 20ml) và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi trong chân không. Chất thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit (Pet:EtOAc với tỷ lệ từ 1:0 đến 1:3) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn có bọt màu trắng là hợp chất của Ví dụ điều chế 23 (0,104g, 0198mmol) trong 56 ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1,73 (bs, 1H, OH), 2,67 (s, 3H,), 2,92 (d, 1H), 3,05 (d, 1H), 3,67-3,77 (m, 2H), 4,22 (d, 1H), 4,24-4,29 (m, 2H,), 4,31 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,57 (d, 1H), 7,10 (d, 1H,), 7,12-7,18 (m, 4H, H), 7,19-7,24 (m, 3H), 8,15 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H, .);; MS(ES+) m/z $[M+H]^+$; 456,1624.

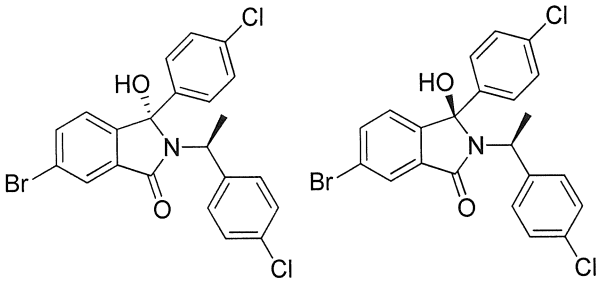
Ví dụ điều chế 24: (R)-3-(4-clophenyl)-2-((S)-1-(4-clophenyl)etyl)-3-((2-(hydroxymetyl)alyl)oxy)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on



3-(4-clophenyl)-2-((S)-1-(4-clophenyl)etyl)-3-hydroxy-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on, hợp chất của ví dụ điều chế 16, (250mg, 0,57mmol), 2-metylen-1,3-propandiol (0,23ml, 2,85mmol), $InBr_3$ (305mg, 0,86mmol) và DCE (5ml). Tinh chế (SP4, silic oxit, EtOAc/xăng, 25%) thu được hợp chất theo Ví dụ điều chế 24 dưới dạng chất rắn dạng thủy tinh màu trắng (88mg, 30%). R_f = 0,64 (silic oxit, EtOAc/xăng. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,85 (3H, d, J = 7,3 Hz, benzylic CH_3), 2,17 (3H, s, isopropen CH_3), 3,59 (1H, d, J = 12,2 Hz, -iso-OCHH), 3,81 (1H, d, J = 12,2 Hz, -iso-OCHH), 4,16-4,23 (2H, m, CH_2OH), 4,40 (1H, q, J = 7,3 Hz, H-benzylic), 5,17-5,18 (1H, m, H-isopropen), 5,21-5,24 (2H, m, alken CH_2 mạch bên), 5,44-5,45 (1H, m, H-isopropen), 6,95-7,10 (9H, m, H-Ar), 7,59 (1H, dd, J = 1,7, 7,9 Hz, H-5), 7,92 (1H, d, J = 1,7 Hz, H-7). LRMS (ES^+) m/z 508,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ điều chế 25a và 25b: 6-brom-3-(4-clophenyl)-2-((S)-1-(4-clophenyl)etyl)-3-

hydroxyisoindolin-1-on



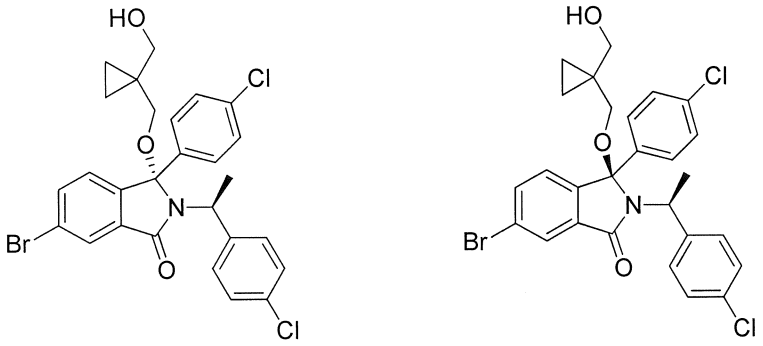
25a 25b

Các hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất của ví dụ điều chế 25a và 25b, được điều chế từ axit 5-brom-2-(4-clobenzoyl)benzoic (hợp chất của ví dụ điều chế 6) và (1S)-1-(4-clophenyl)etan-1-amin, bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả của Ví dụ điều chế 9. Các sản phẩm thu được ở dạng chất rắn màu trắng ngà.

Hợp chất theo Ví dụ điều chế 25a (S,S): MS (ES+) 477,3 $[M+H]^+$. R_f = 0,73 (1:1 EtOAc/xăng);

Hợp chất theo Ví dụ điều chế 25b (R,S): MS (ES+) 477,3 $[M+H]^+$. : R_f = 0,64 (1:1 EtOAc/xăng

Ví dụ điều chế 26a và 26b: 6-brom-3-(4-clophenyl)-2-((S)-1-(4-clophenyl)etyl)-3-((1-hydroxymetyl)xyclopropyl) metoxy)isoindolin-1-on



26a 26b

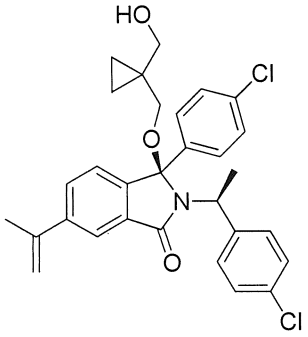
Các hợp chất của Ví dụ điều chế 26a và 26b được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả của Ví dụ điều chế 12.

Hợp chất theo Ví dụ điều chế 26a (S,S):; MS (ES+) 460,2 $[M-HOCH_2(c\text{-}Pr)CH_2O]^+$.): R_f = 0,51 (2:3 EtOAc/xăng);

Hợp chất theo Ví dụ điều chế 26b (R,S):; MS (ES+) 460,2 [M-$HOCH_2$(c-

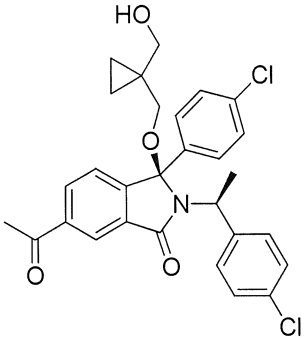
Pr)CH_2O, R_f = 0,42 (2:3 EtOAc/xăng);

Ví dụ điều chế 27: (R)-3-(4-clophenyl)-2-((S)-1-(4-clophenyl)etyl)-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on



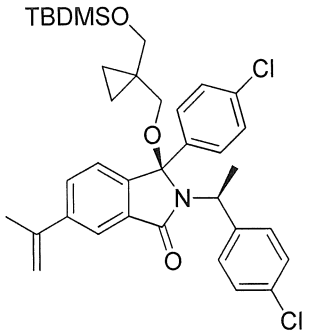
Hợp chất của ví dụ điều chế 27 được điều chế từ hợp chất trung gian là hợp chất theo Ví dụ điều chế 26b (500mg, 0,89mmol), bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả của Ví dụ điều chế 13. MS (ES+) 522,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ điều chế 28: (R)-6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-((S)-1-(4-clophenyl)etyl)-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)isoindolin-1-on



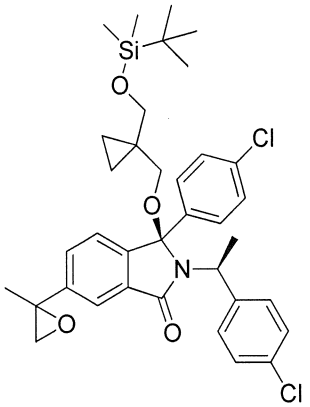
Hợp chất của ví dụ điều chế 28 được điều chế từ hợp chất theo Ví dụ điều chế 27, bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả của Ví dụ điều chế 15. MS (ES+) 524,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ điều chế 29: (R)-3-((1-(((tert-Butyldimetylsilyl)oxy)metyl) xyclopropyl) metoxy)-3-(4-clophenyl)-2-((S)-1-(4-clophenyl)etyl)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on



Cho thêm TBDMSCl (1,27g, 8,42mmol) và imidazol (860mg, 12,6mmol) vào dung dịch chứa (R)-3-(4-clophenyl)-2-((S)-1-(4-clophenyl)etyl)-3-((1-(hydroxymetyl) xyclopropyl)metoxy)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on, hợp chất của ví dụ điều chế 27 (2,20g, 4,21mmol) trong THF (50ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 85°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến RT, chiết vào EtOAc (100ml), rửa bằng dung dịch HCl 0,3M (150ml), nước (150ml), nước muối (150ml), làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. MPLC (xăng/EtOAc theo tỷ lệ 95:5, sau đó là xăng/EtOAc theo tỷ lệ 99:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất của ví dụ điều chế 29 dưới dạng dầu không màu (1,83g, 68%); MS (ES+) 422,3 [M-(TBDMSOCH_2(c-Pr)CH_2O)]$^+$.

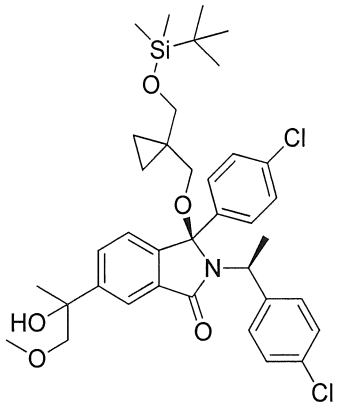
Ví dụ điều chế 30: (3R)-3-((1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl) xyclopropyl)metoxy)-3-(4-clophenyl)-2-((S)-1-(4-clophenyl)etyl)-6-(2-metyloxiran-2-yl)isoindolin-1-on



Ở nhiệt độ 0°C, cho thêm từng phần mCPBA (271mg, 1,57mmol) vào dung dịch chứa (R)-3-((1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)metoxy)-3-(4-clophenyl)-2-((S)-1-(4-clophenyl)etyl)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on, hợp chất của ví dụ điều chế 29 (500mg, 0,79mmol) trong DCM (43ml) và dung dịch tạo thành

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách cho thêm dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (25ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (40ml), được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Sản phẩm thô, hợp chất của ví dụ điều chế 30 thu được ở dưới dạng dầu không màu và được chuyển tiếp sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế (708mg); MS (ES+) 436,3 $[M-(TBDMSOCH_2(c\text{-}Pr)CH_2O)]^+$.

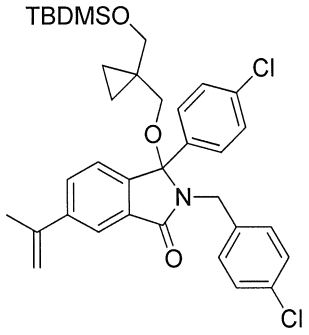
Ví dụ điều chế 31: (3R)-3-((1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl) xyclopropyl)metoxy)-3-(4-clophenyl)-2-((S)-1-(4-clophenyl)etyl)-6-(2-hydroxy-1-metoxypropan-2-yl)isoindolin-1-on



Cho thêm nhỏ giọt dung dịch chứa (3R)-3-((1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)metoxy)-3-(4-clophenyl)-2-((S)-1-(4-clophenyl)etyl)-6-(2-metyloxiran-2-yl)isoindolin-1-on, hợp chất của ví dụ điều chế 30 (708mg, 1,08mmol) trong MeOH (1,5ml) vào dung dịch chứa natri (249mg, 10,8mmol) trong MeOH (1,5ml) và dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, sau đó khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến RT, NaOMe (292mg, 5,4mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 65°C trong 2 giờ, sau đó được làm nguội đến RT. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng cách cho thêm nước (100ml), được làm trung hòa bằng dung dịch HCl 0,1M trong nước, chiết vào EtOAc (2 × 100ml), rửa bằng nước muối (100ml), được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. MPLC (xăng/EtOAc theo tỷ lệ 3:2) thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất của ví dụ điều chế 31 dưới dạng dầu không màu là hỗn hợp chất đồng phân không đối quang (151mg, 20;

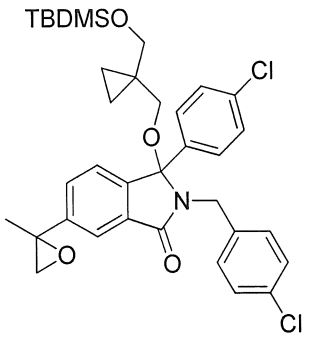
MS (ES+) 468,3 $[M-(TBDMSOCH_2(c\text{-}Pr)CH_2O)]^+$.

Ví dụ điều chế 32: 3-((1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl) metoxy)-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on



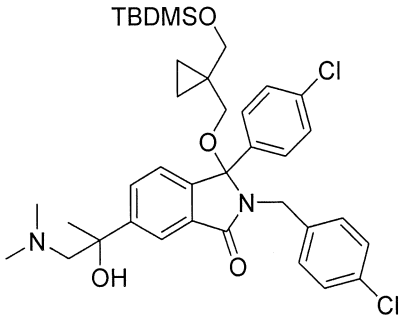
Cho thêm TBDMSCl (1,62g, 10,7mmol) và imidazol (1,10g, 16,1mmol) vào dung dịch chứa 2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((1-(hydroxymetyl) xyclopropyl)metoxy)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on, hợp chất của ví dụ điều chế 13 (2,73g, 5,37mmol) trong THF (68ml) và huyền phù tạo thành được gia nhiệt ở 85°C trong 5 giờ, sau đó để nguội đến RT. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (150ml), rửa bằng dung dịch HCl 0,3M (150ml), nước (150ml), nước muối (150ml) và được làm khô bằng $MgSO_4$. Tinh chế bằng phương pháp MPLC (100% xăng với 95:5 xăng/EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất của ví dụ điều chế 32 dưới dạng dầu không màu (1,12g, 34%); λ_{max} (EtOH/nm) 214; IR (cm^{-1}) 2928, 2855, 1704 (C=O), 1433; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ -0,11 (3H, s, $SiCH_3$), -0,09 (3H, s, $SiCH_3$), 0,00-0,03 (2H, m, 2 × c-PrH), 0,25-0,27 (2H, m, 2 × c-PrH), 0,73 (9H, s, $SiC(CH_3)_3$), 2,08 (3H, m, CH_3), 2,52 (1H, d, J = 9,2 Hz, CHH'), 2,80 (1H, d, J = 9,2 Hz, CHH'), 3,27 (1H, d, J = 10,3 Hz, C'HH'), 3,56 (1H, d, J = 10,3 Hz, C'HH'), 4,22 (1H, d, J = 14,7 Hz, NCHH'), 4,30 (1H, d, J = 14,7 Hz, NCHH'), 5,08 (1H, m, alken-CH), 5,35 (1H, s, alken-CH'), 6,94 (1H, d, J = 8,0 Hz, ArH), 6,95-7,01 (4H, m, 4 × ArH), 7,05-7,09 (4H, m, 4 × ArH), 7,48 (1H, dd, J = 1,7 và 8,0 Hz, ArH), 7,86 (1H, d, J = 1,7 Hz, ArH); ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ -5,2, -5,3, 7,9, 8,1, 18,3, 12,9, 25,9, 42,2, 65,9, 66,1, 94,3, 114,3, 120,4, 122,8, 128,0, 128,2, 128,4, 130,1, 130,5, 131,6, 133,0, 134,3, 136,0, 137,4, 142,1, 168,3; MS (ES+) 408,3 $[M-(TBDMSOCH_2(c\text{-}Pr)CH_2O)]^+$.

Ví dụ điều chế 33: 3-((1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)metoxy)-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-6-(2-metyloxiran-2-yl)isoindolin-1-on



Ở nhiệt độ 0°C, cho thêm mCPBA (355mg, 2,05mmol) vào dung dịch chứa 3-((1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)metoxy)-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on, hợp chất của ví dụ điều chế 32 (640mg, 1,03mmol) trong DCM (50ml) và dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng cách cho thêm dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (50ml) và được khuấy mạnh trong 4 giờ. Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Sản phẩm thô, hợp chất của ví dụ điều chế 33 được chuyển tiếp sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế (650mg). MS (ES+) 422,3 $[M-(TBDMSOCH_2(c\text{-}Pr)CH_2O)]^+$.

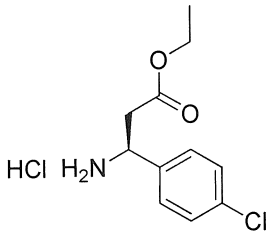
Ví dụ điều chế 34: 3-((1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)metoxy)-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-6-(1-(dimetylamino)-2-hydroxypropan-2-yl)isoindolin-1-on



Trong lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng được bịt kín, cho thêm dimetylamin (8,45ml, 16,9mmol, 2,0M trong MeOH) vào dung dịch chứa 3-((1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)metoxy)-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-6-(2-metyloxiran-2-yl)isoindolin-1-on, hợp chất của ví dụ điều chế 33 (1,08g, 1,69mmol) trong MeOH (3,04ml) và dung dịch tạo thành được gia nhiệt ở 60°C trong 4 giờ, sau đó để nguội đến RT. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50ml),

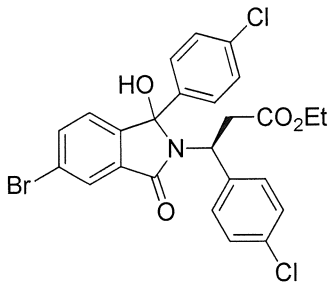
chiết vào EtOAc (2 × 50ml), rửa bằng nước muối (100ml), được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế hỗn hợp bằng Biotage bằng cách sử dụng 0-30% MeOH trong EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (407mg, 35%),1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) -0,02 (3H, m), 0,00 (3H, s), 0,03-0,12 (2H, m), 0,34-0,35 (2H, m), 0,83-0,84 (9H, m), 1,51 (3H, s), 2,19 (6H, s), 2,61-2,64 (1H, m), 2,76-2,83 (3H, m), 3,35-3,39 (1H, m), 3,63-3,67 (1H, m), 4,30-4,40 (2H, m), 7,05-7,10 (5H, m), 7,15 (4H, s), 7,68-7,71 (1H, m), 7,91-7,92 (1H, m).

Ví dụ điều chế 35: (S)-Etyl 3-amino-3-(4-clophenyl)propanoat hydroclorua



Ở nhiệt độ 0°C, cho thêm nhỏ giọt $SOCl_2$ vào dung dịch chứa s-beta-(p-clophenyl)alanin (1,00g, 5,0mmol) trong EtOH (10ml) và dung dịch tạo thành được gia nhiệt ở 78°C trong 1,5 giờ. Dung dịch này được để nguội đến RT và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất của ví dụ điều chế 35 dưới dạng chất rắn màu trắng (1,31g, 99%);; ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1,08 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH_3), 3,02 (1H, dd, J = 9,5 và 16,1 Hz, CHH'C=O), 3,24 (1H, dd, J = 5,4 và 16,1 Hz, CHH'C=O), 3,96-4,01 (2H, m, OCH_2), 4,59 (1H, dd, J = 5,4 và 9,5 Hz, NH_2CH), 7,49 (2H, d, J = 8,5 Hz, 2 × ArH), 7,62 (2H, d, J = 8,5 Hz, 2 × ArH), 8,91 (3H, s br,)

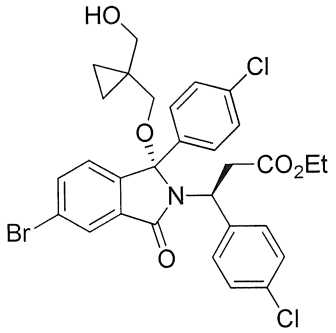
Ví dụ điều chế 36; (3S)-Etyl 3-(5-brom-1-(4-clophenyl)-1-hydroxy-3-oxoisoindolin-2-yl)-3-(4-clophenyl)propanoat



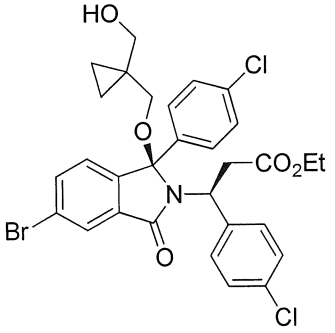
Hợp chất của ví dụ điều chế 35 được điều chế từ (S)-etyl 3-amino-3-(4-

clophenyl)propanoat hydroclorua bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả của Ví dụ điều chế 9. Sản phẩm thu được ở dạng hỗn hợp chất đồng phân không đối quang. MS (ES+) 546,2 $[M-H]^-$.

Ví dụ điều chế 37a và 37b: (3S)-etyl 3-(5-brom-1-(4-clophenyl)-1-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)-3-(4-clophenyl)propanoat



37a



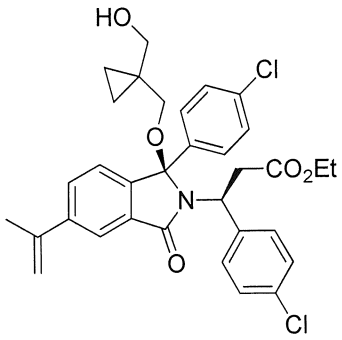
37b

Hợp chất của Ví dụ điều chế 37a và 37b được điều chế từ 3-(5-brom-1-(4-clophenyl)-1-hydroxy-3-oxoisoindolin-2-yl)-3-(4-clophenyl)propanoat bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả của Ví dụ điều chế 12. Hai sản phẩm được tách bằng phương pháp sắc ký trên SiO_2.

Hợp chất của Ví dụ điều chế 37a (S,S): R_f = 0,67 (1:1 EtOAc/xăng);; MS (ES+) 532,2 $[M-HOCH_2(c\text{-}Pr)CH_2O]^+$.

Hợp chất theo Ví dụ điều chế 37b (S,R): R_f = 0,52 (1:1 EtOAc/xăng); MS (ES+) 530,3 $[M-HOCH_2(c\text{-}Pr)CH_2O]^+$.

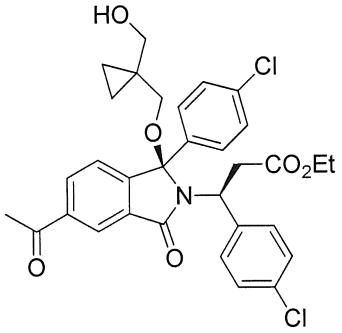
Ví dụ điều chế 38: (S)-Etyl 3-(4-clophenyl)-3-((R)-1-(4-clophenyl)-1-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-3-oxo-5-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-2-yl)propanoat



Hợp chất của ví dụ điều chế 38 được điều chế từ hợp chất của Ví dụ điều chế

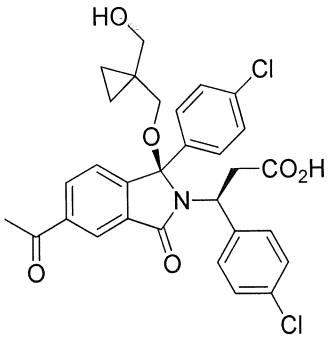
37b, bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả của Ví dụ điều chế 13. MS (ES+) 492,4 $[M-HOCH_2(c\text{-}Pr)CH_2O]^+$.

Ví dụ điều chế 39: (S)-Etyl 3-((R)-5-axetyl-1-(4-clophenyl)-1-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)-3-(4-clophenyl)propanoat



Hợp chất của ví dụ điều chế 39 được điều chế từ hợp chất của Ví dụ điều chế 38, bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả của Ví dụ điều chế 15. MS (ES+) 494,3 $[M-HOCH_2(c\text{-}Pr)CH_2O]^+$.

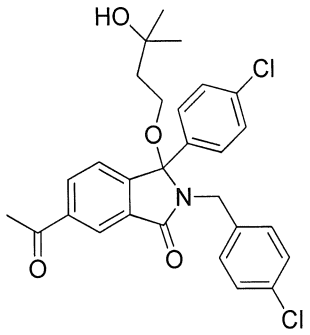
Ví dụ điều chế 40: axit (S)-3-((R)-5-axetyl-1-(4-clophenyl)-1-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)-3-(4-clophenyl)propanoic



Cho thêm $LiOH.H_2O$ (183mg, 4,36mmol) vào dung dịch chứa (S)-etyl 3-((R)-5-axetyl-1-(4-clophenyl)-1-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)-3-(4-clophenyl)propanoat, hợp chất của ví dụ điều chế 39 (130mg, 0,22mmol) trong THF/nước (1,9ml/3,0ml) và dung dịch màu vàng tạo thành được gia nhiệt ở 60°C trong 3 giờ, sau đó để nguội đến RT. Dung dịch này đươc axit hóa đến độ pH = 5 bằng dung dịch HCl 1,0M, chiết bằng EtOAc (3 × 25ml), rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. MPLC (1:1 xăng/EtOAc (0,1% AcOH) đến 100% EtOAc (0,1% AcOH)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất của ví dụ điều chế 40 dưới dạng chất rắn màu trắng (85mg, 68%); MS

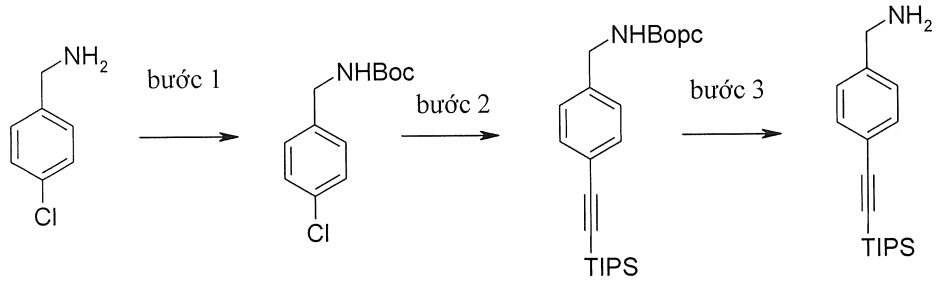
(ES+) 566,2 $[M-H]^-$.

Ví dụ điều chế 41: 6-axetyl-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)isoindolin-1-on



Hợp chất của ví dụ điều chế 41 được điều chế từ 6-axetyl-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ điều chế 12.

Ví dụ điều chế 42: 4-[(triisopropylsilanyl)-etynyl]-benzylamin



Bước 1: este tert-butyl của axit (4-clo-benzyl)-carbamic

Cho thêm 4-clobenzylamin (10,5ml, 86mmol) vào hỗn hợp của nhựa Amberlyst 15 (1,8g) và di-tert-butyl dicacbonat (18,5g, 84,7mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp thô được pha loãng bằng DCM (200ml) và chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (18,9g). MS: $[M - C_4H_9]^+ = 186$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl3): 7,38-7,30 (2H, m), 7,23 (2H, d), 4,87 (1H, s), 4,29 (2H, s), 1,48 (9H, s).

Bước 2: este tert-butyl của axit {4-[(triisopropylsilanyl)-etynyl]-benzyl}-carbamic

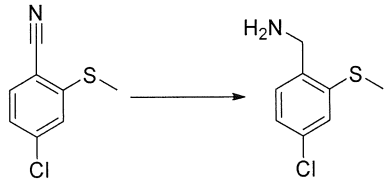
Cho thêm etynyl-triisopropyl-silan (13,4ml, 94,1mmol) vào huyền phù chứa este tert-butyl của axit (4-clo-benzyl)-carbamic (18,9g, 78,4mmol), $PdCl_2(CH_3CN)_2$

(202mg, 0,78mmol), XPhos (1,1g, 2,3mmol) và Cs_2CO_3 (53,6g, 164,6mmol) trong MeCN (170ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường N_2 ở nhiệt độ 110°C trong 20 giờ. Sau đó để nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, tôi bằng nước (300ml) và chiết bằng EtOAc (2x300ml). Các pha hữu cơ được thu hồi, được làm khô bằng Na_2SO_4. Sau đó để nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, tôi bằng nước (300ml) và chiết bằng EtOAc (2x300ml). Các pha hữu cơ được thu hồi, được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Chất thô được nạp vào cột (gradien 0-20% EtOAc trong xăng) đến thu được 15,7g dầu màu vàng. 1H NMR (400 MHz, CDCl3): 7,45 (2H, d), 7,23 (2H, d), 4,83 (1H, s), 4,32 (2H, s), 1,48 (9H, s), 1,20-1,11 (21H, m).

Bước 3: 4-[(triisopropylsilanyl)-etynyl]-benzylamin

Cho thêm TFA (25ml, 326mmol) vào dung dịch chứa este tert-butyl của axit {4-[(triisopropylsilanyl)-etynyl]-benzyl}-carbamic (15,6g, 40,3mmol) trong DCM (50ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó tôi bằng nước (30ml) và NaOH 2N cho đến khi dung dịch đạt độ pH = 11. Sản phẩm được chiết bằng DCM (3x). Các pha hữu cơ được thu hồi, được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (12,5g) dưới dạng dầu màu cam. 1H NMR (400 MHz, CDCl3): 7,46 (2H, d), 7,31-7,24 (2H, m), 3,87 (2H, s), 1,94 (2H, s), 1,15 (21H, s).

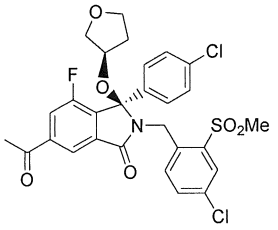
Ví dụ điều chế 43: 4-clo-2-(metylthio)phenyl)methanamin



Cho thêm từ từ phức chất boran-THF vào dung dịch chứa 4-clo-2-(metylthio)benzonitril (500mg, 2,72mmol) trong THF khô (10ml) (1M trong THF, 13,6ml, 13,6mmol) ở nhiệt độ 0°C trước khi đun hồi lưu trong 1 giờ. Sau khi để nguội, HCl 1M trong MeOH (10ml) được thêm từ từ vào kèm theo làm lạnh bằng nước đá. Dung môi được loại bỏ bằng cách cô trong chân không trước khi nước (0,61 mmol/ml với benzonitril) được thêm vào, sau đó rửa bằng Et_2O (0,61 mmol/ml với benzonitril) trước khi bazơ hóa bằng dung dịch NaOH 2M đến độ pH = 12. Et_2O (0,61

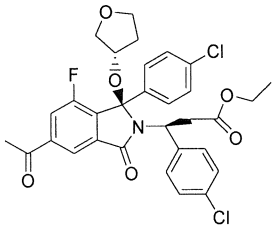
mmol/ml với benzonitril) được thêm vào và hỗn hợp này được rửa bằng nước (3 × 0,61 mmol/ml với benzonitril) và nước muối (0,4 mol/ml với benzonitril). Lớp hữu cơ được làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng (400mg, 78%). LCMS (ESI^+) *m/z* = 171,1 $[M\text{-}NH_2]^+$.

Ví dụ điều chế 44: (3R)-6-axetyl-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-[(3R)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



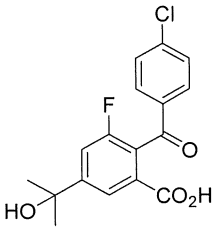
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 41, Bước 1 và 2; bằng cách sử dụng (3R)-hydroxy-tetrahydrofuran thay cho xyclopropan-1,1-dimetanol. Chất đồng phân 3(R) được tách dưới dạng phân đoạn rửa giải chậm hơn từ Bước 1, bằng cách sử dụng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng. MS(ES+) m/z 630 $[M+H]^+$.

Ví dụ điều chế 45: etyl (3S)-3-[(1R)-5-axetyl-1-(4-clophenyl)-7-flo-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-3-(4-clophenyl)propanoat



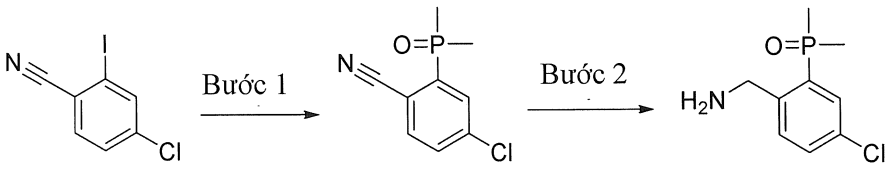
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với phương pháp trong ví dụ điều chế 44, nhưng bằng cách sử dụng etyl (3S)-3-amino-3-(4-clophenyl)propanoat hydroclorua (hợp chất theo ví dụ điều chế 35) thay cho (4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)metanamin và (3S)-hydroxy-tetrahydrofuran thay cho (3R)-hydroxy-tetrahydrofuran. MS(ES+) m/z 598 $[M-H]^-$

Ví dụ điều chế 46: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)benzoic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 73 và 74, Bước 1; nhưng bằng cách sử dụng axeton thay cho 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxaldehyt. MS: $[M + H]^+ = 337$.

Ví dụ điều chế 47: (2-(aminometyl)-5-clophenyl)dimetylphosphin oxit



Bước 1: 4-clo-2-(dimetylphosphoryl)benzonitril

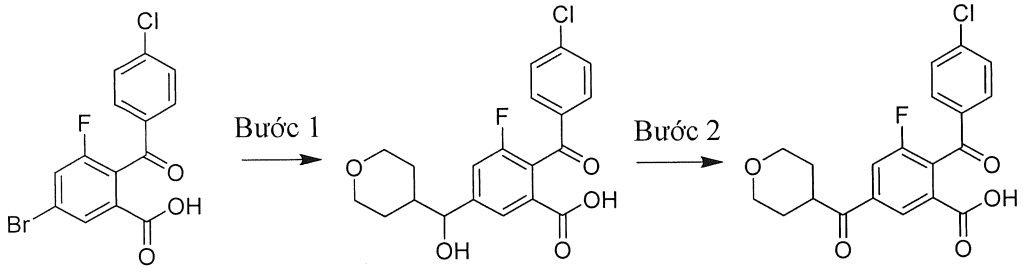
Cho 4-clo-2-iodobenzonitril (2,5g, 9,50mmol), dimetylphosphin oxit (1,12g, 14,30mmol), $Pd_2(dba)_3$ (435mg, 0,48mmol), Xantphos (550mg, 0,95mmol) vào bình đáy tròn và bình này được thổi N_2. Các chất rắn được hòa tan trong dioxan (25ml), trietylamin được thêm vào (2,10g, 20,9mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho thêm H_2O (50ml) và phần nước được chiết bằng EtOAc (2 x 100ml). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trên 50g SNAP, rửa giải cột bằng MeOH trong DCM (0 đến 10 %) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,07g với độ tinh khiết 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,33 - 8,29 (1H, m), 7,76 - 7,73 (1H, m), 7,65 - 7,62 (1H, m), 1,96 (6H, d);

Bước 2: (2-(aminometyl)-5-clophenyl)dimetylphosphin oxit

Cho thêm BH_3.THF (23ml, 23,00mmol, THF 1M) vào dung dịch THF (10ml) chứa 4-clo-2-(dimetylphosphoryl)benzonitril (960mg, 4,50mmol), trong môi trường N_2, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng cách cho thêm cẩn thận MeOH (10ml). Dung dịch này được cô trong chân không, hòa tan lại trong MeOH và được tải lên cột SCXII 10g. Cột này được rửa lần lượt bằng MeOH (3 lần thể thích cột) và sau đó bằng NH_3 MeOH 2M (3 lần thể thích cột). Nước rửa amoniac được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này

(770mg). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,46 - 7,41 (3H, m), 4,14 (2H, s), 1,83 (6H, d).

Ví dụ điều chế 48: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)benzoic

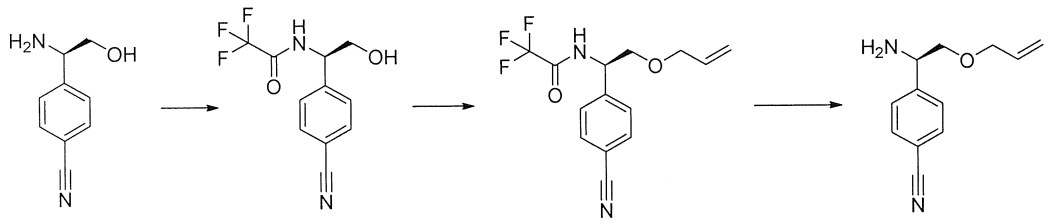


Bước 1 được thực hiện bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 73 và 74; bước 1, nhưng bằng cách sử dụng tetrahydro-2H-pyran-4-carbaldehyt thay cho 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxaldehyt. Ngoài ra, Bu_2Mg được sử dụng thay cho metyl-magie clorua. MS: $[M+H]^+ = 393$.

Bước 2: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)benzoic

Axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(hydroxy(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl) benzoic (17,4g, 44,4mmol) được khuấy trong DCM (400ml) ở RT, sau đó TEMPO (0,69g, 4,44mmol) và tetra-*n*-butylamoni clorua (5,72g, 17,8mmol) được thêm vào, sau đó cho thêm OXONE®, hợp chất monopersulfat (30g, 97,7mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 18 giờ. TEMPO (0,69g, 4,44mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 48 giờ nữa. Các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và bánh lọc được rửa bằng DCM (2 x 100ml). Các phần nước lọc kết hợp được cô dưới áp suất giảm và phần cặn tạo thành được hòa tan trong EtOAc (500ml). Các phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch HCl 2M trong nước (2 x 500ml) và nước muối (200ml), làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này bọt màu vàng nhạt (16g, hiệu suất 92%). MS: $[M-H]^- = 389$.

Ví dụ điều chế 49: 4-[(1R)-1-amino-2-(prop-2-en-1-yloxy)etyl]benzonitril



Bước 1: N-[(1R)-1-(4-xyanophenyl)-2-hydroxyetyl]-2,2,2-trifloaxetamit

Cho thêm TFAA (3,6ml, 25,2mmol) vào dung dịch chứa 4-[(1R)-1-amino-2-hydroxyetyl]benzonitril (5,0g, 25,2mmol) trong DCM (100ml) chứa TEA (10,9ml, 75,6mmol) và dung dịch này được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM và HCl 2N. Pha hữu cơ được chiết bằng DCM (2 lần) và EtOAc (2 lần). Các pha hữu cơ được thu hồi, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (4,8g, hiệu suất 74%). LCMS: $[M-H]^- = 257$.

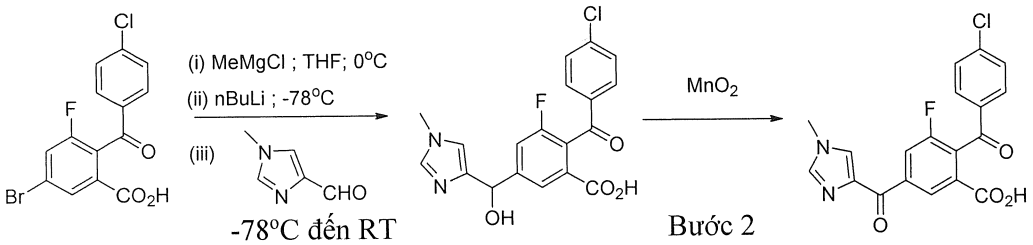
Bước 2: N-[(1R)-1-(4-xyanophenyl)-2-(prop-2-en-1-yloxy)etyl]-2,2,2-trifloaxetamit

Cho thêm từng phần NaH (phân tán 60% trong dầu, 1,5g, 36,9mmol) vào dung dịch chứa N-[(1R)-1-(4-xyanophenyl)-2-hydroxyetyl]-2,2,2-trifloaxetamit (4,76g, 18,4mmol) trong DMF (15ml) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường trơ và hỗn hợp tạo thành sau đó được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp đó, 3-iodoprop-1-en (1,7ml, 18,4mmol) được cho thêm nhỏ giọt, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó dừng bằng nước. Sản phẩm được chiết bằng EtOAc (3 lần), pha hữu cơ được rửa 3 lần bằng nước muối và dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (gradien 0-30% EtOAc trong xăng) đến thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất lỏng không màu (3,5g, hiệu suất 64%). LCMS: $[M+H]^+ = 299$.

Bước 3: 4-[(1R)-1-Amino-2-(prop-2-en-1-yloxy)etyl]benzonitril

Cho thêm, NaOH 2N (10ml) vào dung dịch chứa N-[(1R)-1-(4-xyanophenyl)-2-(prop-2-en-1-yloxy)etyl]-2,2,2-trifloaxetamit (3,5g, 11,7mmol) trong MeOH (10ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó 4ml NaOH 2N được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp này được khuấy liên tục trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ 45°C. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được phân bố giữa EtOAc và $NaHCO_3$. Pha hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không để thu được 2,3g (hiệu suất 96%) hợp chất mong muốn dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS: $[M+H]^+ = 203$.

Ví dụ điều chế 50: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)benzoic



Bước 1: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(hydroxy(1-metyl-1H-imidazol-4-yl) metyl)benzoic

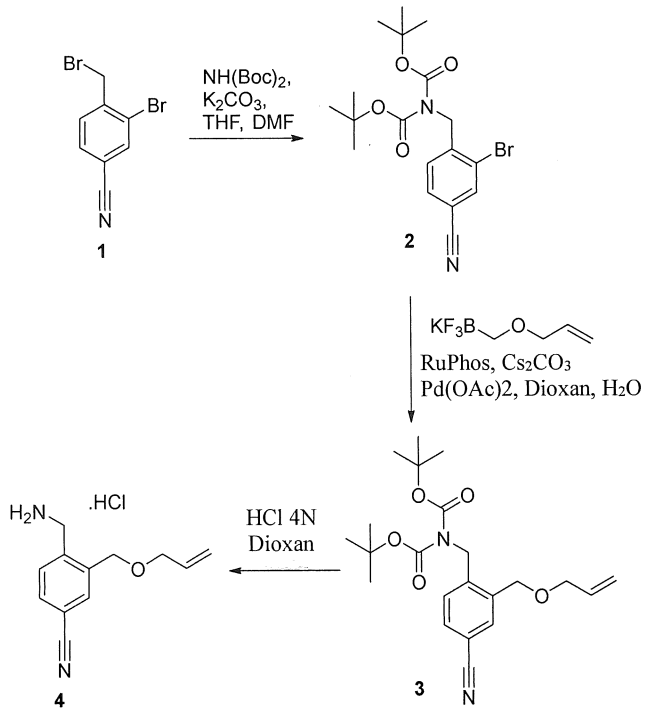
Bình đáy tròn có dung tích 10 lít được gắn với thiết bị khuấy kiểu treo có cánh khuấy lớn được nạp axit 5-brom-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (178,25g; 0,5mol) và THF khan (2610ml) được thêm vào. Dung dịch này được để nguội đến nhiệt độ sao cho -5°C<T<0°C và dung dịch chứa metyl magie clorua 3M trong THF (183ml; 0,55mol) được cho thêm nhỏ giọt với tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong được duy trì dưới 0°C. Sau khi cho thêm xong, hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 15 phút và sau đó để nguội đến -78°C. Dung dịch chứa n-butyllithi 2,5M trong hexan (259ml; 0,647 mol) được cho thêm nhỏ giọt vào với tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong được duy trì dưới -70°C. Hỗn hợp phản ứng có màu sắc được làm đậm thêm và độ đặc được tăng lên đáng kể khi kết thúc phản ứng với độ quánh giống như bùn cặn. Sau khi cho thêm xong, hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 30 phút trước khi cho thêm nhỏ giọt dung dịch chứa 1-metyl-1H-imidazol-4-carbaldehyt (71,3g; 0,648mol) trong THF khan (500ml) với tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong được duy trì dưới -70°C. Sau khi cho thêm xong, hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 30 phút, bể làm nguội được loại bỏ và hỗn hợp được để yên đến khi đạt đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được dừng bằng HCl 1M, độ pH được điều chỉnh đến 7 và toàn bộ hỗn hợp được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được chia thành 4 phần bằng nhau và mỗi phần được sắc ký trên silicagel (300g), rửa giải bằng gradien 0 – 30% MeOH trong DCM để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (151 g; 78%). MS $[M + H]^+$ = 389

Bước 2: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)benzoic

Cho thêm mangan dioxit hoạt hóa (55g; 634mmol) vào hỗn hợp khuấy chứa axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(hydroxy(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metyl)benzoic

(24,6g; 63,4mmol) trong 1,4-dioxan (600ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 110°C trong 1 giờ. LCMS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, lọc qua xelit và giấy lọc GFA, rửa bằng MeOH. Phần nước lọc và phần nước rửa được kết hợp và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu sẫm (24g). MS [M + H]$^+$ = 387.

Ví dụ điều chế 51: 3-((Alyloxy)metyl)-4-(aminometyl)benzonitril hydroclorua (4)



Bước 1: tert-butyl N-[(2-brom-4-xyano-phenyl)metyl]-N-tert-butoxycacbonyl-carbamat (2)

Hòa tan 3-brom-4-(brommetyl)benzonitril (1) (8g, 29,1mmol) trong THF (80ml) và DMF (80ml) và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ. Di-tert-butylimino carboxylat (9,48g, 43,6mmol) và kali cacbonat (6,0g, 43,6mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (250ml) và nước (250ml). Pha hữu cơ được thu hồi và pha hữu cơ được chiết bằng EtOAc (250ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (120ml), làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc, và được làm bay hơi đến khi khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách nghiền thành bột với lượng tối thiểu của metanol (~20ml) và chất rắn được thu hồi bằng cách lọc để thu được sản phẩm mong muốn (10,3g, 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$): 7,84 (1H, d), 7,59 (1H, dd), 7,23 (1H, d), 4,88 (2H, s), 1,46 (18H, s)

Bước 2: tert-butyl N-[[2-(Alyloxymetyl)-4-xyano-phenyl]metyl]-N-tert-butoxycacbonyl-carbamat (3)

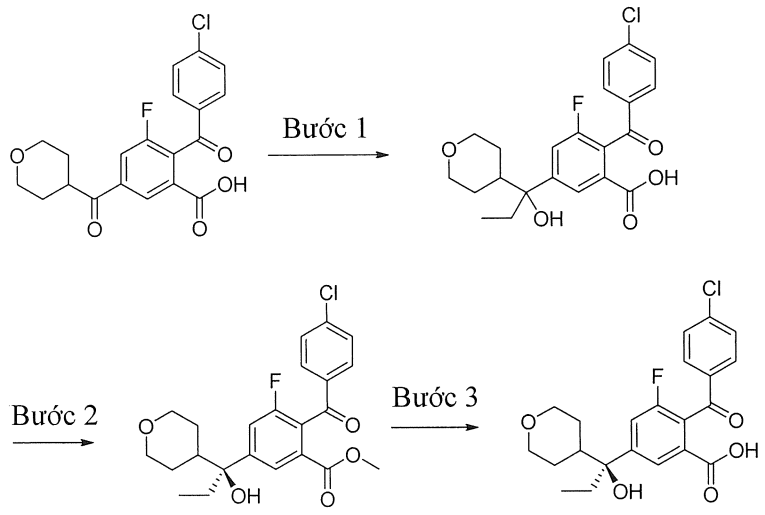
Hòa tan tert-butyl N-[(2-brom-4-xyano-phenyl)metyl]-N-tert-butoxycacbonyl-carbamat (2) (5g, 12,1mmol), RuPhos (0,569g, 1,21mmol), kali [(alyloxy)metyl]trifloborat 2,6g, 14,6mmol) và xesi cacbonat (11,9g, 36,1mmol) được hòa tan trong dioxan (90ml) và nước (10ml). Hỗn hợp được thổi nitơ trong 5 phút và sau đó paladi axetat (136mg, 0,61mmol) được thêm vào. Hỗn hợp này được thổi nitơ trong 5 phút nữa và sau đó được gia nhiệt ở 100°C trong 24 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm và phần cặn tạo thành được phân bố giữa EtOAc (150ml) và nước (150ml). Lớp hữu cơ được thu hồi và pha hữu cơ được chiết bằng EtOAc dư (150ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cho đi qua hỗn hợp nấu chảy thủy tinh kỵ nước, và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic oxit (gradien rửa giải 0 đến 20% EtOAc trong iso-Hex), để thu được sản phẩm tinh khiết (3,0g, 53%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):P 7,68 (1H, d), 7,59 - 7,56 (1H, m), 7,29 (1H, d), 5,99 - 5,89 (1H, m), 5,35 - 5,22 (2H, m), 4,86 (2H, s), 4,56 (2H, s), 4,07 - 4,04 (2H, m), 1,44 (18H, s), 0,95 - 0,82 (1H, m)

Bước 3: 3-((Alyloxy)metyl)-4-(aminometyl)benzonitril hydroclorua (4)

Hòa tan tert-butyl N-[[2-(alyloxymetyl)-4-xyano-phenyl]metyl]-N-tert-butoxycacbonyl-carbamat (3) (2,6g, 6,46mmol) trong DCM (83ml) và HCl 4N trong dioxan (28,6ml) được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Các dung môi được loại bỏ trong chân không và lượng dung môi còn lại bất kỳ được loại bỏ bằng cách làm đồng bay hơi ra khỏi clofom. Sản phẩm mong muốn (1,6g) được tách dưới dạng chất rắn màu trắng và dường như có đủ độ tinh khiết cho bước tiếp theo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): 8,51 - 8,51 (3H, m), 7,93 (1H, dd), 7,88 (1H, d), 7,71 (1H, d), 6,02 - 5,92 (1H, m), 5,33 (1H, ddd), 5,22 (1H, dd), 4,65 (2H, s), 4,16 (2H, s), 4,06 (2H, d);

Ví dụ điều chế 52: axit (S)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-

pyran-4-yl)propyl)benzoic



Bước 1: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propyl)benzoic

Cho thêm dietyl kẽm (62ml, dung dịch 1M trong hexan, 62,0mmol) và etyl lithi (36ml, dung dịch 1,72M trong dibutyl ete, 62,0mmol) vào 50ml THF ở nhiệt độ -50°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -50°C trong 1 giờ và sau đó axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)benzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế 48, 9,7g, 24,0mmol) được thêm vào dưới dạng dung dịch THF (100ml). Hỗn hợp này chuyển thành màu cam sẫm tức thì và nhiệt độ bên trong đạt -22°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -50°C trong 20 phút trước khi được tôi bằng cách cho thêm từ từ HCl 2N (500ml) (cẩn thận). Sau khi khuấy trong 1 giờ, độ pH được điều chỉnh để nằm trong khoảng từ 1 đến 2 bằng HCl 2M và phần nước được chiết bằng etyl axetat (200ml), rửa bằng HCl 2M (75ml), được làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic oxit (gradien rửa giải từ 0 đến 100% EtOAc trong iso-hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,03g, 90%) dưới dạng bọt không màu. MS: $[M+H]^+ = 421$

Bước 2: metyl (S)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propyl)benzoat

Cho thêm metyl iodua (0,934ml, 16mmol) vào bình đáy tròn chứa axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propyl)benzoic dạng thô (6,32g, 15mmol), K_2CO_3 (2,69g, 19mmol) và DMF (50ml). Hỗn hợp phản ứng được

khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó phương pháp LCMS điểm cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được hòa tan trong etyl axetat (150ml) và rửa bằng nước (100ml), sau đó bằng dung dịch LiCl 4% trong nước (2 × 100ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô để thu được bọt màu vàng nhạt. Chất đồng phân đối ảnh được tách bằng cách sử dụng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8,1g) dưới dạng chất rắn không màu.

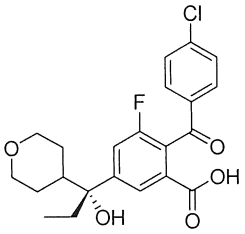
Metyl (S)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propyl)benzoat: Chất đồng phân rửa giải nhanh MS: $[M+H]^+ = 435$. $[\alpha]_D^{20} = -1,83$ (*c* 1,0, MeOH).

Metyl (R)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propyl)benzoat: Chất đồng phân rửa giải chậm MS: $[M+H]^+ = 435$. $[\alpha]_D^{20} = +1,48$ (*c* 1,0, MeOH).

Bước 3: axit (S)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propyl)benzoic

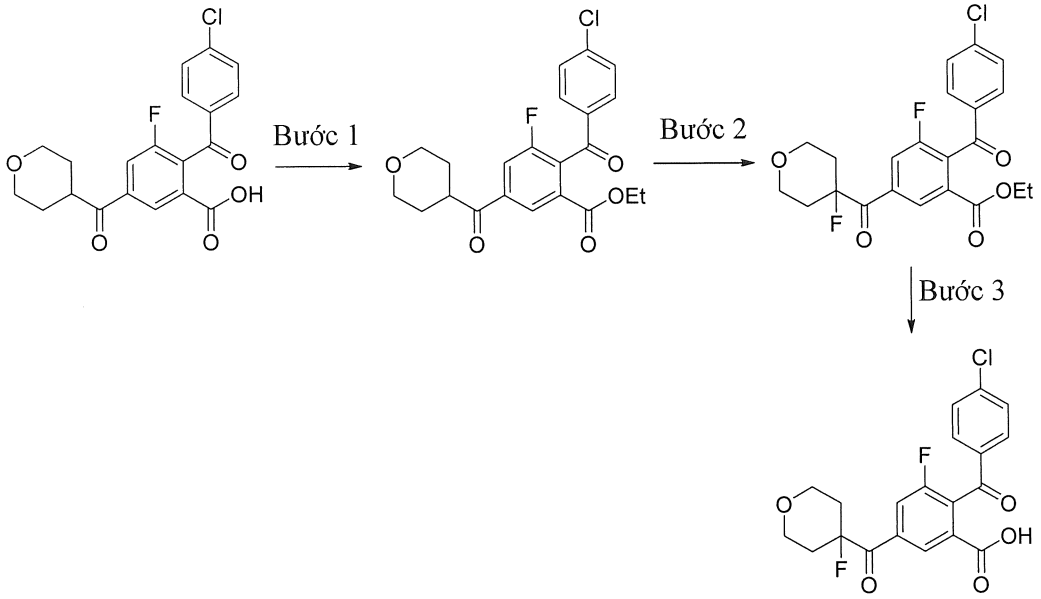
Hòa tan metyl (S)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propyl)benzoat (8,2g, 18,86mmol) trong THF (250ml), metanol (30ml) và nước (50ml). LiOH khan (2,26g, 94,3mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch tạo thành được cô đến thể tích khoảng 60ml, pha loãng bằng nước (500ml) và rửa bằng ete dietyl (400ml). Sau đó lớp nước được axit hóa bằng HCl 2N và chiết bằng DCM (3 × 200ml). Các chất chiết kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$) và được làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8,1g, định lượng) dưới dạng bọt không màu. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,86 (1H, s), 7,71 (2H, d), 7,49 - 7,41 (3H, m), 4,05 (1H, dd), 3,98 - 3,93 (1H, m), 3,43 - 3,28 (2H, m), 1,97 - 1,89 (2H, m), 1,77 - 1,74 (1H, m), 1,52 - 1,40 (2H, m), 1,20 - 1,13 (1H, m), 0,75 (3H, dd), OH và COOH not observed. MS: $[M-H^+]^- = 419$. $[\alpha]_D^{20} = -2,3$ (*c* 1,0, MeOH).

Ví dụ điều chế 52b: axit (R)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propyl)benzoic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 52, nhưng bằng cách sử dụng (R)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propyl)benzoat trong Bước 3. MS: $[M-H^+]^-$ = 419. $[\alpha]_D^{20}$ = +1,8 (*c* 10, MeOH).

Ví dụ điều chế 53: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)benzoic



Bước 1: etyl 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)benzoat

Cho thêm kali cacbonat (54,8g, 396mmol) vào dung dịch khuấy chứa axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)benzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế 48, 100g, 258mmol) trong DMF (800ml), sau đó cho thêm iodoetan (26,8ml, 334mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 18 giờ ở RT và sau đó được làm bay hơi đến khi khô dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền thành bột với nước (1 lít) và chất rắn được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng nước dư (3 × 500ml). Chất rắn được hòa tan trong DCM (750ml), làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (107g, 99%) dưới dạng chất rắn màu

vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,43 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 7,75 - 7,72 (2H, m), 7,47 - 7,44 (2H, m), 4,21 (2H, q), 4,11 - 4,05 (2H, m), 3,63 - 3,48 (3H, m), 1,97 - 1,79 (4H, m), 1,13 (3H, dd).

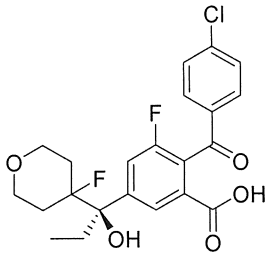
Bước 2: etyl 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)benzoat

Bình có ba cổ được gắn với cửa nạp nitơ, nhiệt kế, và phễu nhỏ giọt làm cân bằng áp suất. Bình này được nạp etyl 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)benzoat (54,0g, 129mmol) và THF khô (560ml). Sau đó hỗn hợp được làm lạnh đến -78°C và LHMDS (170ml. 170mmol, 1M trong THF) được thêm vào với tốc độ ổn định sao cho nhiệt độ phản ứng bên trong không vượt quá -60°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 20 phút, và sau đó dung dịch chứa *N*-flobenzensulfonimit (53,14g, 169mmol) trong THF (560ml) được thêm vào từ từ để đảm rằng nhiệt độ bên trong không vượt quá -60°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 20 phút, và sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng (~1 giờ). Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước (500ml) và sau đó chiết bằng etyl axetat (3 × 250ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc, và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được phần cặn thô, phần này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic oxit (cột 340g, gradien rửa giải từ 0 đến 40% EtOAc trong iso-hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (46,2g, 82%) dưới dạng chất rắn không màu. MS: $[M+H]^+ = 437$.

Bước 3: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)benzoic

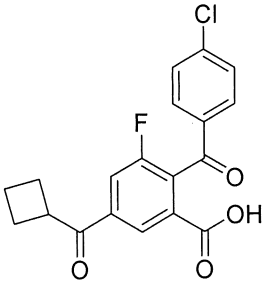
Cho thêm dung dịch NaOH 2M (530ml) vào 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)benzoat (46,2g, 105mmol) trong THF (260ml) và metanol (260ml). Dung dịch màu cam tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Ete dietyl (500ml) được thêm vào và các lớp được tách ra. Pha nước được điều chỉnh để pH = 1 bằng cách sử dụng HCl đậm đặc, và hỗn hợp tạo thành được chiết bằng etyl axetat (2 × 500ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (37,4g, 87%) dưới dạng chất rắn không màu. Sản phẩm này dường như có đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,62 (1H, s), 8,08 (1H, dd), 7,71 (2H, d), 7,46 - 7,43 (2H, m), 4,01 - 3,84 (4H, m), 2,41 - 2,22 (2H, m), 2,04 - 1,96 (2H, m).

Ví dụ điều chế 54: axit (R)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1-hydroxypropyl)benzoic



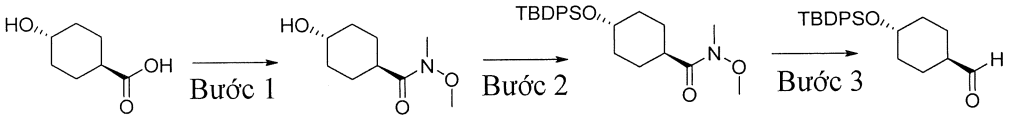
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)benzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế 53) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ điều chế 52. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,97 (1H, s), 7,71 (2H, d), 7,57 (1H, d), 7,43 (2H, d), 3,86 (2H, ddd), 3,71 - 3,59 (3H, m), 2,28 - 2,18 (1H, m), 2,03 - 1,60 (5H, m), 0,76 (3H, t). $[\alpha]_D^{20}$ = +16,06 (*c* 1,04, MeOH).

Ví dụ điều chế 55: axit 2-(4-clobenzoyl)-5-(xyclobutancacbonyl)-3-flobenzoic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ xyclobutylaldehyt bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 73, các bước 1 và 2. MS: $[M-H]^-$ = 359

Ví dụ điều chế 56: *trans*-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)xyclohexancarbaldehyt



Bước 1: *trans*-4-hydroxy-N-metoxy-N-metylxyclohexancarboxamit

Cho thêm DIPEA (91ml, 520mmol) vào dung dịch chứa axit 4-hydroxyxyclohexancarboxylic (25g, 173mmol), EDCI (32g, 208mmol) và N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (19g, 191mmol) trong DCM (500ml) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy trong 20 giờ. Hỗn hợp

phản ứng được dừng bằng dung dịch HCl 2N (50ml), được phân bố bằng nước (400ml), các lớp được lắc và tách ra, lớp nước được chiết lại bằng DCM (2 × 150ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc, và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm mong muốn (21g) dưới dạng dầu đặc màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 3,70 (3H, s), 3,68 - 3,59 (1H, m), 3,18 (3H, s), 2,70 - 2,55 (1H, m), 2,10 - 2,02 (2H, m), 1,88 - 1,80 (2H, m), 1,63 - 1,53 (2H, m), 1,38 - 1,26 (2H, m), không có mặt nhóm OH.

Bước 2: *trans*-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-N-metoxy-N-metylxyclohexan-1-carboxamit

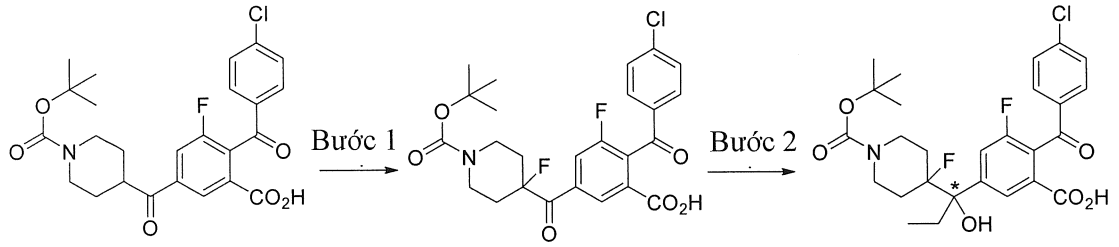
Hòa tan *trans*-4-hydroxy-N-metoxy-N-metylxyclohexancarboxamit (12,2g, 65mmol) trong DMF (200ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ. Tert-butyl(clo)diphenylsilan (19,7g, 71mmol) được thêm vào, sau đó cho thêm imidazol (4,88g, 71mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ. DMF được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và phần cặn tạo thành được hòa tan lại trong EtOAc (250ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch LiCl 4% trong nước (2 × 150ml), và sau đó làm khô (bằng MgSO4), lọc, và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic oxit (gradien rửa giải từ 0 đến 60% EtOAc trong iso-Hex) để thu được sản phẩm tinh khiết dưới dạng dầu không màu, sản phẩm này kết tinh khi để yên (19,0g, hiệu suất 69%). MS: $[M+H]^+ = 426$.

Bước 3: *trans*-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)xyclohexancarbaldehyt

Hòa tan *trans*-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-N-metoxy-N-metylxyclohexancarboxamit (0,5g, 1,17mmol) trong THF khô (7,5ml) trong môi trường nitơ. Dung dịch này được làm lạnh đến -78°C, và sau đó DIBAL (1M trong hexan, 2,11ml, 2,11mmol) được cho thêm nhỏ giọt. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1,5 giờ và sau đó dừng bằng dung dịch nước muối Rochelle 10% (10ml). Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được pha loãng thêm bằng EtOAc (40ml) và dung dịch muối Rochelle dư (15ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút trước khi được chuyển vào phễu tách. Pha hữu cơ được thu hồi, và pha hữu cơ được chiết bằng EtOAc (2 × 30ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc, và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được phần cặn thô,

phần cặn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 9,56 (1H, s), 7,67 - 7,65 (4H, m), 7,43 - 7,34 (6H, m), 3,64 - 3,55 (1H, m), 2,20 - 2,13 (1H, m), 1,95 - 1,80 (4H, m), 1,48 - 1,37 (2H, m), 1,28 - 1,20 (2H, m), 1,05 (9H, s).

Ví dụ điều chế 57: axit (-)-5-(1-(1-(*tert*-butoxycacbonyl)-4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bước 1: axit 5-(1-(*tert*-butoxycacbonyl)-4-flopiperidin-4-cacbonyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic

Khuấy hỗn hợp chứa axit 5-(1-(*tert*-butoxycacbonyl)piperidin-4-cacbonyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (hợp chất theo Ví dụ 80, bước 2, 50g, 0,102 mol) và NaOH (4,32g, 0,108 mol) trong THF khan (250ml) và MeOH khan (90ml) cho đến khi toàn bộ NaOH được hòa tan. Dung dịch này được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần cặn được hòa tan trong THF khan (400ml) và được cho thêm trong 1 phút vào dung dịch khuấy chứa 1M LHMDS trong hexan (125ml) trong THF khan (100ml) ở nhiệt độ -40°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ -40°C trước khi cho thêm dung dịch chứa *N*-flobenzensulfonimit (48,6g, 0,154 mol) trong THF khan (400ml) theo dòng ổn định trong 1 phút. Sau khi cho thêm xong, hỗn hợp này được khuấy kèm theo làm lạnh trong bể ở nhiệt độ -40°C trong 20 phút. Hỗn hợp này được dừng bằng nước (500ml), khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 2 bằng HCl 2N và sau đó phần nước được chiết bằng EtOAc (2 × 750ml). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$) và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được nghiền thành bột với DCM (500ml) và chất rắn lọc, rửa bằng DCM và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (31,3g, 60%). MS $[M-H]^-$ = 506.

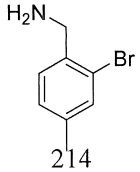
Bước 2: axit (-)-5-(1-(1-(tert-butoxycacbonyl)-4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic

Cho thêm 1,72M dung dịch chứa EtLi trong dibutyl ete (38,4ml, 65,96mmol) vào THF khan (130ml) ở nhiệt độ -50°C trong môi trường nitơ, sau đó cho thêm dietyl kẽm 1M trong hexan (66,4ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -50°C trong 70 phút trước khi cho thêm dung dịch chứa axit 5-(1-(*tert*-butoxycacbonyl)-4-flopiperidin-4-cacbonyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (13,4g, 26,38mmol) trong THF khan (130ml) theo dòng nhẹ nhàng trong 1 phút. Sau khi cho thêm xong, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -50°C trong 20 phút, được tôi bằng cách cho thêm cẩn thận nước (200ml), làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, axit hóa bằng HCl 1M và chiết vào EtOAc (2 × 500ml). Các chất chiết kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$) và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền thành bột với isohexan (500ml), dung môi được lắng gạn và chất rắn không màu được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng raxemat. (13,9g, 99%). MS $[M-H]^-$ = 536. Chất raxemat này (11,2g) được tách bằng phương pháp SFC để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất đồng phân rửa giải chậm (5,11g, hiệu suất 45%).

Axit (+)-5-(1-(1-(tert-butoxycacbonyl)-4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic: Chất đồng phân rửa giải nhanh* ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,97 (1H, s), 7,72 (2H, d), 7,54 (1H, d), 7,43 (2H, d), 4,01 - 4,01 (2H, m), 3,00 - 2,89 (2H, m), 2,28 - 2,19 (1H, m), 2,08 - 1,98 (2H, m), 1,81 - 1,50 (3H, m), 1,43 (9H, s), 0,75 (3H, dd), không quan sát được proton có thể trao đổi. $[\alpha]_D^{20}$ = +31,41° (*c* 1, MeOH).

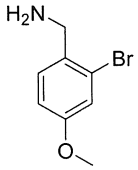
Axit (-)-5-(1-(1-(tert-butoxycacbonyl)-4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic: Chất đồng phân rửa giải chậm* ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,97 (1H, s), 7,72 (2H, d), 7,54 (1H, d), 7,43 (2H, d), 4,01 - 4,01 (2H, m), 3,00 - 2,89 (2H, m), 2,28 - 2,19 (1H, m), 2,08 - 1,98 (2H, m), 1,81 - 1,50 (3H, m), 1,43 (9H, s), 0,75 (3H, dd), không quan sát được proton có thể trao đổi. $[\alpha]_D^{20}$ = -31,33° (*c* 1, MeOH).

Ví dụ điều chế 58: (2-brom-4-metylphenyl)metanamin



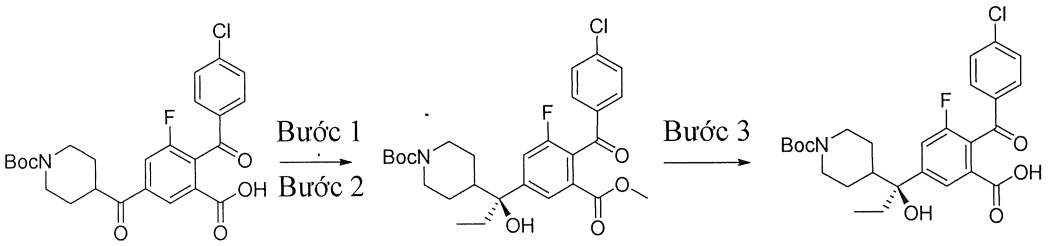
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 33, Bước 1; từ 2-brom-4-metylbenzonitril. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,37 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,08 (1H, d), 3,86 (2H, s), 2,31 (3H, s).

Ví dụ điều chế 59: (2-brom-4-metoxyphenyl)metanamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 33, Bước 1; từ 2-brom-4-metylbenzonitril. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,26(1H, d), 7,11 (1H, d), 6,84 (1H, dd), 3,85 (2H, s), 3,79 (3H, s), 1,5 (2H, br s).

Ví dụ điều chế 60: axit (S)-5-(1-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic



Các bước 1-2. Bắt đầu từ piperidin keton (Ví dụ 80 và 81, bước 2, 11,0g, 23mmol), các bước 1 và 2 được thực hiện bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả của Ví dụ điều chế 52, Bước 1-2, hỗn hợp raxemic được tách ra bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được

(-)-tert-butyl-(S)-4-(1-(4-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(metoxycacbonyl)phenyl)-1-hydroxypropyl)piperidin-1-carboxylat (3g). MS: $[M+H]^+$ = 534, $[\alpha]_D^{20}$ = -34,15 (*c* 1,18, MeOH).

và

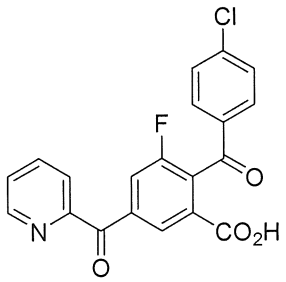
(+)-tert-butyl-(S)-4-(1-(4-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(metoxyCacbonyl)phenyl)-1-hydroxypropyl)piperidin-1-carboxylat (3,6g). MS: $[M+H]^+$ = 534, $[\alpha]_D^{20}$ = +24,46 (*c*

1,02, MeOH).

Bước 3: axit (S)-5-(1-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic

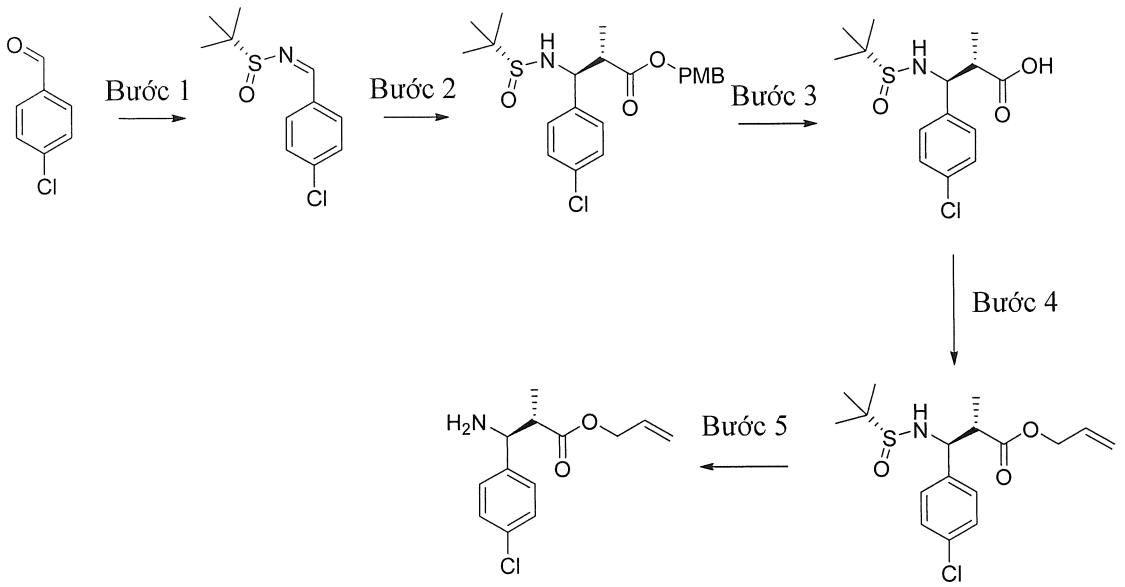
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ điều chế 52, bước 3, (-)-tert-butyl (S)-4-(1-(4-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(metoxycacbonyl)phenyl)-1-hydroxypropyl)piperidin-1-carboxylat (3,0g, 5,6mmol) thu được 3,1g hợp chất nêu ở đề mục này. MS: $[M+H]^+ = 518$, $[\alpha]_D^{20} = -37,51$ (0,97 g/100ml),

Ví dụ điều chế 61: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(pyridin-2-cacbonyl)benzoic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 73 (bước 1-2) nhưng bằng cách sử dụng pyridin-2-carboxaldehyt trong bước 1. Iot (2 đương lượng mol), K_2CO_3 (2 đương lượng mol), Ki (0,25 đương lượng mol) trong nước (90°C) được sử dụng điều kiện oxy hóa thay thế trong Bước 2. MS: $[M + H]^+ = 384$.

Ví dụ điều chế 62: prop-2-en-1-yl (2S,3S)-3-amino-3-(4-clophenyl)-2-metylpropanoat



Bước 1: N-[(1Z)-(4-clophenyl)metyliden]-2-metylpropan-2-(R)sulfinamit. (R)-2-metylpropan-2-sulfinamit (18,1g, 150mmol), 4-clobenzaldehyt (20,0g, 143mmol) và Cs_2CO_3 (51,0g, 157mmol) được tạo huyền phù trong DCM (150ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được lọc qua Xelit và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (26,0g, hiệu suất 75%). LCMS: $[M+H]^+ = 244$.

Bước 2: (4-metoxyphenyl)metyl (2S,3S)-3-(4-clophenyl)-2-metyl-3-[(2-metylpropan-2- (R)-sulfinyl)amino]propanoat. n-BuLi (2,5M trong hexan, 16,8ml, 45mml) được cho thêm từ từ vào dung dịch chứa diisopropylamin (6,3ml, 45mmol) trong THF (20ml) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở cùng nhiệt độ. Sau đó, hỗn hợp được làm lạnh đến -78°C và (4-metoxyphenyl)metyl propanoat (7,2ml, 40mmol) được cho thêm từ từ vào, duy trì nhiệt độ thấp hơn -70°C. Sau 30 phút, clotriisopropoxytitan (IV) (1M trong hexan, 80ml, 84mmol) được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng và việc khuấy được duy trì trong 30 phút nữa ở nhiệt độ -78°C. Cuối cùng, dung dịch chứa N-[(1Z)-(4-clophenyl)metyliden]-2-metylpropan-2-(R)sulfinamit (5,0g, 20mmol) trong THF (15ml) được thêm từ từ vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ -78°C. NH_4Cl (dung dịch), nước và EtOAc được cho thêm vào phản ứng, hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy mạnh trong 30 phút để hòa tan phần lớn chất rắn. Pha hữu cơ được tách ra và pha hữu cơ này được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các pha hữu cơ được thu hồi, được

làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần cặn được nạp vào cột silicagel (gradien 0-100% EtOAc trong xăng) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu vàng (5,1g, hiệu suất 58%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,39-7,27 (2H, m), 7,24 (2H, d), 7,00 (2H, t), 6,91-6,80 (2H, m), 5,72-5,63 (1H, m), 4,88-4,73 (2H, m), 4,24 (1H, t), 3,75 (3H, s), 2,99-2,87 (1H, m), 1,28 (3H, d), 1,02-0,90 (9H, m).

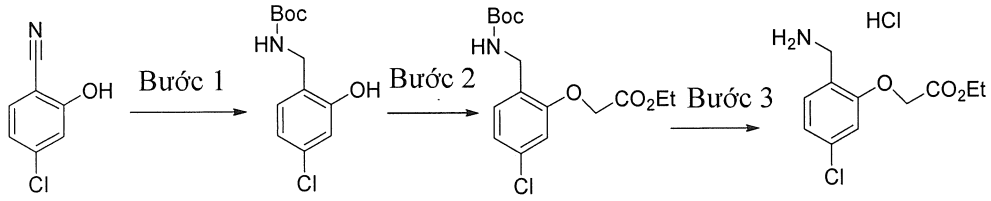
Bước 3: axit (2S,3S)-3-(4-clophenyl)-2-metyl-3-[(2-metylpropan-2-(R)-sulfinyl)amino]propanoic. Cho thêm TFA (12ml) vào dung dịch chứa (4-metoxyphenyl)metyl (2S,3S)-3-(4-clophenyl)-2-metyl-3-[(2-metylpropan-2- (R)-sulfinyl)amino]propanoat (6,0g, 13,7mmol) trong DCM (20ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được phân bố giữa HCl 1M và EtOAc. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 lần), các pha hữu cơ được thu hồi, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, chất này được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. LCMS: $[M+H]^+ = 318$.

Bước 4: prop-2-en-1-yl (2S,3S)-3-(4-clophenyl)-2-metyl-3-[(2-metylpropan-2-(R)-sulfinyl)amino]propanoat. Cho thêm alyl bromua (2,3ml, 26mmol) vào huyền phù chứa axit (2S,3S)-3-(4-clophenyl)-2-metyl-3-[(2-metylpropan-2-(R)-sulfinyl)amino]propanoic (sản phẩm thô thu được từ bước trước đó, khoảng 13mmol) và K_2CO_3 (5,4g, 39mmol) trong DMF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, tôi bằng nước và chiết bằng EtOAc. Chất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần cặn được nạp vào cột silicagel (gradien 0-100% EtOAc trong xăng) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu vàng (2,8g, hợp chất 57% theo 2 bước). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,40-7,32 (2H, m), 7,29 (2H, d), 5,74-5,58 (2H, m), 5,15-5,02 (2H, m), 4,41-4,31 (2H, m), 4,27 (1H, t), 3,00-2,88 (1H, m), 1,28 (3H, d), 1,01 (9H, s).

Bước 5: Prop-2-en-1-yl (2S,3S)-3-amino-3-(4-clophenyl)-2-metylpropanoat. Cho thêm HCl (4M trong dioxan, 15ml) vào dung dịch chứa prop-2-en-1-yl (2S,3S)-3-(4-clophenyl)-2-metyl-3-[(2-metylpropan-2-(R)-sulfinyl)amino]propanoat (2,8g, 7,8mmol) trong EtOH (20ml) và huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được

phân bố giữa $NaHCO_3$ và EtOAc. Chất hữu cơ được thu hồi, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu vàng (1,7g, hiệu suất 86%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,34 (4H, s), 5,81-5,68 (1H, m), 5,22-5,06 (2H, m), 4,46-4,33 (2H, m), 4,07-3,94 (1H, m), 2,76-2,60 (1H, m), 1,96 (2H, s), 1,09 (3H, d).

Ví dụ điều chế 63: etyl 2-[2-(aminometyl)-5-clophenoxy]axetat hydroclorua



Bước 1: tert-butyl N-[(4-clo-2-hydroxyphenyl)metyl]carbamat

Cho thêm Boc_2O (4,36g, 20,0mmol) và $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (0,24g, 1,0mmol) vào dung dịch khuấy chứa 4-clo-2-hydroxybenzonitril (1,57g, 10,0mmol) trong metanol khô (70ml), để nguội đến nhiệt độ 0°C. Sau đó, $NaBH_4$ (2,65g, 70,0mmol) được cho thêm vào theo từng phần nhỏ trong 30 phút. Phản ứng này là phản ứng phát nhiệt và có sủi bọt. Hỗn hợp phản ứng tạo thành chứa chất kết tủa màu đen đã nghiền mịn được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ nữa, ở thời điểm này dietylentriamin (1,1ml, 20,0mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy trong trong 30 phút trước khi làm bay hơi dung môi. Phần cặn được hòa tan trong DCM (50ml), piperidin (2ml) được thêm vào và khuấy trong 30 phút, sau đó pha hữu cơ được rửa bằng nước và $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô (bằng $MgSO_4$) và dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,47g, 57%). MS:$[M + H]^+ = 256$.

Bước 2: etyl 2-[2-({[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}metyl)-5-clophenoxy]axetat

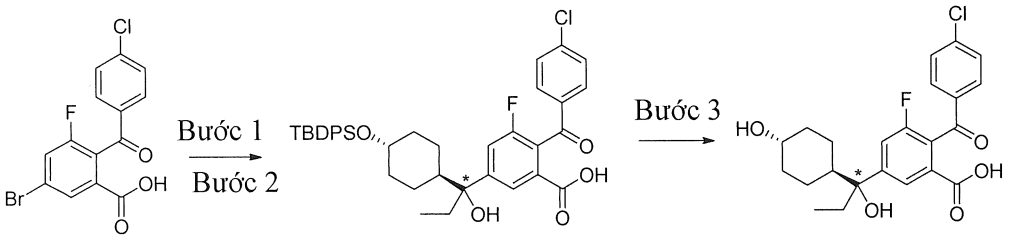
Cho thêm K_2CO_3 (0,95g, 6,9mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl N-[(4-clo-2-hydroxyphenyl)metyl]carbamat (1,47g, 5,7mmol) trong DMF (30ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Etyl bromaxetat (1,4ml, 8,55mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy liên tục trong 2 giờ. Nước được thêm vào, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc, pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (3 lần), làm khô và dung môi được làm bay hơi. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng ete dầu mỏ – EtOAc 0-40% để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,64g,

84%). MS:$[M + H]^+$ = 243 (M-Boc).

Bước 3: etyl 2-[2-(aminometyl)-5-clophenoxy]axetat hydroclorua

Cho thêm dioxan 4M –HCl vào dung dịch chứa etyl 2-[2-({[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}metyl)-5-clophenoxy]axetat (1,8g, 5,25mmol) trong dioxan (20ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi để thu được chất rắn màu trắng (1,3g, 89%). MS:$[M + H]^+$ = 244.

Ví dụ điều chế 64: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-*trans*-4-hydroxyxyclohexyl)propyl)benzoic (*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bước 1: axit 5-(*trans*-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)xyclohexan-1-cacbonyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ *trans*-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)xyclohexancarbaldehyt (ví dụ điều chế 56), bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 73, các bước 1 và 2. MS: $[M - H]^-$ = 641.

Bước 2: axit 5-(1-(*trans*-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)xyclohexyl)-1-hydroxypropyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ điều chế 52, bước 1, và chất đồng phân đối ảnh được tách ra bằng phương pháp SFC không đối xứng.

Axit (+)-5-(1-(trans-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)xyclohexyl)-1-hydroxypropyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic: *chất đồng phân rửa giải nhanh ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,8 (1H, s), 7,70 - 7,63 (6H, m), 7,43 - 7,34 (9H, m), 3,55 - 3,46 (1H, m), 1,94 - 1,78 (5H, m), 1,43 - 1,24 (3H, m), 1,03 (9H, s), 0,96 - 0,83 (3H, m), 0,69 (3H, t), không quan sát được proton có thể trao đổi. MS: $[M - H]^-$ = 671. $[\alpha]_D^{20}$ = +27,65 (*c* 1,0 MeOH).

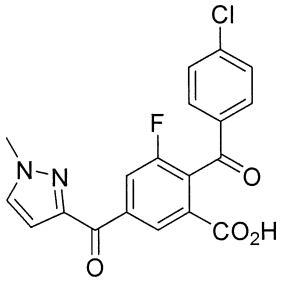
Axit (-)-5-(1-(*trans*-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)xyclohexyl)-1-hydroxypropyl)-2-

(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic: *chất đồng phân rửa giải chậm ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,79 (1H, s), 7,70 - 7,63 (6H, m), 7,44 - 7,33 (9H, m), 3,54-3,48 (1H, m), 1,96 - 1,75 (5H, m), 1,46 - 1,16 (3H, m), 1,03 (9H, s), 0,96 - 0,85 (3H, m), 0,69 (3H, t), Không quan sát được proton có thể trao đổi. MS: [M - H]- = 671. $[\alpha]_D^{20}$ = -24,62 (*c* 1,0, MeOH).

Bước 3: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-*trans*-4-hydroxyxyclohexyl)propyl)benzoic

Hòa tan axit (-)-5-1-(trans-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)xyclohexyl)-1-hydroxypropyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (3,5g, 5,2mmol) trong THF (70ml) và hỗn hợp này được xử lý bằng TBAF (1M trong THF, 20,7ml, 20,7mmol) và được gia nhiệt qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và chiết bằng etyl axetat (2 × 75ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và được làm bay hơi đến khi khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gradien rửa giải, 20 đến 100% etyl axetat trong iso-hexan (với axit formic 0,1%)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,92g, 85%) dưới dạng dầu không màu. MS: [M - H]- = 433.

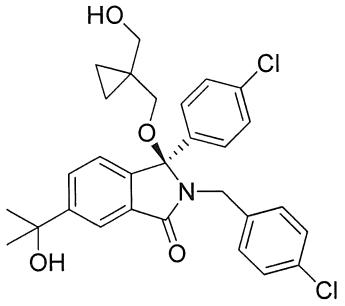
Ví dụ điều chế 65: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-3-cacbonyl)benzoic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 72, Bước 1 và Bước 2, nhưng bằng cách sử dụng 1-metyl-1H-pyrazol-3-carbaldehyt thay cho 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxaldehyt trong Bước 1; và mangan dioxit trong 1,4-dioxan ở nhiệt độ 100°C thay cho TEMPO/natri hypoclorit trong Bước 2. MS $[M + H]^+ = 387$

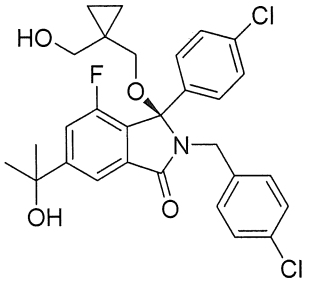
Ví dụ 1: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)

xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



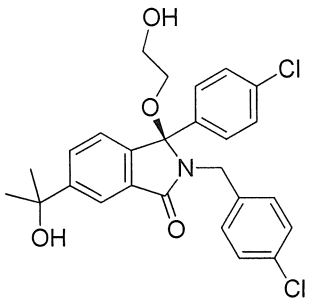
Cho thêm $Zn(II)Cl_2$ (30mg, 0,22mmol) vào dung dịch chứa MeMgBr (THF 3M, 0,97ml, 2,91mmol) trong THF (4,0ml) ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Dung dịch này được làm lạnh đến 0°C trước khi cho thêm dung dịch lạnh chứa 6-axetyl-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((3'-(hydroxymetyl) xyclopropyl)metoxy)isoindolin-1-on (hợp chất theo Ví dụ điều chế 15) (573mg, 1,12mmol) trong THF (4,0ml) và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng cách cho thêm dung dịch NH_4Cl bão hòa và hỗn hợp tạo thành chiết bằng EtOAc (x3). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và cô trong chân không. Tinh chế trên silicagel (Biotage SP4) rửa giải bằng 20% → 80% EtOAc/Pet thu được dưới sản phẩm dưới dạng gôm sáng màu (320mg; 54%). Tách bằng phương pháp HPLC không đối xứng (Chrialpak IA 250 x 10 mm i.d., 75% heptan, 2-propanol, 4,5ml/phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (Ví dụ 1) (R)-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((3'-(hydroxymetyl)xyclopropyl) metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)isoindolin-1-on. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 0,12-0,23 (2H, m, 3'-CH_2), 0,37-0,45 (2H, m, 3'-CH_2'), 1,56 (6H, s, $(CH_3)_2$), 2,76 (1H, d, J = 9,0, 2'-H), 2,88 (1H, d, J = 9,0, 2'-H'), 3,42 (1H, d, J = 11,2, 4'-H), 3,58 (1H, d, J = 11,2, 4'-H'), 4,40 (1H, d, J = 15,1, N-CH), 4,45 (1H, d, J = 15,1, N-CH'), 7,07-7,14 (4H, m, Ar-H), 7,15-7,22 (5H, m, Ar-H & 4-H), 7,76 (1H, dd, J = 1,2, 8,1, 5-H), 8,02 (1H, d, J = 1,2, 7-H); HRMS, Found; M^+ 526,1540/..

Ví dụ 2: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



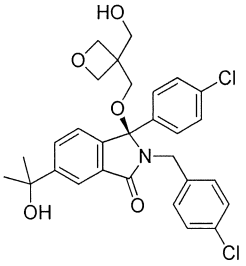
Cho $Hg(OAc)_2$ (145mg, 0,456mmol) và nước (0,3ml) vào lọ nhỏ loại dùng trong lò vi sóng. Sau khi khuấy trong 15 phút, THF (0,25ml) được thêm vào, sau đó dung dịch chứa 2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on (hợp chất theo Ví dụ điều chế 14) (150mg, 0,285mmol) trong THF (0,5ml). Dung dịch màu cam được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, sau đó axit percloric (60%, 7,5µl) được thêm vào, với màu cam chuyển dần thành màu vàng sau 2,5 giờ. Dung dịch NaOH 1M (0,8ml) được thêm vào và dung dịch chuyển thành màu nâu, sau đó $NaBH_4$ (22mg, 0,570mmol) được đưa vào và màu được chuyển thành màu xám kim loại. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ, sau đó lọc qua Xelit®, sau đó cột thiol và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tiến hành FCC [xăng-etyl axetat (100:0)→(80:20)→(50:50)→(20:80)] phần cặn thô, sau đó là HPLC điều chế thu được 28mg, 20%, chất rắn màu trắng. Việc tách hai chất đồng phân đối ảnh được tiến hành bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng để thu được (R)-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)isoindolin-1-on (hợp chất theo Ví dụ 2). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,77 (1H, d, 7-H), 7,37 (1H, dd, ArH), 7,20-7,26 (4H, m, 4 x ArH), 7,10-7,16 (4H, m, 4 x ArH), 4,55 (1H, d, NC-H'), 4,11 (1H, d, NC-H), 3,53 (1H, d, 4'-H'), 3,34 (1H, d, 4'-H), 2,96 (1H, d, 2'-H'), 2,69 (1H, d, 2'-H), 1,55-1,64 (6H, 2 x s, 2 x CH_3), 0,37-0,44 (2H, m, Cy-Py-H_2) và 0,08-0,23 (2H, m, Cy-Py-H). MS: $[M- C_5H_9O_2]^+$ 442

Ví dụ 3: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (hợp chất theo ví dụ điều chế 21) (0,062g, 0,128mmol), $ZnCl_2$ (0,005g, 0,035mmol) và MeMgCl (3M trong THF) (0,15ml, 0,46mmol) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1. Sản phẩm thu được ở dạng chất rắn có bọt màu trắng (0,030g, 0,062mmol, 47 %). Tiến hành tách bằng bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng thu được hợp chất của Ví dụ 3. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1,50 (s, 1H), 1,62 (s, 6H), 1,82 (s, 1H), 2,77-2,83 (m, 1H), 2,87-2,95 (m, 1H), 3,33-3,47 (m, 2H), 4,08 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,13-7,20 (m, 4H), 7,20-7,25 (m, 4H), 7,71 (dd, 1H), 8,0 (d, 1H); MS(ES+) m/z 486,3 $[M+H]^+$;

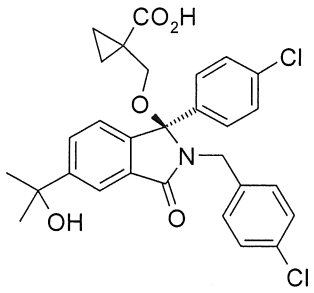
Ví dụ 4: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-3-{[3-(hydroxymetyl)oxetan-3-yl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất theo Ví dụ điều chế 23 theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 1, nhưng bằng cách sử dụng 4,5 đương lượng mol MeMgCl. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1,60 (s, 1H, OH), 1,62 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1,63 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1,92 (s, 1H, OH), 2,99 (d, 1H, J = 9,2 Hz, OCHHC), 3,03 (d, 1H, J = 9,2 Hz, OCHHC), 3,67-3,75 (m, 2H, CCH_2OH), 4,18 (d, 1H, J = 15,2 Hz, NCHH), 4,25 (d, 1H, J = 6,3 Hz, oxetan CHH), 4,30 (d, 1H, J = 6,2 Hz, oxetan CHH), 4,33 (d, 1H, J = 6,3 Hz, oxetan CHH), 4,36 (d, 1H, J = 6,2 Hz, oxetan CHH), 4,56 (d, 1H, J = 15,2 Hz, NCHH), 7,07 (d, 1H, J = 7,9 Hz, isoindolinon-H), 7,09-7,19 (m, 6H, Ar-H), 7,22 (d, 2H, J = 8,9 Hz, Ar-H), 7,73 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz,

isoindolinon-H), 8,03 (d, 1H, J = 1,7 Hz, isoindolinon-H);; MS(ES+) m/z 586,3 $[M+HCOO^-]^-$;

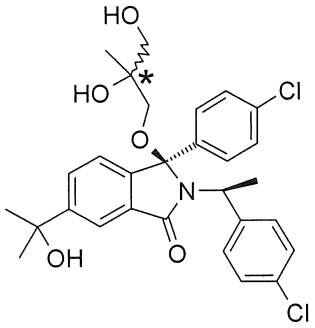
Ví dụ 5: axit 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1- carboxylic



Cho thêm natri periodat (4,1 đương lượng mol) vào dung dịch chứa 2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)isoindolin-1-on (hợp chất theo Ví dụ 1) (110mg, 0,21mmol), $RuCl_3.H_2O$ (10mg, 0,02mmol) trong hỗn hợp của EtOAc (rượu 0,7 mmol/ml), MeCN (0,7 mmol/ml rượu), và nước (0,4 mmol/ml rượu), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi được pha loãng bằng EtOAc (0,04 mmol/ml rượu) và lọc qua nút xelit. Phần nước lọc được rửa bằng nước (0,04 mmol/ml rượu) và phần nước được chiết bằng EtOAc (2 x 0,04 mmol/ml rượu). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (0,02 mmol/ml rượu), làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô trong chân không, natri periodat (185mg, 0,86mmol), MeCN (0,6ml), EtOAc (0,6ml) và nước (1,0ml). Tinh chế (SP4, silic oxit, EtOAc/xăng (AcOH 0,1%), 60%) sau đó bằng phương pháp HPLC nửa điều chế không đối xứng (C-18 silic oxit, MeCN/dung dịch axit formic 0,1%, 40%) thu được hợp chất của Ví dụ 5 dưới dạng chất rắn màu trắng (54mg, 48%). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,48-0,52 (1H, m, H-xyclopropan), 0,57-0,61 (1H, m, H-xyclopropan), 1,18-1,21 (1H, m, H-xyclopropan), 1,25-1,29 (1H, m, H-xyclopropan), 1,60 (3H, s, CH_3), 1,62 (3H, s, CH_3), 2,71 (1H, d, J = 9,6 Hz, -iso-OCHH), 3,16 (1H, d, J = 9,6 Hz, -iso-OCHH), 4,19 (1H, d, J = 15,1 Hz, NCHH), 4,58 (1H, d, J = 15,1 Hz, NCHH), 7,09-7,19 (9H, m, H-Ar), 7,71 (1H, dd, J = 1,8, 8,0 Hz, H-5), 7,98 (1H, d, J = 1,8 Hz, H-7);; LRMS (ES^-) m/z 538,3 $[M-H]^-$;

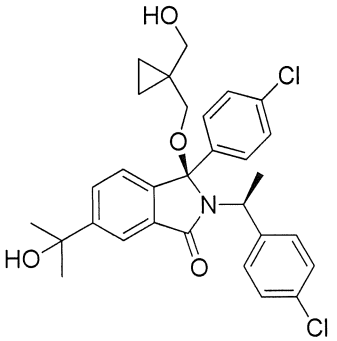
Ví dụ 6: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(1S)-1-(4-clophenyl)etyl]-3-(2,3-dihydroxy-2-metylpropoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*dưới dạng hỗn hợp chất đồng phân ở vị trí được thể hiện)



(S)-3-(4-clophenyl)-2-((S)-1-(4-clophenyl)etyl)-3-((2-(hydroxymetyl)alyl)oxy)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on, hợp chất của ví dụ điều chế 24, (90mg, 0,18mmol), $Hg(OAc)_2$ (140mg, 0,44mmol), nước (0,5ml), THF (0,5ml), NaOH 6M (0,2ml) và $NaBH_4$ (269mg, 7,1mmol). Tinh chế (SP4, silic oxit, EtOAc/xăng, 80%) thu được hợp chất của Ví dụ 6 dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân (27mg, 28%). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang 0,95 (3H, s, -iso-$OCH_2C(OHCH_3)CH_2OH$), 1,00 (3H, s, -iso-$OCH_2C(OHCH_3)CH_2OH$), 1,64 (6H, s, $C(CH_3)_2OH$), 1,65 (6H, s, $C(CH_3)_2OH$), 1,67 (3H, d, J = 7,3 Hz, $NCHCH_3$), 1,71 (3H, d, J = 7,5 Hz, $NCHCH_3$), 1,87 (2H, br s, OH x2), 2,00 (2H, br s, OH x2), 2,65-2,73 (4H, m, -iso-OCH_2 x2), 3,23-3,36 (4H, m, CH_2OH x2), 4,24 (1H, q, J =7,5 Hz, $NCHCH_3$), 4,28 (1H, q, J = 7,3 Hz, $NCHCH_3$), 7,01 (1H, d, J = 7,9 Hz, H-4), 7,02 (1H, d, J = 7,9 Hz, H-4), 7,28-7,36 (6H, m, H-Ar), 7,55-7,57 (2H, m, H-Ar), 7,71-7,74 (2H, m, H-5), 7,98-7,99 (2H, m, H-7). LRMS (ES^+) m/z 566,4 $[M+Na]^+$.

Ví dụ 7: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(1S)-1-(4-clophenyl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

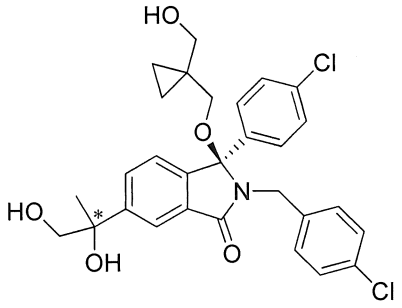


Hợp chất theo Ví dụ 7 được điều chế từ hợp chất theo Ví dụ điều chế 28 bằng

cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1. NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,33-0,36 (1H, m), 0,42-0,45 (1H, m), 0,47-0,54 (2H, m), 1,53 (3H, s), 1,55 (3H, s,), 1,84 (3H, d,), 2,89 (1H, d,), 3,21 (1H, d,), 3,56 (2H,), 4,28 (1H, q,)), 6,92-6,98 (9H, m,), 7,63 (1H, dd,), 7,85 (1H, d,); MS (ES+) 540,5 $[M+H]^+$

Ví dụ 8 và 9: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-6-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

*Hai epime riêng biệt ở vị trí được thể hiện



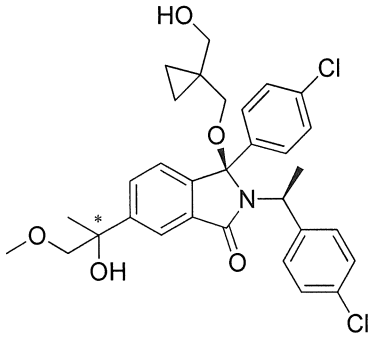
Cho thêm metyl morpholin-N-oxit (318mg, 2,71mmol) và OsO_4 (2,5% trọng lượng trong tBuOH, 0,90ml, 0,09mmol) vào dung dịch chứa 2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on, hợp chất của ví dụ điều chế 13 (1,20g, 2,36mmol) trong axeton/nước (18ml/7,1ml) và dung dịch màu vàng/cam tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (125ml), rửa bằng bão hòa trong nước natri sulphit (125ml), được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. MPLC (1:1 xăng/EtOAc với 100% EtOAc) thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng là hỗn hợp của 4 chất đồng phân không đối quang (592mg, 46%). Tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng (324mg, Chiralpak IA 250 x 10 mm, 92,5:7,5 heptan/etanol) thu được-

Hợp chất theo Ví dụ 8 (chất đồng phân 1): δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 0,13-0,16 (2H, m, 2 × c-PrH), 0,40-0,42 (2H, m, 2 × c-PrH), 1,57 (3H, s, CH_3), 2,64 (1H, d, J = 9,4 Hz, CHH'), 2,84 (1H, d, J = 9,4 Hz, CHH'), 3,35 (1H, d, J = 11,3 Hz, CHH'), 3,49 (1H, d, J = 11,3 Hz, CHH'), 3,69 (1H, d, J = 11,0 Hz, CHH'), 3,79 (1H, d, J = 11,0 Hz, CHH'), 4,19 (1H, d, J = 14,9 Hz, CHH'), 4,54 (1H, d, J = 14,9 Hz, CHH'), 7,12--7,21 (9H, m, 9 × ArH), 7,70 (1H, dd, J = 1,7 và 7,9 Hz, ArH), 7,97 (1H, d, J = 1,7 Hz, ArH).

Hợp chất theo Ví dụ 9 (chất đồng phân 2): δH (500 MHz, CDCl3) 0,14-0,15 (2H, m, 2 × c-PrH), 0,40-0,41 (2H, m, 2 × c-PrH), 1,57 (3H, s, CH3), 2,63 (1H, d, J = 9,4 Hz, CHH'), 2,85 (1H, d, J = 9,4 Hz, CHH'), 3,34 (1H, d, J = 11,3 Hz, CHH'), 3,49 (1H, d, J = 11,3 Hz, CHH'), 3,69 (1H, d, J = 11,0 Hz, CHH'), 3,81 (1H, d, J = 11,0 Hz, CHH'), 4,19 (1H, d, J = 14,9 Hz, CHH'), 4,54 (1H, d, J = 14,9 Hz, CHH'), 7,13--7,21 (9H, m, 9 × ArH), 7,69 (1H, d, J = 7,8 Hz, ArH), 7,98 (1H, s, ArH).

Ví dụ 10 và 11: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(1S)-1-(4-clophenyl)etyl]-6-(2-hydroxy-1-metoxypropan-2-yl)-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

*Hai epime riêng biệt ở vị trí được thể hiện



Ở nhiệt độ 0°C, cho thêm TBAF (1,0M trong THF, 0,13ml, 0,13mmol) vào dung dịch chứa (3R)-3-((1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl) metoxy)-3-(4-clophenyl)-2-((S)-1-(4-clophenyl)etyl)-6-(2-hydroxy-1-metoxy propan-2-yl)isoindolin-1-on, hợp chất của ví dụ điều chế 31 (80mg, 0,12mmol), trong THF (4ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, sau đó khuấy ở RT trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20ml), làm trung hòa bằng dung dịch HCl 1,0M, chiết vào EtOAc (2 × 25ml), rửa bằng nước muối (50ml) và làm khô bằng $MgSO_4$. MPLC (1:1 xăng/EtOAc với 100% EtOAc) và phương pháp HPLC nửa điều chế (ACE 5 C18-AR 150 x 4,6 mm i.d., 5um, 55:45 Axetonitril/nước + axit formic 0,1% theo thể tích) để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng là hỗn hợp chất đồng phân không đối quang (36mg, 53%); MS (ES+) 570,4 $[M+H]^+$; Tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng (82mg, Chiralpak IC 250 x 10mm pha động: Heptan/Etanol 87,5:12,5) thu được:-

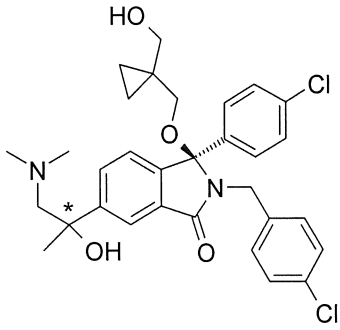
Hợp chất theo Ví dụ 11 (*chất đồng phân 1): δH (500 MHz, CDCl3) 0,32-0,36 (1H,

m, c-PrH), 0,42-0,46 (1H, m, c-PrH), 0,47-0,53 (2H, m, 2 × c-PrH), 1,44 (3H, s, CH3), 1,83 (3H, d, J = 7,3 Hz, CHCH3), 2,89 (1H, d, J = 9,5 Hz, CHH'), 3,21 (1H, d, J = 9,5 Hz, CHH'), 3,32 (3H, s, OCH3), 3,43 (1H, d, J = 9,2 Hz, CHH'), 3,54 (1H, d, J = 9,2 Hz, CHH'), 3,56 (2H, s, CH2), 4,28 (1H, q, J = 7,3 Hz, CHCH3), 6,92-6,99 (9H, m, 9 × ArH), 7,62 (1H, dd, J = 1,7 và 8,0 Hz, ArH), 7,81 (1H, d, J = 1,7 Hz, ArH). m/z 468,4 $[M\text{-}OCH2C(CH2\text{-}CH2)CH2OH]^+$

Hợp chất theo Ví dụ 10 (*chất đồng phân 2): ^{1}H-NMR δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 0,32-0,36 (1H, m, c-PrH), 0,42-0,46 (1H, m, c-PrH), 0,47-0,53 (2H, m, 2 × c-PrH), 1,46 (3H, s, CH_3), 1,83 (3H, d, J = 7,3 Hz, $CHCH_3$), 2,87 (1H, d, J = 9,5 Hz, CHH'), 3,22 (1H, d, J = 9,5 Hz, CHH'), 3,32 (3H, s, OCH_3), 3,41 (1H, d, J = 9,2 Hz, CHH'), 3,51 (1H, d, J = 9,2 Hz, CHH'), 3,56 (2H, s, CH_2), 4,28 (1H, q, J = 7,3 Hz, $CHCH_3$), 6,92-6,99 (9H, m, 9 × ArH), 7,64 (1H, dd, J = 1,7 và 7,9 Hz, ArH), 7,79 (1H, d, J = 1,7 Hz, ArH). : m/z 468,4 $[M\text{-}OCH2C(CH2\text{-}CH2)CH2OH]^+$

Ví dụ 12 và 13: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-6-[1-(dimetylamino)-2-hydroxypropan-2-yl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*Hai chất đồng phân ở vị trí được thể hiện)



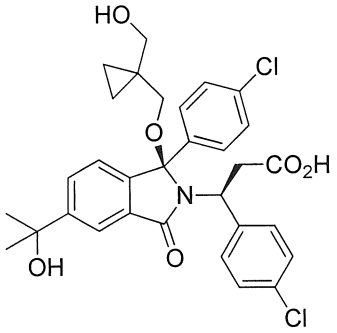
Khử bảo vệ hợp chất theo Ví dụ điều chế 34 bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 10, sau đó tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng để thu được hai chất đồng phân không đối quang:

Hợp chất theo Ví dụ 12 (*chất đồng phân 1): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 0,12-0,20 (2H, m), 0,36-0,45 (2H, m), 1,83 (3H, s), 2,58 (1H, d), 2,68-2,29 (3H, m), 2,89 (1H, d), 2,99-3,00 (3H, m), 3,29 (1H, d), 3,39-3,42 (1H, m), 3,55 (1H, d), 3,62-3,66 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,54 (1H, d), 7,11-7,22 (9H, m), 7,86 (1H, d), 7,94 (1H, s).

MS:$[M+H]^+$=569,5.

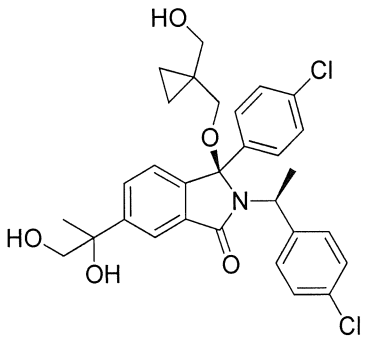
Hợp chất theo Ví dụ 13 (* chất đồng phân 2): 1H NMR (500 MHz, CDCl3) 0,12-0,23 (2H, m), 0,36-0,42 (2H, m), 1,80 (3H, s), 2,42 (1H, d), 2,64 (3H, s), 2,92 (1H, d), 2,99-3,00 (3H, m), 3,15 (1H, d), 3,40-3,45 (1H, m), 3,58-3,63 (2H, m), 4,17 (1H, d), 4,53 (1H, d), 7,11-7,15 (4H, m), 7,19-7,23 (5H, m), 7,85 (1H, s), 7,96 (1H, d). MS:[M+H]+=569,5.

Ví dụ 14: axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic



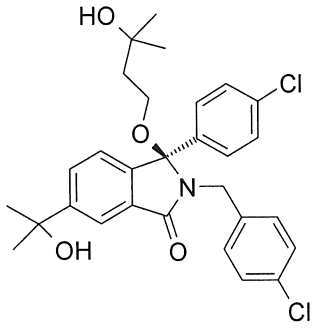
Hợp chất theo Ví dụ 14 được điều chế từ hợp chất theo Ví dụ điều chế 40, bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 1. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 0,40-0,44 (4H, m, 4 × c-PrH), 1,47 (6H, s, 2 × CH_3), 2,91 (1H, d, J = 9,2 Hz, CHH'), 3,09-3,21 (2H, m, CHH' và CHCHH'), 3,51 (2H, s, CH_2), 3,73 (1H, dd, J = 11,1 và 16,2 Hz, CHCHH'), 4,64 (1H, dd, J = 3,6 và 11,1 Hz, CHCHH'), 6,89-6,97 (8H, m, 8 × ArH), 7,02 (1H, d, J = 8,0 Hz, ArH), 7,65 (1H, dd, J = 1,7 và 8,0 Hz, ArH), 7,89 (1H, d). MS. 582,1 $(M-H^+)^-$

Ví dụ 15: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(1S)-1-(4-clophenyl)etyl]-6-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Hợp chất theo Ví dụ 15 được điều chế từ (R)-3-(4-clophenyl)-2-((S)-1-(4-clophenyl)etyl)-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on (hợp chất theo ví dụ điều chế 27); bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 8. Sản phẩm thu được ở dạng chất rắn màu trắng là hỗn hợp chất đồng phân không đối quang (65mg, 31 (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,34-0,36 (1H, m, c-PrH), 0,43-0,52 (3H, m, 3 × c-PrH), 1,49-1,50 (3H, m, CH_3), 1,82-1,84 (3H, m, $NCHCH_3$), 2,89-2,92 (1H, m, alkyl-CH), 3,18-3,21 (1H, m, alkyl-CH), 3,51-3,56 (2H, m, 2 × alkyl-CH), 3,58-3,63 (1H, m, alkyl-CH), 3,71-3,75 (1H, m, alkyl-CH), 4,28 (1H, q, J = 7,3 Hz, $NCHCH_3$), 6,92-6,97 (8H, m, 8 × ArH), 7,00 (1H, d, J = 7,9 Hz, ArH), 7,60-7,62 (1H, m, ArH), 7,84-7,85 (1H, m, ArH); MS (ES+) 454,3 $[M\text{-}HOCH_2(c\text{-}Pr)CH_2O]^+$;

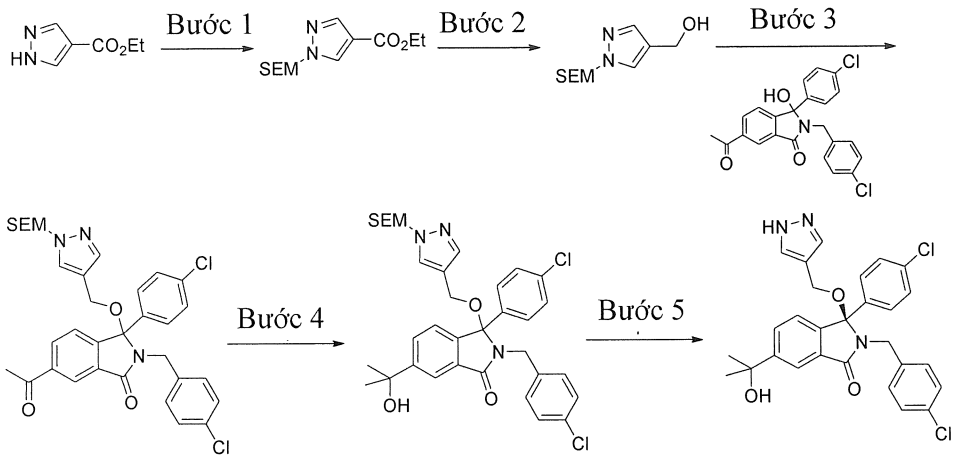
Ví dụ 16: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-3-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Hợp chất theo Ví dụ 16 được điều chế từ hợp chất theo Ví dụ điều chế 41, bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1. Tinh chế bằng phương pháp HPLC không đối xứng (Chiralpak IC 250 x 10mm, Pha động: heptan/etanol 80:20): thu được hợp chất theo Ví dụ 16: (R)-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)isoindolin-1-on (39mg). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,98 (3H, s, CH_3), 1,02 (3H, s, CH_3), 1,13-1,19 (1H, m, CH), 1,35-1,41 (1H, m, CH), 1,55 (3H, s, CH_3), 1,56 (3H, s, CH_3), 2,75-2,80 (1H, m, CH), 2,86-2,91 (1H, m, CH), 3,91 (1H, d, J = 14,9 Hz, NCHH'), 4,65 (1H, d, J = 14,9 Hz, NCHH'), 7,03 (1H, d, J = 7,9 Hz, ArH), 7,11-7,18 (8H, m, 8 × ArH), 7,65 (1H, dd, J = 1,7 và 7,9 Hz, ArH), 7,93 (1H, d, J = 1,7 Hz, ArH); ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ 29,1, 29,9, 31,9, 32,0, 41,5, 42,4, 60,0, 70,0, 72,6, 95,2, 120,0, 122,7, 127,8,

128,4, 128,8, 129,5, 130,7, 131,4, 133,3, 134,7, 136,2, 137,0, 143,4, 151,7, 168,3; MS (ES+) 424,3 $[M-(OH)C(CH_3)_2CH_2CH_2O]^-$;

Ví dụ 17: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[(1H-pyrazol-4-yl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Ví dụ 17, Bước 1: Etyl 1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat

Cho thêm NaH (80% trong dầu, 130mg, 4,3mmol, 1,5 đương lượng) vào 4-etoxycacbonyl-1H-pyrazol (400mg, 2,86mmol, 1 đương lượng) trong THF (8ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. SEMCl (556µl, 3,14mmol, 1,1 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp được phân bố giữa EtOAc (2 × 30ml) và nước (20ml), các lớp hữu cơ làm khô (bằng $MgSO_4$) và dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp MPLC trên silic oxit bằng gradien rửa giải từ 5-20% EtOAc/xăng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu trong suốt (657mg, 85%); HRMS theo thực nghiệm 271,1468 MH+

Ví dụ 17, Bước 2: (1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)metanol

Cho thêm $LiAlH_4$ (1M trong THF, 1,94ml, 1,94mmol, 1,5 đương lượng) vào etyl 1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat (350mg, 1,29mmol) trong THF (4ml) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Nước (74µl) được thêm vào, sau đó NaOH (dung dịch 15%, 220µl) và nước (74µl). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, lọc, các chất rắn được rửa bằng EtOAc, và phần nước lọc làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu trong suốt (330mg, >100%); HRMS

theo tính toán đối với hợp chất $C_{10}H_{21}O_2N_2Si$ 229,1367, theo thực nghiệm 229,1361. MH+

Ví dụ 17, Bước 3: 6-axetyl-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)metoxy)isoindolin-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ điều chế 12 bằng cách sử dụng 6-axetyl-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on (hợp chất theo ví dụ điều chế 20) (150mg, 0,35mmol, 1 đương lượng), $SOCl_2$ (51µl, 0,70mmol, 2 đương lượng) và (1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)metanol (161mg, 0,70mmol, 2 đương lượng) Hợp chất nêu ở đề mục này thu được ở dạng thủy tinh trong suốt (105mg, 47%); HRMS theo thực nghiệm 636,1830. MH+

Ví dụ 17, Bước 4: 2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-((1-((2-(trimetylsilyl)etoxy) metyl)-1H-pyrazol-4-yl)metoxy)isoindolin-1-on

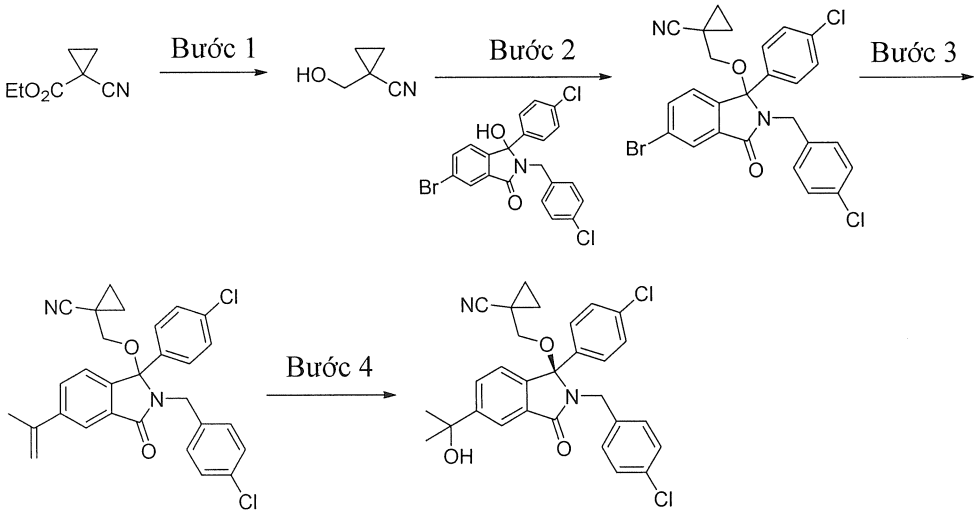
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng MeMgCl (151µl, 3M trong THF, 0,45mmol, 1,5 đương lượng) và $ZnCl_2$ (8mg, 0,06mmol, 0,2 đương lượng) trong THF (1ml), sau đó 6-axetyl-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)metoxy)isoindolin-1-on (192mg, 0,30mmol, 1 đương lượng). Hợp chất nêu ở đề mục này thu được ở dạng gôm trong suốt (78mg, 40%); HRMS 652,2145. MH+

Ví dụ 17, Bước 5: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[(1H-pyrazol-4-yl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Cho thêm $Et_4NF.H_2O$ (149mg, 1,0mmol, 10 đương lượng) và rây phân tử 4A (50mg) vào 2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-((1-((2-(trimetylsilyl)etoxy) metyl)-1H-pyrazol-4-yl)metoxy)isoindolin-1-on (65mg, 0,1mmol) trong THF (2ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 65°C trong 3 giờ, để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và phân bố giữa EtOAc (25ml) và nước (3 x 20ml). Lớp hữu cơ được làm khô (bằng $MgSO_4$) và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được chất rắn màu trắng (25mg, 48%). Chất đồng phân đối ảnh được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng (Daicel Chiralpak IA, 250 x 10mm i.d.,

5µm, n-heptan: 2-propanol 5:1; 4,7ml/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6mg). ^{1}H NMR (500 MHz; $CDCl_3$) δ_H 1,63 (6H, 2 × s), 3,66 (1H, d), 3,76 Hz (1H, d), 4,00 (1H, d), 4,72 (1H, d), 7,08-7,27 (9H, m), 7,72 (1H, dd), 8,03 (1H, dd); HRMS found 522,1334. MH+

Ví dụ 18: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril



Ví dụ 18, Bước 1: 1-(hydroxymetyl)xyclopropancacbonitril

Cho thêm $LiBH_4$ (573mg, 26,3mmol, 2 đương lượng) vào etyl-1-xyanoxyclopropan carboxylat (1,7ml, 13,15mmol, 1 đương lượng) trong THF (18ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 50 °C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và $NaHCO_3$ (dung dịch bão hòa) được thêm vào cho đến khi sự giải phóng chất khí ngừng lại. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước muối (20ml) và chiết bằng EtOAc (1 × 60ml), DCM (3 × 60ml) và 10% MeOH/DCM (2 × 60ml). Các chất chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô (bằng $MgSO_4$) và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu trong suốt (820mg, 65%); ^{1}H NMR (500 MHz; $CDCl_3$): 0,96-1,01 (2H, m), 1,27-1,31 (2H, m), 3,64 (2H, s).

Ví dụ 18, Bước 2: 1-(((5-brom-2-(4-clobenzyl)-1-(4-clophenyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropan-1-cacbonitril

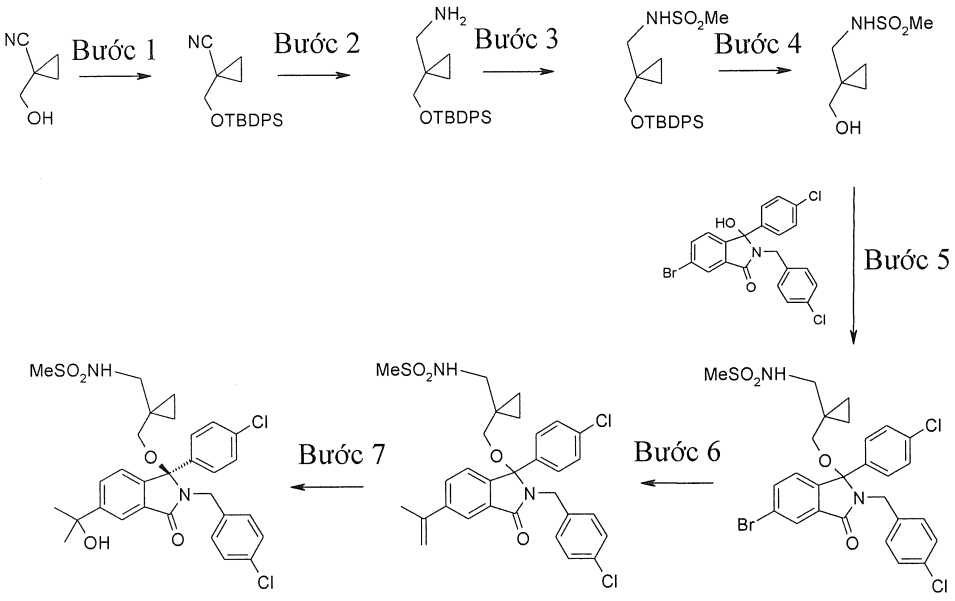
Cho thêm thionyl clorua (120µl, 1,64mmol, 2 đương lượng) vào 6-brom-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on (hợp chất theo ví dụ điều chế 8)

(382mg, 0,82mmol, 1 đương lượng) trong THF (4ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không, phần cặn được hòa tan lại trong THF (2ml), rượu xyano (hợp chất theo Ví dụ 18, Bước 1; 160mg, 1,64mmol, 2 đương lượng) trong THF (2ml) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (2 × 30ml) và rửa bằng nước. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng phương pháp MPLC trên SiO_2 với gradien rửa giải từ 0-2% Et_2O/DCM để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm trong suốt (390mg, 87%); MS (ES+) 543,3, 545,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 18, Bước 3 và 4: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril

Bằng cách sử dụng sản phẩm thu được từ Ví dụ 18, Bước 2, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ điều chế 13 và Ví dụ 2: 1H NMR (500 MHz; CDCl3): 0,35-0,42 (1H, m), 0,42-0,49 (1H, m), 1,09-1,20 (2H, m), 1,62 (2 × 3H, 2 × s), 2,31 (1H, d), 2,91 (1H, d), 4,02 (1H, d), 4,72 (1H, d), 7,15-7,22 (5H, m), 7,25-7,30 (4H, m), 7,74 (1H, dd), 8,00 (1H, d); MS (ES+) 521,4, 523,4 [M+H]+.

Ví dụ 19: N-{[1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropyl]metyl}metansulfonamit



Ví dụ 19, Bước 1: 1-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl) xyclopropancacbonitril

1-(Hydroxymetyl)xyclopropancacbonitril (1,1g, 11,3mmol), TBDPSCl (2,66ml, 11,3mmol, 1 đương lượng), imidazol (926mg, 13,6mmol, 1,2 đương lượng) và DMAP (69mg, 0,57mmol, 0,05 đương lượng) được kết hợp trong DCM (15ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc (2 × 20ml) và nước (20ml), rửa bằng nước muối, làm khô (bằng $MgSO_4$) và dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp MPLC trên silic oxit với gradien rửa giải từ 2-40% EtOAc/xăng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu trong suốt (2,05g, 54%); HRMS theo tính toán đối với $C_{21}H_{29}O_1N_2Si$ 353,2044, theo thực nghiệm353,2034.

Ví dụ 19, Bước 2: (1-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl) metanamin

Hòa tan 1-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)xyclopropancacbonitril (220mg, 0,66mmol) trong MeOH (10ml) và hỗn hợp này được hydro hóa bằng chất xúc tác niken Raney trên Thales H-cube ở nhiệt độ 20°C, 20ba trong 3 giờ, với tốc độ tái tuần hoàn hỗn hợp phản ứng không đổi (tốc độ dòng 1ml/phút). Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MPLC trên silic oxit với gradien rửa giải từ 0-20% MeOH/EtOAc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm trong suốt (78mg, 46%); ^1H NMR (500 MHz; $CDCl_3$) 0,30-0,41 (4H, m), 1,06 (9H, s), 2,38 (2H, br s), 2,72 (2H, s), 3,57 (2H, s), 7,35-7,46 (6H, m), 7,62-7,69 (4H,

m).

Ví dụ 19, Bước 3: N-((1-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)metyl) metansulfonamit

Cho thêm MsCl (120 µL, 1,54mmol, 1,1 đương lượng) vào hỗn hợp của (1-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl) metanamin (480mg, 1,4mmol, 1 đương lượng) và Et_3N (236 µL, 1,69mmol, 1,2 đương lượng) trong DCM (4ml) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, phân bố giữa DCM (2 x 30ml) và nước (20ml), rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp MPLC trên SiO_2 với gradien từ 10-35% EtOAc/xăng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (520mg, 88%); ^1H NMR(500 MHz; $CDCl_3$) 0,36-0,40 (2H, m), 0,49-0,54 (2H, m), 1,08 (9H, s), 2,90 (3H, s), 3,15 (2H, d), 3,54 (2H, s), 4,93 (1H, m), 7,36-7,51 (6H, m), 7,62-7,68 (4H, m).

Ví dụ 19, Bước 4: N-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metyl) metansulfonamit

N-((1-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)metyl) metansulfonamit (500mg, 1,2mmol, 1 đương lượng) và Et_4NF (197mg, 1,32mmol, 1,1 đương lượng) được kết hợp trong THF (10ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (10ml) và nước muối (10ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 20ml) và DCM (4 x 20ml). Các chất chiết hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng $MgSO_4$, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp MPLC trên SiO_2 với gradien từ 70-100% EtOAc/xăng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu trong suốt (188mg, 88%); MS ES- 178,1 $[M-H]^-$.

Ví dụ 19, Bước 5: N-((1-(((5-brom-2-(4-clobenzyl)-1-(4-clophenyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropyl)metyl)metansulfonamit

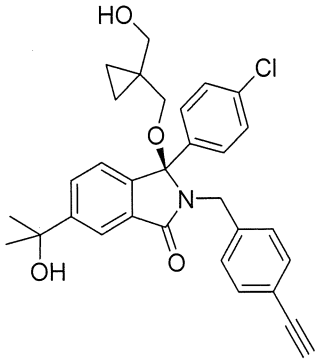
Cho thêm thionyl clorua (117ul, 1,62mmol, 2 đương lượng) vào 6-brom-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on (hợp chất theo ví dụ điều chế 8) (375mg, 0,81mmol, 1 đương lượng) và DMF (1 giọt, chất xúc tác) trong THF (4ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không, phần cặn được hòa tan lại trong THF (2ml), và rượu trong THF

(2ml) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 96 giờ, phân bố giữa EtOAc (2 x 30ml) và nước (20ml). Các chất chiết hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng $MgSO_4$, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp MPLC trên SiO_2 với gradien từ 25-50% EtOAc/xăng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm trong suốt (385mg, 76%); MS ES- 523,2 $[M-H]^-$.

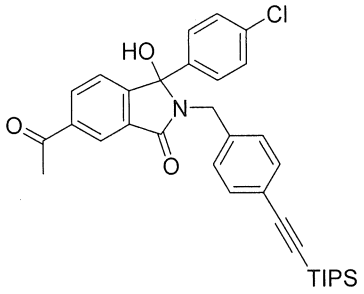
Ví dụ 19, Bước 6 và 7: N-{[1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropyl]metyl}metansulfonamit

Từ sản phẩm thu được trong Bước 5; hợp chất theo Ví dụ 19 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả của Ví dụ điều chế 13 và Ví dụ 2,1H NMR(500 MHz; $CDCl_3$) 0,08-0,17 (2H, m), 0,38-0,47 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,63 (3H, s), 1,83 (1H, s), 2,53 (1H, d), 2,80 (1H, d), 2,84-2,93 (4H, m), 3,16 (1H, dd), 4,15 (1H, d), 4,30 (1H, t), 4,59 (1H, d), 7,13-7,19 (5H, m), 7,19-7,27 (4H, m), 7,75 (1H, dd), 8,00 (1H, d); MS ES+ 603,4, 605,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 20: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-etynylphenyl)metyl]-3-{[1-(hydroxymetyl) xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

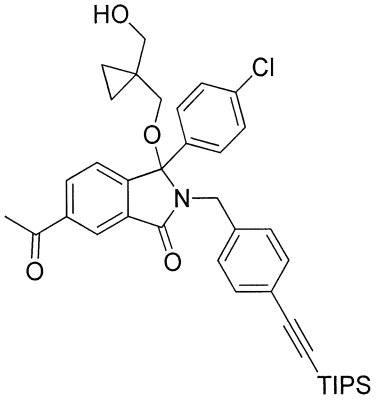


Ví dụ 20, Bước 1: 6-axetyl-3-(4-clophenyl)-3-hydroxy-2-(4-((triisopropylsilyl) etynyl)benzyl)isoindolin-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ điều chế 8 từ: axit 5-axetyl-2-(4-clobenzoyl)benzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế 19) (1g, 3,303mmol), $SOCl_2$ (0,48ml, 6,607mmol), (4-((triisopropylsilyl)etynyl)phenyl)metanamin (hợp chất theo ví dụ điều chế 42) (1,14g, 3,964mmol) và DIPEA (1,27ml, 7,27mmol) trong THF (20ml). Hợp chất này được tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 0-30% EtOAc trong xăng làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,283g, 68%). MS:$[M+H]^+$=456,4.

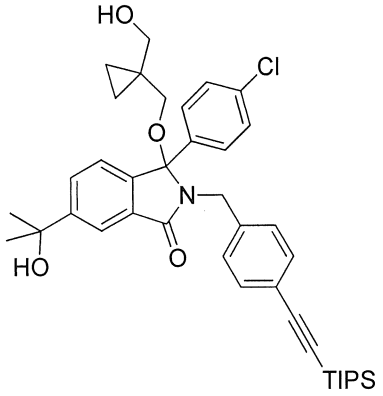
Ví dụ 20, Bước 2: 6-axetyl-3-(4-clophenyl)-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl) metoxy)-2-(4-((triisopropylsilyl)etynyl)benzyl)isoindolin-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ điều chế 22 từ: 6-axetyl-3-(4-clophenyl)-3-hydroxy-2-(4-((triisopropylsilyl)etynyl)benzyl)isoindolin-1-on (400mg, 0,70mmol), $SOCl_2$ (166mg, 0,10ml, 1,40mmol), 1,1-bis(hydroxymetyl)xyclopropan (104mg, 0,14ml, 1,40mmol) và K_2CO_3 (194mg, 1,40mmol) trong THF (1,5ml). Hợp chất này được tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 0-40% EtOAc trong xăng làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (205mg, 45%); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 0,13-0,17 (2H, m) 0,39-0,43 (2H, m), 1,11 (21H, s), 2,67-2,69

(4H, m), 2,77 (1H, d), 3,35 (1H, d), 3,50 (1H, d), 4,21 (1H, d), 4,59 (1H, d), 7,12-7,13 (2H, m), 7,17-7,26 (5H, m), 7,28 (2H, m), 8,14-8,15 (1H, m), 8,43-8,44 (1H, m).

Ví dụ 20, Bước 3: 3-(4-clophenyl)-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(4-((triisopropylsilyl)etynyl)benzyl)isoindolin-1-on

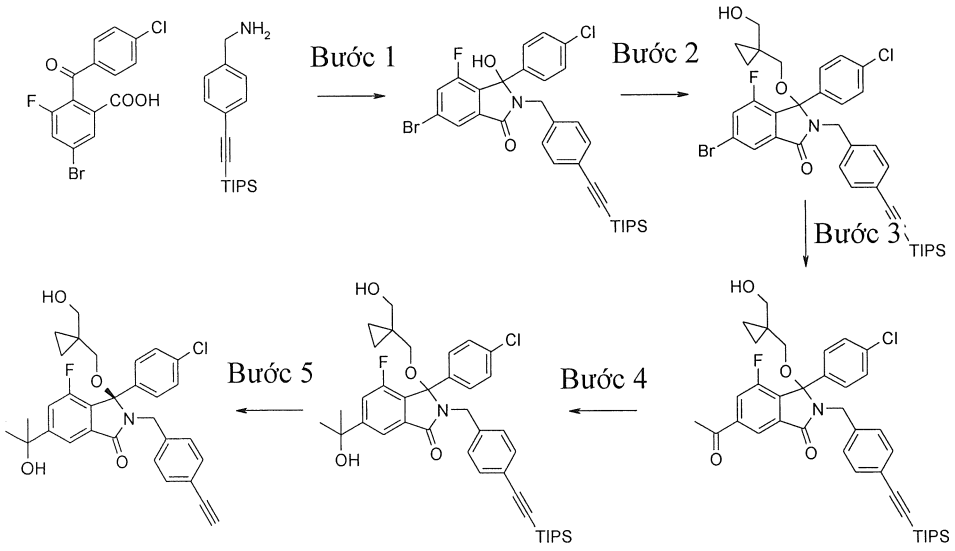


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 1 từ: 6-axetyl-3-(4-clophenyl)-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl) metoxy)-2-(4-((triisopropylsilyl)etynyl)benzyl)isoindolin-1-on (180mg, 0,27mmol), Zn(II)Cl_2 (7,5mg, 0,055mmol) và MeMgCl (0,23ml, 3,0M trong THF, 0,17mmol) trong THF (1,94ml). Sản phẩm nêu ở đề mục này thu được ở dạng chất rắn màu trắng (148mg, 82%); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 0,12-0,18 (2H, m), 0,36-0,43 (2H, m), 1,11 (21H, s), 1,61 (3H, s), 1,62 (3H, s), 2,66 (1H, d), 2,82 (1H, d), 3,35 (1H, d), 3,48 (1H, d), 4,19 (1H, d), 4,57 (1H, d), 7,09-7,13 (3H, m),7,17-7,21 (4H, m), 7,26-7,28 (2H, m), 7,71 (1H, dd), 7,99 (1H, d).

Ví dụ 20, Bước 4: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-etynylphenyl)metyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Từ 3-(4-clophenyl)-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(4-((triisopropylsilyl)etynyl)benzyl)isoindolin-1-on, khử bảo vệ bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 10 thu được hợp chất theo Ví dụ 20. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 0,09-0,18 (2H, m), 0,37-0,42 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,62 (3H, s), 2,65 (1H, d), 2,82 (1H, d), 3,04 (1H, s), 3,34 (1H, d), 3,47 (1H, d), 4,17 (1H, d), 4,60 (1H, d), 7,11 (1H, d), 7,16-7,22 (6H, m), 7,31 (2H, d), 7,72 (1H, dd), 7,99 (1H, d). MS:$[M+H]^+$=516,4.

Ví dụ 21: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-etynylphenyl)metyl]-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Ví dụ 21. Bước 1: 6-brom-3-(4-clo-phenyl)-4-flo-3-hydroxy-2-{4-[(triisopropylsilanyl)-etynyl]-benzyl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 5-brom-2-(4-clo-benzoyl)-3-flo-benzoic (7,9g, 22,2mmol) và 4-[(triisopropylsilanyl)-etynyl]-benzylamin (7,0g, 24,4mmol) theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ điều chế 9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,84-7,72 (2H, m), 7,59 (1H, s), 7,33-7,20 (6H, m), 7,12 (2H, d), 4,46-4,37 (1H, m), 4,29 (1H, d), 1,13-1,05 (21H, m).

Ví dụ 21. Bước 2: 6-brom-3-(4-clo-phenyl)-4-flo-3-(1-hydroxymetyl-xyclopropylmetoxy)-2-{4-[(triisopropylsilanyl)-etynyl]-benzyl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-brom-3-(4-clo-phenyl)-4-flo-3-hydroxy-2-{4-[(triisopropylsilanyl)-etynyl]-benzyl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on (5,0g, 7,9mmol) và (1-hydroxymetyl-xyclopropyl)-metanol (4,1g, 39,9mmol) theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ điều chế 10. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,91 (1H, d), 7,83 (1H, dd), 7,35-7,12 (6H, m), 7,03 (2H, d), 4,51-4,27 (3H, m), 3,44-3,33 (2H, m), 2,86 (2H, s), 1,09 (21H, s), 0,41-0,26 (2H, m), 0,26-0,10 (2H, m).

Ví dụ 21, Bước 3: 6-axetyl-3-(4-clo-phenyl)-2-[4-(3,3-diisopropyl-4-metyl-pent-1-

ynyl)-benzyl]-4-flo-3-(1-hydroxymetyl-xyclopropylmetoxy)-2,3-dihydro-isoindol-1-on

Cho thêm $Pd(PPh_3)_4$ (84mg, 0,07mmol) và LiCl (178mg, 4,24mmol) vào dung dịch chứa 6-brom-3-(4-clo-phenyl)-4-flo-3-(1-hydroxymetyl-xyclopropylmetoxy)-2-{4-[(triisopropylsilanyl)-etynyl]-benzyl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on (1,0g, 1,4mmol) trong dioxan/toluen (1:1, 20ml) trong môi trường N_2 và dung dịch tạo thành được loại khí trong 10 phút. Tributyl(1-etoxyvinyl)tin (475 µL, 1,41mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, dừng bằng $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Chất thô được nạp vào cột (gradien 0-50% EtOAc trong xăng) để thu được 900mg chất rắn màu vàng nhạt, chất này được hòa tan trong dioxan (10ml), sau đó trong HCl 2M (6ml). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, dừng bằng $NaHCO_3$ và chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,21 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 7,37-7,10 (6H, m), 7,06 (2H, d), 4,51-4,28 (3H, m), 3,43-3,33 (2H, m), 2,94-2,77 (2H, m), 2,69 (3H, s), 1,08 (21H, s), 0,41-0,25 (2H, m), 0,23-0,10 (2H, m).

Ví dụ 21. Bước 4: 3-(4-clo-phenyl)-4-flo-3-(1-hydroxymetyl-xyclopropylmetoxy)-6-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-2-{4-[(triisopropylsilanyl)-etynyl]-benzyl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-axetyl-3-(4-clo-phenyl)-2-[4-(3,3-diisopropyl-4-metyl-pent-1-ynyl)-benzyl]-4-flo-3-(1-hydroxymetyl-xyclopropylmetoxy)-2,3-dihydro-isoindol-1-on (871mg, 1,29mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong Ví dụ 1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,80 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,36-7,10 (6H, m), 7,05 (2H, d), 5,36 (1H, s), 4,50-4,25 (3H, m), 3,42-3,32 (2H, m), 2,91-2,75 (2H, m), 1,48 (6H, s), 1,09 (21H, s), 0,40-0,25 (2H, m), 0,15 (2H, s).

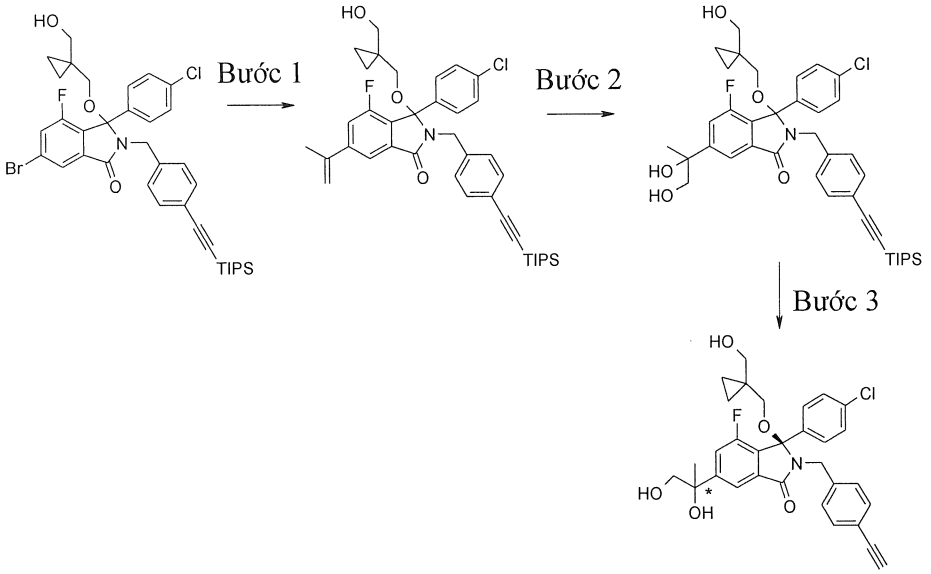
Ví dụ 21. Bước 5: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-etynylphenyl)metyl]-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-

isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 11. Tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (173mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,80 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,37-7,17 (6H, m), 7,09 (2H, d), 5,36 (1H, s), 4,50-4,35 (2H, m), 4,28 (1H, d), 4,11 (1H, s), 3,38 (1H, dd), 3,28 (1H, dd), 2,89 (1H, d), 2,77 (1H, d), 1,48 (6H, s), 0,39-0,24 (2H, m), 0,18-0,00 (2H, m). MS:$[M+H]^+$=534.

Ví dụ 22 và 23: (3R)-3-(4-clophenyl)-6-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-2-[(4-etynylphenyl)metyl]-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*Hai chất đồng phân ở vị trí được thể hiện)



Ví dụ 22 và Ví dụ 23. Bước 1: 3-(4-clo-phenyl)-4-flo-3-(1-hydroxymetyl-xyclopropylmetoxy)-6-isopropenyl-2-{4-[(triisopropylsilanyl)-etynyl]-benzyl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình trong Ví dụ điều chế 13. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,79 (1H, d), 7,63-7,55 (1H, m), 7,34-7,09 (6H, m), 7,05 (2H, d), 5,68 (1H, s), 5,30 (1H, s), 4,49-4,28 (3H, m), 3,36 (2H, d), 2,87 (2H, s), 2,17 (3H, s), 1,16-1,03 (21H, m), 0,42-0,26 (2H, m), 0,17 (2H, d).

Ví dụ 22 và Ví dụ 23. Bước 2: 3-(4-clo-phenyl)-6-(1,2-dihydroxy-1-metyl-etyl)-4-flo-

3-(1-hydroxymetyl-xyclopropylmetoxy)-2-{4-[(triisopropylsilanyl)-etynyl]-benzyl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 27, Bước 4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,79 (1H, dd), 7,50-7,42 (1H, m), 7,35-7,10 (6H, m), 7,05 (2H, d), 5,28 (1H, s), 4,86-4,79 (1H, m), 4,42 (1H, t), 4,35 (2H, s), 3,54-3,40 (2H, m), 3,36 (2H, dd), 2,93-2,78 (2H, m), 2,55-2,40 (25H, m), 1,43 (3H, s), 1,14-1,03 (21H, m), 0,40-0,27 (2H, m), 0,21-0,09 (2H, m).

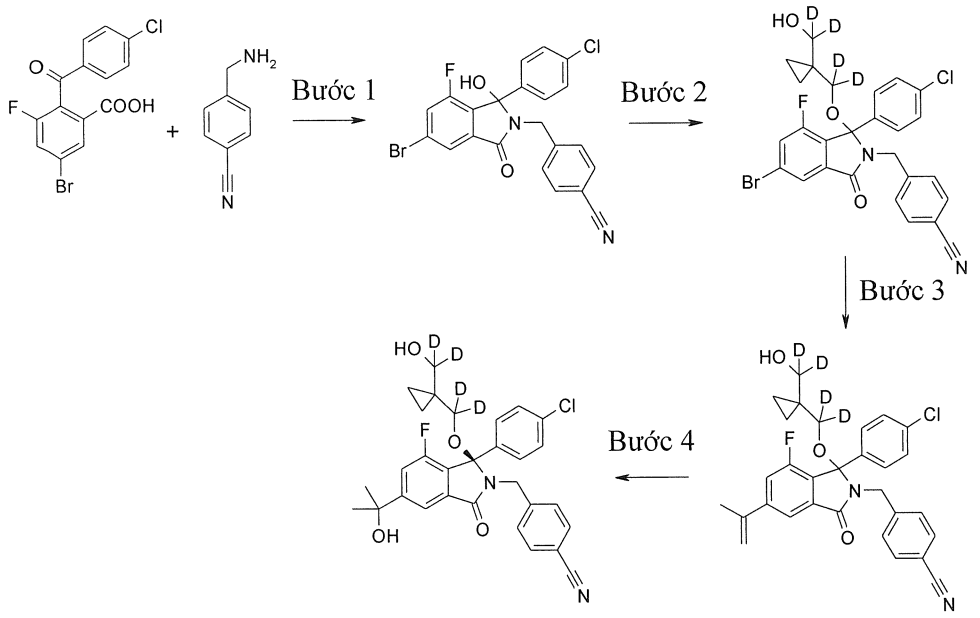
Ví dụ 22 và Ví dụ 23. Bước 3: (3R)-3-(4-clophenyl)-6-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-2-[(4-etynylphenyl)metyl]-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (Chất đồng phân A và B)

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 3-(4-clo-phenyl)-6-(1,2-dihydroxy-1-metyl-etyl)-4-flo-3-(1-hydroxymetyl-xyclopropylmetoxy)-2-{4-[(triisopropylsilanyl)-etynyl]-benzyl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on (1,0g, 1,4mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong Ví dụ 10. Tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng thu được:-

Hợp chất theo Ví dụ 22 (*chất đồng phân 1): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,78 (1H, s), 7,47 (1H, d), 7,36-7,16 (6H, m), 7,09 (2H, d), 5,29 (1H, s), 4,82 (1H, t), 4,50-4,32 (2H, m), 4,28 (1H, d), 4,12 (1H, s), 3,52-3,34 (3H, m), 3,29 (1H, dd), 2,89 (1H, d), 2,78 (1H, d), 1,43 (3H, s), 0,38-0,25 (2H, m), 0,17-0,00 (2H, m). MS: $[M-H]^-$=548.

Hợp chất theo Ví dụ 23 (*chất đồng phân 2): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,79 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,36-7,13 (6H, m), 7,09 (2H, d), 5,42-5,12 (1H, m), 4,98-4,60 (1H, m), 4,41 (1H, d), 4,29 (1H, d), 4,12 (1H, s), 3,50 (1H, d), 3,44 (1H, d), 3,38 (2H, d), 3,29 (1H, d), 2,89 (1H, d), 2,79 (1H, d), 1,43 (3H, s), 0,39-0,29 (2H, m), 0,18-0,00 (2H, m)

Ví dụ 24: 4-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzonitril



Ví dụ 24. Bước 1: 4-[5-brom-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-benzonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 5-brom-2-(4-clo-benzoyl)-3-flo-benzoic (4,0g, 11,2mmol) và 4-aminometyl-benzonitril hydroclorua (2,0g, 11,2mmol) theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ điều chế 9 MS: $[M-H]^-$=470.

Ví dụ 24. Bước 2: 4-{[5-brom-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-({1-[hydroxy(2H2)metyl] xyclopropyl}(2H2)metoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 4-[5-brom-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-benzonitril (1,0g, 2,1mmol) và {1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metanol (890mg, 8,4mmol) theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ điều chế 10 MS: $[M-H]^-$=558.

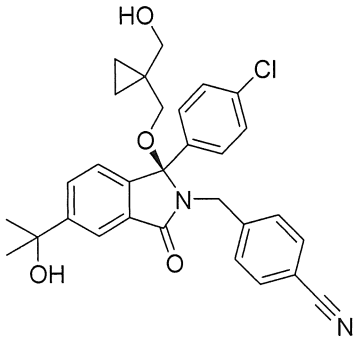
Ví dụ 24. Bước 3: 4-{[1-(4-clophenyl)-7-flo-1-({1-[hydroxy(2H2)metyl] xyclopropyl}(2H2)metoxy)-3-oxo-5-(prop-1-en-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 4-{[5-brom-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-({1-[hydroxy($^2H^2$)metyl]xyclopropyl}($^2H^2$)metoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzonitril (750mg, 1,33mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong Ví dụ điều chế 13. MS: $[M-H]^-$=519.

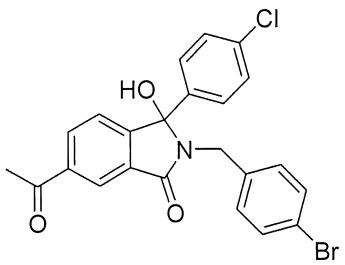
Ví dụ 24. Bước 4: 4-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 4-{[1-(4-clophenyl)-7-flo-1-({1-[hydroxy(2H2)metyl]xyclopropyl}(2H2)metoxy)-3-oxo-5-(prop-1-en-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzonitril (660mg, 1,27mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong Ví dụ 2. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,81 (1H, d), 7,61 (2H, d), 7,57-7,46 (1H, m), 7,34-7,15 (6H, m), 5,37 (1H, s), 4,44 (2H, s), 4,40-4,30 (1H, m), 1,48 (6H, s), 0,39-0,26 (2H, m), 0,21-0,03 (2H, m). MS: $[M-H]^-$=537.

Ví dụ 25: 4-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzonitril

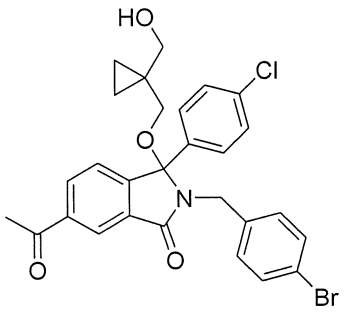


Ví dụ 25, Bước 1: 6-axetyl-2-(4-brombenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on



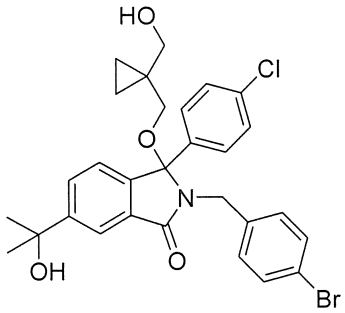
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ điều chế 9 từ: axit 5-axetyl-2-(4-clobenzoyl)benzoic. MS:$[M-H]^-$=470,2.

Ví dụ 25, Bước 2: 6-axetyl-2-(4-brombenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)isoindolin-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ điều chế 22 từ: 6-axetyl-2-(4-brombenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 0,09-0,18 (2H, m), 0,40-0,44 (2H, m), 2,67-2,69 (4H, m), 2,78 (1H, d), 3,36 (1H, d), 3,50 (1H, d), 4,19 (1H, d), 4,55 (1H, d), 7,07-7,08 (2H, m), 7,17-7,18 (2H, m), 7,21-7,26 (3H, m), 7,30-7,32 (2H, m), 8,14 (1H, dd), 8,43 (1H, d).

Ví dụ 25, Bước 3: 2-(4-brombenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((1-(hydroxymetyl) xyclopropyl)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)isoindolin-1-on



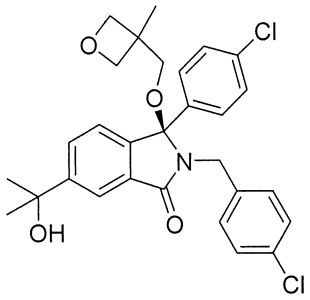
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 1 từ: 6-axetyl-2-(4-brombenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)isoindolin-1-on. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 0,12-0,20 (2H, m), 0,39-0,44 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,62 (3H, s), 2,66 (1H, d), 2,83 (1H, d), 3,37 (1H, d), 3,48 (1H, d), 4,17 (1H, d), 4,52 (1H, d), 7,07-7,11 (3H, m), 7,17-7,22 (4H, m), 7,29-2,31 (2H, m), 7,72 (1H, dd), 7,99 (1H, d).

Ví dụ 25, Bước 4: 4-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl] metoxy}-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzonitril

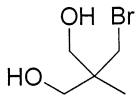
Trong lọ nhỏ dùng trong lò vi sóng, hỗn hợp chứa 2-(4-brombenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-

yl)isoindolin-1-on (140mg, 0,25mmol), bột kẽm (3,3mg, 0,05mmol), $Pd(OAc)_2$ (11,2mg, 0,05mmol), rac-2-(di-tert-butylphosphino)-1,1'-binapthyl (39,8mg, 0,10mmol) và $Zn(CN)_2$ (32,3mg, 0,275mmol) trong MeCN (1,5ml) được loại khí trong môi trường N_2 trong 20 phút, sau đó được gia nhiệt đến 120°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến RT, pha loãng bằng EtOAc (25ml) và lọc qua xelit. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (100ml), nước muối (100ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Tinh chế bằng Biotage 0-50% EtOAc trong xăng làm dung môi rửa giải, sau đó tinh chế bằng HPLC nửa điều chế để thu được hỗn hợp raxemic dưới dạng chất rắn màu trắng (55mg, 43%). Tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (24,4mg). 1H NMR (500 MHz, CD_3OD-d_4) 0,16-0,29 (2H, m), 0,41-0,46 (2H, m), 1,58 (6H, s), 2,84-2,90 (2H, m), 3,48-3,56 (2H, m), 4,44 (1H, d), 4,64 (1H, d), 7,15-7,21 (5H, m), 7,26-7,28 (2H, m), 7,47-7,49 (2H, m), 7,78 (1H, dd), 8,04 (1H, d). MS:$[M+H]^+$=517,4.

Ví dụ 26: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



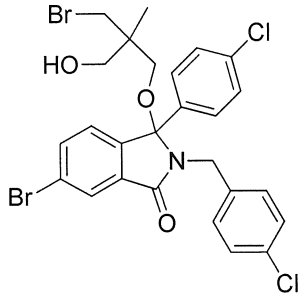
Ví dụ 26, Bước 1: 2-(brommetyl)-2-metylpropan-1,3-diol



Ở nhiệt độ -10°C, cho thêm dung dịch HBr (48% trọng lượng, 3,9ml) vào dung dịch chứa 3-metyl-3-oxetanmetanol (1,00g, 9,8mmol) trong THF (12,3ml) và dung dịch màu nâu/vàng tạo thành được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ -10°C, sau đó ở RT trong 12 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước muối (100ml) và chiết vào Et_2O (4 × 100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (1,36g,

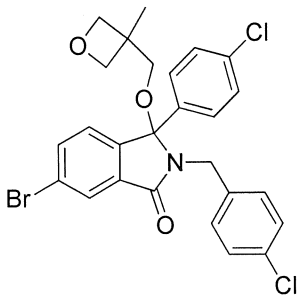
76%); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 0,91 (3H, s), 2,73 (2H, s), 3,53 (2H, s), 3,65 (4H, s).

Ví dụ 26, Bước 2: 6-brom-3-(3-brom-2-(hydroxymetyl)-2-metylpropoxy)-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)isoindolin-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ điều chế 22 từ: 6-brom-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on (ví dụ điều chế 9) (635mg, 1,37mmol), $SOCl_2$ (325mg, 0,20ml, 2,73mmol), 2-(brommetyl)-2-metylpropan-1,3-diol (500mg, 2,73mmol) và K_2CO_3 (377mg, 2,73mmol) trong THF (2,9ml). Tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 0-20% EtOAc trong xăng làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (302mg, 35%). MS:$[M+H]^+$=628,3.

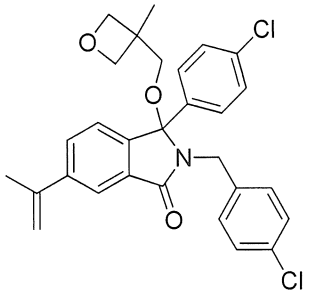
Ví dụ 26, Bước 3: 6-brom-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)isoindolin-1-on



Cho thêm KOH (88mg, 1,57mmol) vào dung dịch chứa 6-brom-3-(3-brom-2-(hydroxymetyl)-2-metylpropoxy)-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)isoindolin-1-on (820mg, 1,31mmol) trong EtOH (28ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu trong 6 giờ, sau đó để nguội đến RT. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50ml) và được axit hóa đến độ pH = 6 bằng dung dịch HCl 1,0M trong nước. Hỗn hợp phản ứng được chiết vào EtOAc (3 × 40ml), rửa bằng nước muối, được làm khô bằng

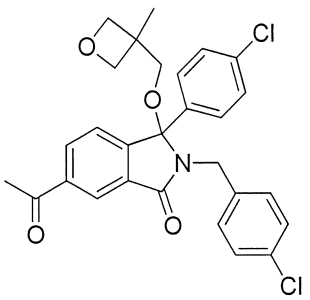
$MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 0-20% EtOAc trong xăng làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (516mg, 72%). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 1,13 (3H, s), 2,75-2,81 (2H, m), 4,16-4,22 (2H, m), 4,26-4,27 (1H, m), 4,32-4,34 (2H, m), 4,51 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,07-7,09 (2H, m), 7,13-7,14 (2H, m), 7,17-7,23 (4H, m), 7,65 (1H, dd), 8,06 (1H, d).

Ví dụ 26, Bước 4: 2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ điều chế 13 từ: 6-brom-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)isoindolin-1-on. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 1,13 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,79 (2H, s), 4,16-4,27 (3H, m), 4,32-4,35 (2H, m), 4,52-4,55 (1H, m), 5,21 (1H, s), 5,48 (1H, s), 7,04 (1H, d), 7,09-7,14 (4H, m), 7,17-7,23 (4H, m), 7,63 (1H, dd), 8,00 (1H, d).

Ví dụ 26, Bước 5: 6-axetyl-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)isoindolin-1-on



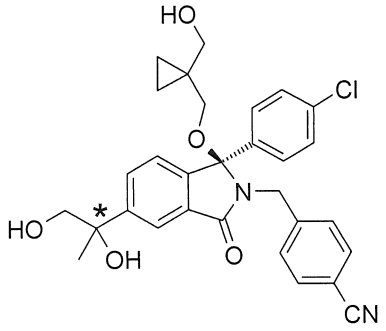
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ điều chế 15 từ: 2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on. MS:$[M+H]^+$=510,4.

Ví dụ 26, Bước 6: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

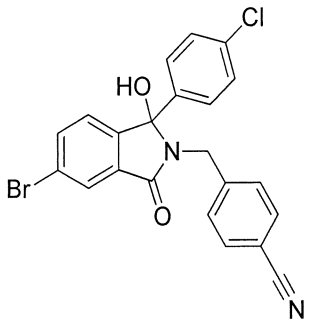
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 1 từ: 6-axetyl-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)isoindolin-1-on. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 1,13 (3H, s), 1,63 (3H, s), 1,64 (3H, s), 2,78 (2H, s), 4,16-4,22 (2H, m), 4,25-4,27 (1H, m), 4,34-4,36 (2H, m), 4,54 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,10-7,14 (4H, m), 7,19-7,22 (4H, m), 7,73 (1H, dd), 8,02 (1H, d). MS:$[M+H]^+$=526,4.

Ví dụ 27 và 28: 4-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-5-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzonitril

(*cả hai chất đồng phân ở vị trí được thể hiện)



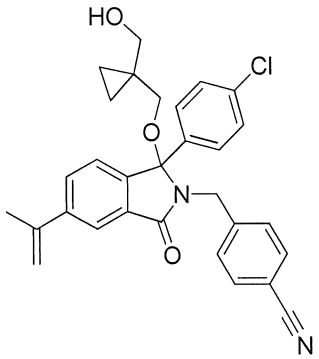
Ví dụ 27 và Ví dụ 28, Bước 1: 4-((5-brom-1-(4-clophenyl)-1-hydroxy-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)benzonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ điều chế 9 từ: axit 5-brom-2-(4-clobenzoyl)benzoic và 4-(aminometyl)benzonitril. MS:$[M-H]^-$=453,1.

Ví dụ 27 và Ví dụ 28, Bước 2 và 3: 4-((1-(4-clophenyl)-1-((1-

(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-3-oxo-5-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-2-yl)metyl)benzonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 4-((5-brom-1-(4-clophenyl)-1-hydroxy-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl) benzonitril theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong Ví dụ điều chế 12 và 13. 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) 0,19-0,27 (2H, m), 0,41-0,46 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,85-2,91 (2H, m), 3,49-3,56 (2H, m), 4,45 (1H, d), 4,64 (1H, d), 5,23 (1H, s), 5,51 (1H, s), 7,15-7,22 (5H, m), 7,26-7,28 (2H, m), 7,47-7,48 (2H, m), 7,76 (1H, dd), 7,99 (1H, d).

Ví dụ 27 và Ví dụ 28, Bước 4: 4-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-5-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzonitril

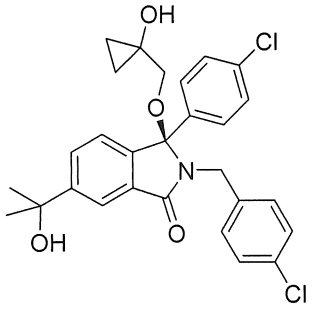
Ở nhiệt độ 0°C, cho thêm AD-mix-β (2,49g) vào dung dịch chứa tert-butanol/nước (8,91ml/8,91ml), sau đó cho thêm từng phần 4-((1-(4-clophenyl)-1-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-3-oxo-5-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-2-yl)metyl)benzonitril (900mg, 1,80mmol) và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 48 giờ. Na_2SO_3 (0,98g, 7,78mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến RT và pha loãng bằng nước (50ml). Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (2 × 50ml), làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 0-100% EtOAc trong xăng làm dung môi rửa giải để thu được sản phẩm là hỗn hợp chất đồng phân không đối quang (177mg, 18%). HPLC không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này:.

Hợp chất theo Ví dụ 27 (*chất đồng phân 1): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 0,13-0,21 (2H, m), 0,42-0,46 (2H, m), 1,58 (3H, s), 2,64 (1H, s), 2,72 (1H, d), 2,88 (1H, d), 3,40 (1H, d), 3,51 (1H, d), 3,71 (1H, d), 3,82 (1H, d), 4,41 (1H, d), 4,50 (1H, d), 7,14-7,18

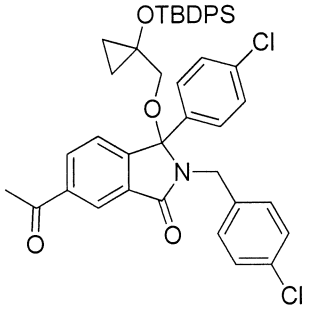
(5H, m), 7,26-7,28 (2H, m), 7,44-7,46 (2H, m), 7,72 (1H, dd), 7,99 (1H, d). MS:$[M+H]^+$=533,4.

Hợp chất theo Ví dụ 28 (*chất đồng phân 2): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 0,13-0,21 (2H, m), 0,42-0,47 (2H, m), 1,59 (3H, s), 2,64 (1H, s), 2,73 (1H, d), 2,86 (1H, d), 3,41 (1H, d), 3,51 (1H, d), 3,70 (1H, d), 3,81 (1H, d), 4,41 (1H, d), 4,50 (1H, d), 7,14-7,18 (5H, m), 7,27-7,28 (2H, m), 7,44-7,46 (2H, m), 7,72 (1H, dd), 7,98 (1H, d). MS:$[M+H]^+$=533,4.

Ví dụ 29: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl) metoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

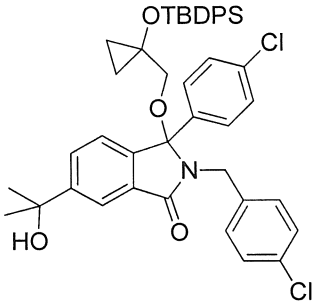


Ví dụ 29, Bước 1: 6-axetyl-3-((1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy) xyclopropyl)metoxy)-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)isoindolin-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ điều chế 12 từ: 6-axetyl-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on (hợp chất theo ví dụ điều chế 20) và (1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)xyclopropyl)metanol). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 0,07-0,12 (2H, m), 0,66-0,75 (2H, m), 0,99 (9H, s), 2,57 (1H, d), 2,67 (3H, s), 2,76 (1H, d), 4,24 (2H, s), 6,83 (1H, d), 6,97-6,98 (2H, m), 7,06-7,14 (5H, m), 7,25-7,31 (5H, m), 7,37-7,40 (2H, m), 7,56-7,58 (2H, m), 7,65-7,66 (2H, m), 7,99 (1H, dd), 8,34 (1H, d).

Ví dụ 29, Bước 2: 3-((1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)xyclopropyl)metoxy)-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)isoindolin-1-on

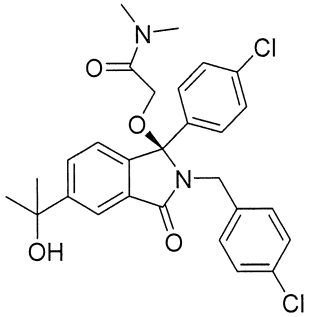


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 1. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 0,05-0,11 (2H, m), 0,62-0,72 (2H, m), 1,00 (9H, s), 1,61 (6H, s), 2,56 (1H, d), 2,84-2,86 (1H, m), 4,20-4,27 (2H, m), 6,75-6,77 (1H, m), 6,96-6,98 (2H, m), 7,04-7,06 (2H, m), 7,10-7,13 (4H, m), 7,28-7,32 (4H, m), 7,37-7,41 (2H, m), 7,57-7,61 (3H, m), 7,66-7,68 (2H, m), 7,91 (1H, d).

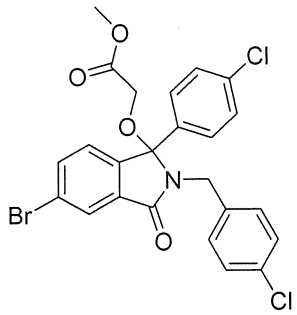
Ví dụ 29, Bước 3: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Khử bảo vệ theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong Ví dụ 10 thu được hợp chất của Ví dụ 29. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 0,19-0,26 (2H, m), 0,70-0,76 (2H, m), 1,61-0,62 (6H, m), 2,71 (1H, d), 2,94 (1H, d), 4,20 (1H, d), 4,54 (1H, d), 7,10 (1H, d), 7,13 (4H, s), 7,20-7,24 (4H, m), 7,71 (1H, dd), 7,99 (1H, d). MS:$[M+H]^+$=512,4.

Ví dụ 30: 2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}-N,N-dimetylaxetamit

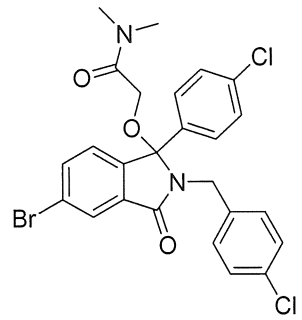


Ví dụ 30, Bước 1: metyl 2-((5-brom-2-(4-clobenzyl)-1-(4-clophenyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)axetat



Bằng cách sử dụng metyl glycolat, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả của Ví dụ điều chế 10. MS: $[M-C_3H_5O_3]^+$ 446.

Ví dụ 30, Bước 2: 2-((5-brom-2-(4-clobenzyl)-1-(4-clophenyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)-N,N-dimetylaxetamit



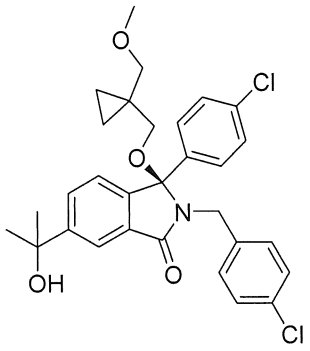
Metyl 2-((5-brom-2-(4-clobenzyl)-1-(4-clophenyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)axetat (756mg, 1,41mmol) và dung dịch dimetylamin 40% trong nước (7,6ml) được trộn lẫn và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6,5 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và FCC [diclometan-metanol (100:0)→(94:6)] phần cặn thô để thu được 2-((5-brom-2-(4-clobenzyl)-1-(4-clophenyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)-N,N-dimetylaxetamit (524mg, 68%) dưới dạng bọt màu trắng. MS: $[M-C_4H_8NO_2]^+$ 446.

Ví dụ 30, Bước 3: (R)-2-((2-(4-clobenzyl)-1-(4-clophenyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)-N,N-dimetylaxetamit

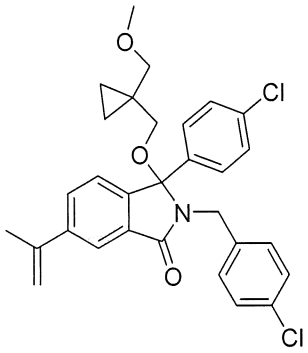
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ điều chế 13 và Ví dụ 2. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,94 (1H, d, 7-H), 7,62 (1H, dd, ArH), 7,35-7,30 (2H, m, 2 x ArH), 7,24-7,18 (4H, m, 4 x ArH), 7,12-7,07 (3H, m, 3 x ArH), 4,74 (1H, d, NC-H'), 3,87 (1H, d, NC-H), 3,20 (1H, d, 4'-H'), 3,08 (1H, d, 4'-H), 2,76 (3H, s, NCH_3), 2,37 (3H,

s, NCH_3) và 1,56-1,52 (6H, m, 2 x CH_3). MS: $[M-C_4H_8NO_2]^+$ 424.

Ví dụ 31: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-{[1-(metoxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Ví dụ 31, Bước 1: 2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((1-(metoxymetyl) xyclopropyl)metoxy)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on



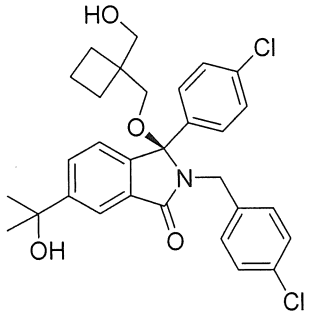
Cho thêm ^{t}BuOK (140mg, 1,25mmol) vào dung dịch chứa 2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on, hợp chất theo ví dụ điều chế 13 (318mg, 0,625mmol) trong THF khan (3ml) trong môi trường nitơ, ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ trước khi làm lạnh đến 0°C. MeI (0,08ml, 1,25 mol) trong THF khan (1ml) được cho thêm nhỏ giọt và hỗn hợp này được khuấy trong 3,5 giờ. Pha loãng bằng EtOAc (10ml) và rửa bằng nước (2 x 20ml), nước muối (20ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. FCC [petrol-etyl axetat (100:0)→(80:20)] phần cặn thô để thu được 2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((1-(metoxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on (278mg, 85%) dưới dạng gôm không màu. MS: $[C_6H_{11}O_2]^+$ 406.

Ví dụ 31, Bước 2: (R)-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-

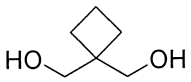
((1-(metoxymetyl)xyclopropyl)metoxy)isoindolin-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 2, 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,00 (1H, m, 7-H), 7,73 (1H, dd, ArH), 7,24-7,17 (4H, m, 4 x ArH) 7,16-7,10 (4H, m, 4 x ArH), 7,08 (1H, d, ArH), 4,46 (1H, d, NC-H'), 4,30 (1H, d, NC-H), 3,43 (1H, d, 4'-H'), 3,31 (3H, s, OCH_3), 3,16 (1H, d, 4'-H), 2,88 (1H, d, 2'-H'), 2,61 (1H, d, 2'-H), 1,67-1,62 (6H, m, 2 x CH_3), 0,45-0,38 (2H, m, Cy-Py-H_2) và 0,25-0,15 (2H, m, Cy-Py-H). MS: $[M-C_6H_{11}O_2]^+$ 424.

Ví dụ 32: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-3-{[1-(hydroxymetyl) xyclobutyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Ví dụ 32, Bước 1: xyclobutan-1,1-diyldimetanol



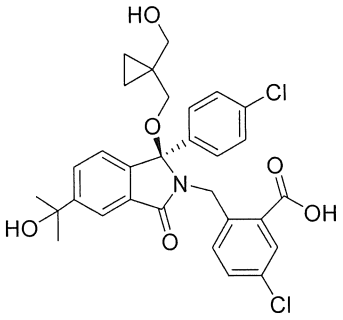
Cho thêm từng phần $LiBH_4$ (239mg, 11,0mmol) vào dung dịch chứa dietyl-1,1-xyclobutandicarboxylat (1,00g, 4,99mmol) trong THF khan (13ml) ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút và sau đó hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút nữa trước khi gia nhiệt đến 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó làm lạnh đến 0°C. Nước (2,5ml) được thêm vào cẩn thận, sau đó cho thêm HCl 1M cho đến khi sự giải phóng chất khí ngừng lại, và sau đó làm trung hòa bằng dung dịch NaOH bão hòa. Chiết bằng EtOAc (3 x 10ml) và sau đó kết hợp. Lớp nước được thêm nước muối (5ml) và sau đó chiết bằng EtOAc (2 x 10ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15ml), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu đặc không màu (523mg, 90%), sản phẩm này được sử dụng ngay mà không cần tinh chế. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 3,75 (4H, s, 2 x HC_2OH), 2,32 (2H, br s, 2 x OH), 1,96-1,90 (2H, m, H-3) và 1,80-

1,77 (4H, m, H-2, H-4).

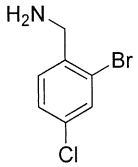
Ví dụ 32, Bước 2: (R)-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((1-(hydroxymetyl) xyclobutyl)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)isoindolin-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất theo Ví dụ điều chế 8 bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ điều chế 10, Ví dụ điều chế 13 và Ví dụ 2. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,01 (1H, d, 7-H), 7,72 (1H, dd, ArH) 7,21-7,11 (8H, m, 8 x ArH), 7,08 (1H, d, ArH), 4,52 (1H, d, NC-H'), 4,23 (1H, d, NC-H), 3,53 (2H, d, OCH_2), 2,88 (1H, d, CH_2OH), 2,79 (1H, d, CH_2OH) và 1,86-1,51 (12H, m, 2 x CH_3 và 3 x CH_2). MS: $[M- C_6H_{11}O_2]^+$ 424.

Ví dụ 33: axit 5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl] metoxy}-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzoic



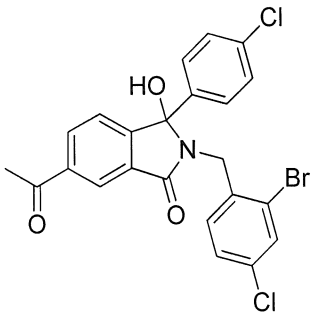
Ví dụ 33, Bước 1; (2-brom-4-clophenyl)metanamin



Cho thêm từ từ phức chất boran-THF (1M, 12ml, 11,5mmol) vào dung dịch chứa 2-brom-4-clobenzonitril (500mg, 2,3mmol), trong THF khô (50ml) ở nhiệt độ 0°C trước khi đun hồi lưu trong 1 giờ. Sau khi để nguội, HCl 1M trong MeOH (20ml) được nạp từ từ kèm theo làm lạnh bằng nước đá. Dung môi được loại bỏ bằng cách cô trong chân không trước khi nước (0,61 mmol/ml với benzonitril) được nạp vào, thì Rửa bằng Et_2O (0,61 mmol/ml với benzonitril) trước khi bazơ hóa bằng dung dịch NaOH 2M đến độ pH = 12. Et_2O (15ml) được thêm vào và hỗn hợp này được rửa bằng nước (3 × 15ml) và nước muối (1ml). Pha hữu cơ được làm khô (bằng $MgSO_4$)

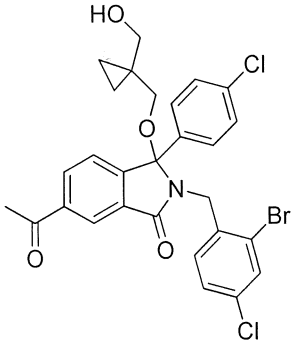
và cô trong chân không để thu được dầu màu vàng (345mg, 68%). LCMS (ESI^+) m/z = 220,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 33, Bước 2; 6-axetyl-2-(2-brom-4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on



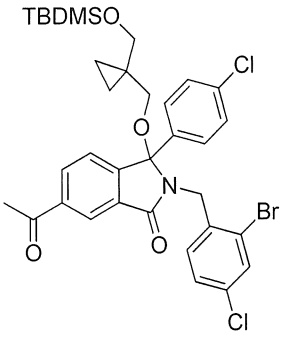
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả của Ví dụ điều chế 9. LCMS (ESI^-) m/z = 502,1 $[M-H]^-$

Ví dụ 33, Bước 3; 6-axetyl-2-(2-brom-4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)isoindolin-1-on



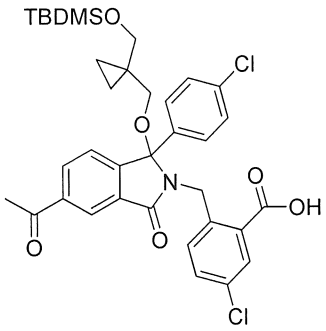
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả của Ví dụ điều chế 10. LCMS (ESI^+) m/z = 588,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 33, Bước 4; 6-axetyl-2-(2-brom-4-clobenzyl)-3-((1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)metoxy)-3-(4-clophenyl)isoindolin-1-on



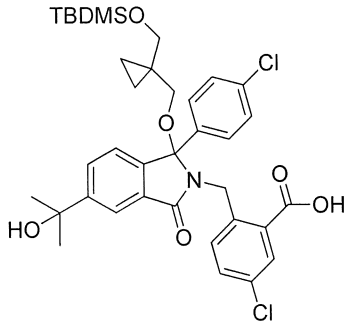
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả của Ví dụ điều chế 29. LCMS (ESI^+) m/z = 486,2 $[M]^+$.

Ví dụ 33, Bước 5, axit 2-((5-axetyl-1-((1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl) xyclopropyl)metoxy)-1-(4-clophenyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)-5-clobenzoic



Cho thêm Xantphos (104mg, 0,18mmol), $Pd(OAc)_2$ (20mg, 0,09mmol), $HCOOLi•H_2O$ (122mg, 1,74mmol) và Et_3N (0,25ml, 1,74mmol) vào dung dịch chứa hợp chất nêu trên (306mg, 0,44mmol) trong DMF khô (4,0ml) trước khi loại chất khí trong 15 phút, và sau đó Ac_2O (0,17ml, 1,74mmol) được đưa vào trước khi vi sóng trong 30 phút ở nhiệt độ 140°C. Hỗn hợp được cho đi qua nút xelit, EtOAc (30ml) được thêm vào và hỗn hợp này được rửa bằng nước (3 × 30ml) và nước muối (20ml). Pha hữu cơ được làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô trong chân không. Sắc ký (silic oxit; EtOAc với axit axetic 0,1%, xăng 20 – 80%) thu được chất rắn nhờn (78mg, 43%). LCMS (ESI^-) m/z = 666,3 $[M-H]^-$.

Ví dụ 33, Bước 6; axit 2-((1-((1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl) xyclopropyl)metoxy)-1-(4-clophenyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)-5-clobenzoic

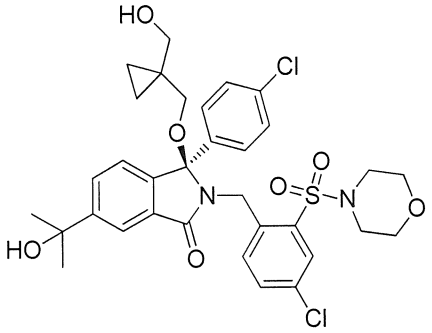


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 1:. LCMS (ESI^-) m/z = 682,4 $[M-H]^-$.

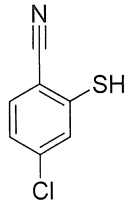
Ví dụ 33, Bước 7: axit 5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-{[1-(hydroxymetyl) xyclopropyl]metoxy}-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzoic

Sản phẩm thu được từ Ví dụ 33, Bước 6 được khử bảo vệ bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 10 để thu được hợp chất theo Ví dụ 33. ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,26-0,30 (1H, m, xyclopropan $CHHCH_2$), 0,36-0,40 (1H, m, xyclopropan $CHHCH_2$), 0,50-0,59 (2H, m, xyclopropan CH_2CH_2), 1,63 (6H, s, CH_3), 2,50 (1H, d, C-O-CHH), 3,29 (1H, d, C-O-CHH), 3,45 (1H, d, CHHOH), 3,86 (1H, d, CHHOH), 5,01 (1H, d, N-CHH), 5,19 (1H, d, N-CHH), 7,08 (2H,,d, H-Ar), 7,12 (1H, d, H-Ar), 7,16 (2H, d, H-Ar), 7,25-7,26 (2H, m, H-4 và H-Ar), 7,73-7,77 (2H, m, H-5 và H-Ar), 8,04 (1H, s, H-7). LCMS (ESI^-) m/z = 568,3$[M-H]^-$.

Ví dụ 34: (3R)-2-{[4-clo-2-(morpholin-4-sulfonyl)phenyl]metyl}-3-(4-clophenyl)-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

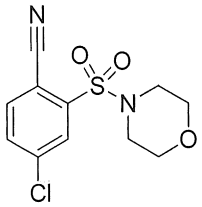


Ví dụ 34, Bước 1, 4-clo-2-mercaptobenzonitril



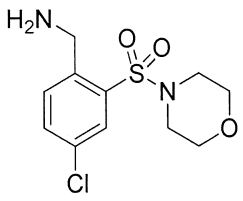
Cho 4-clo-2-flobenzonitril (200mg, 1,29mmol) và Na_2S (110mg, 1,41mmol) vào lọ nhỏ dùng trong lò vi sóng, DMF (1ml) được nạp vào hỗn hợp trước khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch NaOH 1M được nạp vào để pH = 12, sau đó rửa bằng Et_2O (3 x 10ml, hỗn hợp được axit hóa bằng HCl 1M đến độ pH = 1-2 và chiết bằng Et_2O (3 x 10ml), các chất chiết kết hợp được rửa bằng nước (30ml) và nước muối (20ml), làm khô bằng $MgSO_4$, cô trong chân không để thu được chất rắn màu vàng (156mg, 72%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,14 (1H, s, SH), 7,21 (1H, d, J = 8,4 Hz, H-Ar), 7,42 (1H, s, H-Ar), 7,52 (1H, d, J = 8,3 Hz, H-Ar).

Ví dụ 34, Bước 2, 4-clo-2-(morpholinosulfonyl)benzonitril



Cho thêm NCS (120mg, 0,90mmol) vào hỗn hợp khuấy chứa 4-clo-2-mercaptobenzonitril (50mg, 0,30mmol), t-BuNCl (333mg, 1,20mmol) và H_2O (0,02ml) trong MeCN (3ml) ở nhiệt độ 0°C, sau 30 phút, morpholin (0,03ml, 0,30mmol) được nạp vào hỗn hợp phản ứng trước khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, chiết bằng EtOAc (3 x 10ml), các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (30ml) và nước muối (20ml), làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Sắc ký (silic oxit; EtOAc, xăng 20 – 50%) thu được chất rắn màu trắng (59mg, 70%). LCMS (ESI^+) m/z = 287,2 $[M+H]^+$.

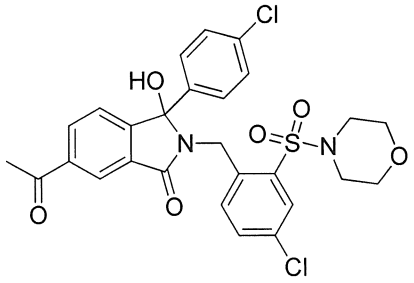
Ví dụ 34, Bước 3, (4-clo-2-(morpholinosulfonyl)phenyl)metanamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng phương pháp giống như

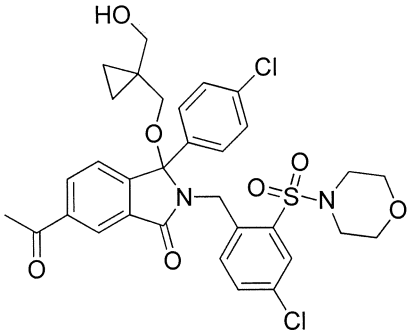
phương pháp được mô tả trong Ví dụ 33, Bước 1 (195mg, 0,68mmol), THF (4ml), 1 mol/l phức chất boran-THF (3,4ml, 3,40mmol) và HCl 1M trong MeOH (4ml). Cô trong chân không để thu được dầu màu vàng (90mg, 46%). LCMS (ESI^+) m/z = 291,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 34, Bước 4, 6-axetyl-2-(4-clo-2-(morpholinosulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả của Ví dụ điều chế 9. LCMS (ESI^-) m/z = 573,3 $[M-H]^-$.

Ví dụ 34, Bước 5, 6-axetyl-2-(4-clo-2-(morpholinosulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)isoindolin-1-on



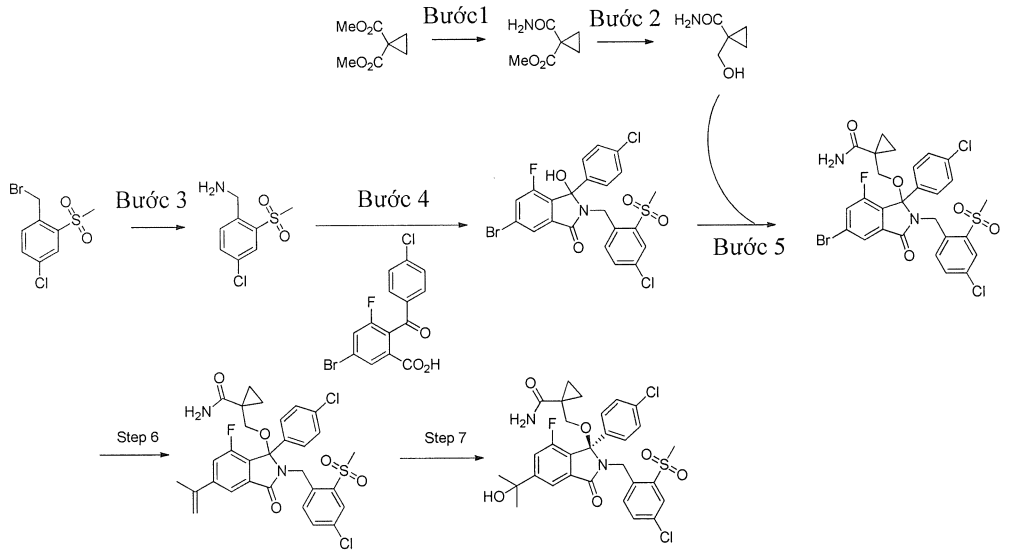
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ điều chế 22. LCMS (ESI^+) m/z = 681,4 $[M+Na]^+$.

Ví dụ 34, Bước 6, (3R)-2-{[4-clo-2-(morpholin-4-sulfonyl)phenyl]metyl}-3-(4-clophenyl)-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 1. ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,21-0,23 (1H, m, xyclopropan $CHHCH_2$), 0,30-0,32 (1H, m, xyclopropan $CHHCH_2$), 0,44-0,49

(2H, m, xyclopropan CH_2CH_2), 1,65 (6H, s, CH_3), 1,85 (2H, bs, 2H), 2,66 (1H, d, C-O-CHH), 2,96-3,01 (2H, m, H-morpholin), 3,07-3,11 (2H, m, H-morpholin), 3,18 (1H, d, C-O-CHH), 3,33 (1H, d, CHHOH), 3,64-3,71 (4H, m, H-morpholin), 3,82 (1H, d, CHHOH), 4,92 (1H, d, N-CHH), 5,01 (1H, d, N-CHH), 7,11 (2H, d, H-Ar), 7,18-7,24 (5H, m, H-Ar), 7,72 (1H, s, H-Ar), 7,79 (1H, d, H-5), 8,04 (1H, s, H-7). LCMS (ESI^-) m/z = 673,4 $[M-H]^-$.

Ví dụ 35: 1-({[(1R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit



Ví dụ 35, Bước 1: metyl 1-carbamoylxyclopropancarboxylat

Dung dịch chứa dimetyl xyclopropan-1,1-dicarboxylat (57,8g, 0,365 mol) trong 7M amoniac trong metanol được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 giờ, sau đó làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (52,2g, 99%). ^1H NMR (400 MHz; DMSO-d_6): 7,82 (1H, s), 7,35 (1H, s), 3,63 (3H, s), 1,34 (4H, s).

Ví dụ 35, Bước 2: 1-(hydroxymetyl)xyclopropancarboxamit

Lithi nhôm hydrua (27,2g, 0,719 mol) được thêm vào theo từng phần trong 0,75 giờ vào huyền phù khuấy chứa metyl 1-carbamoylxyclopropancarboxylat (51,2g, 0,358 mol) trong THF (1,5 lít) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ. Sau khi cho thêm xong, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1,25 giờ nữa trước khi cho thêm nhỏ

giọt lần lượt nước (27ml), NaOH 15% (27ml) và nước (82ml). Hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, khuấy trong 0,5 giờ và lọc qua xelit. Xelit được rửa bằng EtOAc và phần nước lọc và phần nước rửa kết hợp được làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (33,4g, 71%). ^{1}H NMR (400 MHz; DMSO-d_6): 7,10-6,85 (2H, m), 4,97 (1H, t), 3,48 (2H, d), 0,90-0,85 (2H, m), 0,61-0,58 (2H, m).

Ví dụ 35, Bước 3: (4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)metanamin

Cho thêm hexametylentetramin (40,8g, 0,291 mol) theo một phần vào dung dịch khuấy, ở nhiệt độ trong phòng, chứa 1-(brommetyl)-4-clo-2-(metylsulfonyl)benzen (75g, 0,264 mol) trong EtOAc (1 lít). Sau 1,5 giờ, hỗn hợp được làm lạnh trong nước đá và chất kết tủa được lọc, rửa bằng EtOAc lạnh và làm khô trong không khí. Chất này được tạo huyền phù trong MeOH (375ml), HCl đậm đặc (150ml) được cho thêm nhỏ giọt trong 0,33 giờ và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm nguội, cô dưới áp suất giảm và phần cặn được bazơ hóa bằng NaOH 5M, kèm theo làm nguội, và chiết bằng diclometan (3 x 500ml). Các chất chiết kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$) và làm bay hơi và phần cặn được sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien 20 - 100% EtOAc trong isohexan, sau đó bằng 0 - 10% MeOH chứa NH_3 7N trong gradien EtOAc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (27,8g, 48%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,02 (1H, d), 7,58 (1H, dd), 7,51 (1H, d), 4,19 (2H, s), 3,23 (3H,s), 1,64 (2H, s).

Ví dụ 35, Bước 4: (4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)metanamin6-brom-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-hydroxyisoindolin-1-on

Cho thêm HATU (45,6g, 0,12 mol) vào dung dịch khuấy chứa axit 5-brom-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (35,79g, 0,1 mol) và (4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl) metanamin (21,95g, 0,1mol) trong DMF khan (100ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, ở nhiệt độ 60°C trong 18 giờ, sau đó được làm lạnh và cô dưới áp suất giảm. Dầu cặn được rót vào nước (1,5 lít), chiết bằng diclometan (4 x 500ml) và các chất chiết kết hợp được rửa bằng nước (2 x 1 lít), làm khô (bằng $MgSO_4$) và làm bay hơi và phần cặn được sắc ký trên

silicagel, rửa giải bằng gradien 20 – 100% EtOAc trong isohexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (42,7g, 76 %). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,88 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,49 - 7,45 (1H, m), 7,36 - 7,33 (1H, m), 7,25 (4H, s), 5,13 (1H, d), 4,73 (1H, d), 5,00 - 4,20 (1H, br s), 3,07 (3H, s).

Ví dụ 35, Bước 5: 1-(((5-brom-2-(4-clo-2(metylsulfonyl)benzyl)-1-(4-clophenyl)-7-flo-3-oxoisoindolin-1yl)oxy)metyl)xyclopropancarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả của Ví dụ điều chế 12. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,99 (1H, d), 7,93 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,51-7,47 (1H, m), 7,30-7,19 (5H, m), 6,98 (1H, s), 6,76 (1H, s), 4,99-4,88 (2H, m), 3,36-3,20 (5H, m), 1,05-0,90 (2H, m), 0,63-0,53 (2H, m).

Ví dụ 35, Bước 6: 1-(((2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-1-(4-clophenyl)-7-flo-3-oxo-5-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropancarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả của Ví dụ điều chế 13, H NMR(400 MHz; DMSO-d_6): 7,87 (1H, d), 7,76 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 7,50(1H, dd), 7,30 - 7,20 (5H, m), 6,98 (1H, s), 6,70 (1H, s), 5,73 (1H, s), 5,33 (1H, s), 5,00 - 4,85 (2H, m), 3,36 - 3,23 (5H, m), 2,20 (3H, s), 0,97 - 0,85 (2H, m), 0,65 - 0,45 (2H, m).

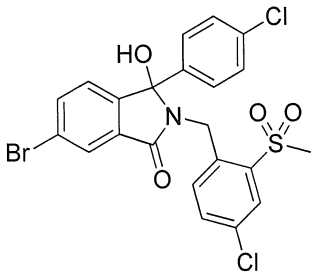
Ví dụ 35, Bước 7: 1-({[(1R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 2. Tách không đối xứng bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất đồng phân rửa giải chậm (0,245g). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,91-7,87 (2H, m), 7,53 (1H, d), 7,37-7,30 (1H, m), 7,78-7,15 (5H, m), 6,53 (1H, s), 5,45 (1H, s), 5,05-4,95 (2H, m), 3,36 (1H, d), 3,00 (3H, s), 2,96 (1H, d), 1,96 (1H, s), 1,65 (6H, s), 1,32-1,15 (2H, m), 0,60-0,30 (2H, m). MS(ES+) m/z 633,3\635,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 36: (3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-3-({1-

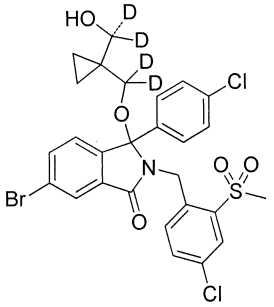
[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Ví dụ 36 Bước 1, 6-brom-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on



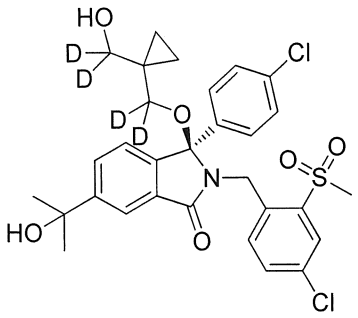
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả của Ví dụ điều chế 9: LCMS (ESI$^-$) m/z = 538,0 $[M-H]^-$.

Ví dụ 36 Bước 2, 6-brom-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((1-(hydroxymetyl đơteri hóa)xyclopropyl)(metoxy đơteri hóa)isoindolin-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả của Ví dụ điều chế 22 nhưng bằng cách sử dụng 1,1-bis(hydroxymetyl đơteri hóa)xyclopropan LCMS (ESI$^+$) m/z = 650,2 $[M+Na]^+$.

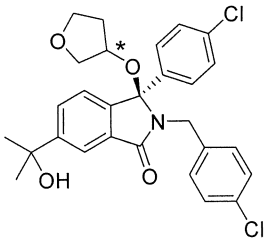
Ví dụ 36 Bước 3 : (3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ Hợp chất theo Ví dụ 36, Bước 2, bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ điều chế 13 và Ví dụ 2. ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,22-0,26 (1H, m, xyclopropan $CHHCH_2$), 0,32-0,36 (1H, m, xyclopropan $CHHCH_2$), 0,45-0,51 (2H, m, xyclopropan CH_2CH_2), 1,65 (6H, s, CH_3), 1,83 (2H, bs, 2H), 3,06 (3H, s, SO_2CH_3), 5,02 (2H, s, N-CH_3), 7,13-7,20 (4H, m, H-Ar), 7,24-7,26 (2H, m, H-Ar), 7,30 (1H, d, H-Ar), 7,79 (1H, d, H-5), 7,89 (1H, s, H-Ar), 8,02 (1H, s, H-Ar). LCMS (ESI^+) m/z = 608,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 37 và 38: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-(oxolan-3-yloxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân ở vị trí được thể hiện)



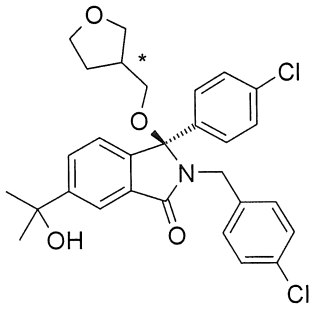
Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ điều chế 10 và 13 và Ví dụ 2. Hai chất đồng phân không đối quang này được phân lập bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng.

Hợp chất theo Ví dụ 37 (chất đồng phân 1): Phổ ^{1}H-NMR: δH (500 MHz, CDCl3): 8,01 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 7,25-7,13 (9H, m), 4,52 (1H, d), 4,31 (1H, d), 3,88-3,83 (2H, m), 3,59-3,55 (1H, m), 3,27-3,19 (2H, m), 1,79-1,74 (1H, m), 1,59 (6H, s), 1,53-1,46 (1H, m).

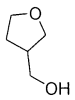
Hợp chất theo Ví dụ 38: (chất đồng phân 2): Phổ ^{1}H-NMR: δ_H (500 MHz, $CDCl_3$):

8,01 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 7,21-7,13 (9H, m), 4,49 (1H, d), 4,43 (1H, d), 3,88-3,82 (2H, m), 3,63-3,59 (1H, m), 3,49 (1H, dd), 3,14 (1H, dd), 1,65-1,61 (2H, m), 1,59 (6H, s).

Ví dụ 39 và 40: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[(oxolan-3-yl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on
(*cả hai chất đồng phân ở vị trí được thể hiện)



Bước 1; 3-(hydroxymetyl)tetrahydrofuran,



Cho thêm từ từ lithi nhôm hydrua (1,0M trong THF, 5,2ml, 5,16mmol) vào dung dịch chứa axit tetrahydrofuran-3-carboxylic (0,247ml, 2,58mmol) trong THF (13ml) ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút, sau đó để yên đến khi đạt đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và pha loãng bằng ete dietyl (15ml), sau đó xử lý lần lượt bằng nước (0,2ml), NaOH (dung dịch 15%, 0,2ml) và nước (0,6ml) và khuấy trong 30 phút. Sau đó, huyền phù màu trắng được xử lý bằng natri sulfat, khuấy trong 20 phút nữa, lọc qua xelit, rửa bằng ete dietyl (2× 20ml) và cô trong chân không để thu được 224mg (85%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu, hợp chất này được chuyển tiếp sang giai đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Phổ 1H-NMR: δ_H (500 MHz, $CDCl_3$): 3,90-3,84 (2H, m), 3,78-3,73 (1H, m), 3,66-3,63 (2H, m), 3,61-3,57 (1H, m), 2,51-2,46 (1H, m), 2,08-2,01 (1H, m), 1,69-1,62 (1H, m)

Bước 2: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[(oxolan-3-yl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on
(*cả hai chất đồng phân ở vị trí được thể hiện)

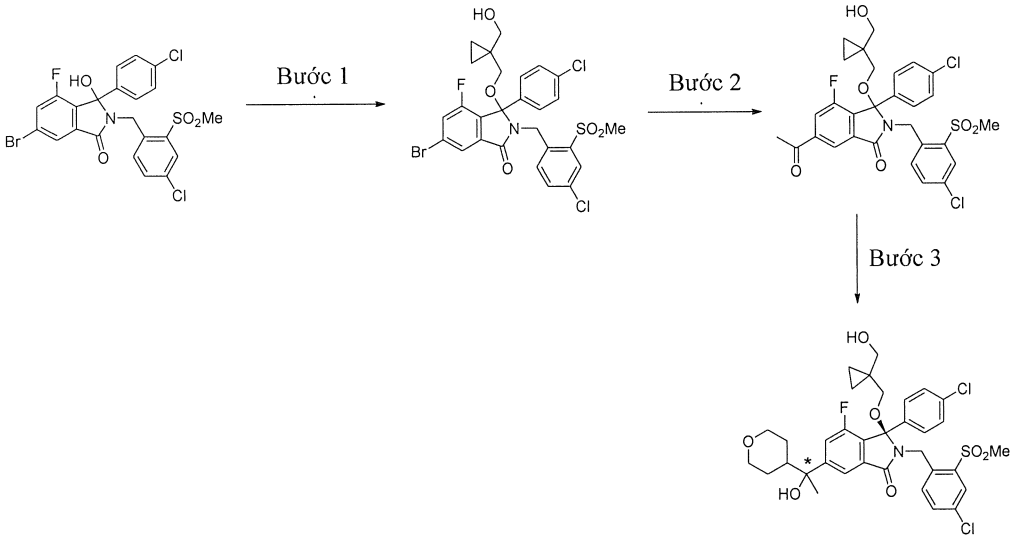
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 3-(hydroxymetyl)tetrahydrofuran và hợp chất theo Ví dụ điều chế 8, bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả cho các Ví dụ điều chế 10 và 13 và Ví dụ 2. Hai chất đồng phân không đối quang được phân lập bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng.

Hợp chất theo Ví dụ 39 (*chất đồng phân 1): Phổ ^{1}H-NMR: δ_H (500 MHz, (CD_3OD): 8,06 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 7,31-7,22 (8H, m), 7,16 (1H, d), 4,67 (1H, d), 4,15 (1H, d), 3,77-3,75 (1H, m), 3,68-3,59 (2H, m), 3,49-3,47 (1H, m), 2,79-2,77 (1H, m), 2,69-2,66 (1H, m), 2,10-2,02 (1H, m), 1,83-1,76 (1H, m), 1,59 (6H, s), 1,30-1,24 (1H, m).

Hợp chất theo Ví dụ 40 (*chất đồng phân 2): Phổ ^{1}H-NMR: δ_H (500 MHz, (CD_3OD): 7,94 (1H, d), 7,68-7,66 (1H, m), 7,17-7,14 (4H, m), 7,07-7,04 (5H, m), 4,46 (1H, d), 4,13 (1H, d), 3,59-3,55 (3H, m), 3,18-3,15 (1H, m), 2,68-2,60 (2H, m), 2,12-2,04 (1H, m), 1,86-1,79 (1H, m), 1,47 (6H, s), 1,44-1,39 (1H, m).

Ví dụ 41 và 42: (3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân ở vị trí được thể hiện)



Bước 1: 6-brom-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)isoindolin-1-on

Cho thêm nhỏ giọt thionyl clorua (3ml, 42,2mmol) vào dung dịch chứa 6-brom-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-hydroxyisoindolin-1-on (hợp chất theo Ví dụ 35, Bước 4) (4,72g, 8,44mmol) trong THF (50ml) ở nhiệt độ

0°C trong môi trường nitơ. DMF (20 giọt) được thêm vào và dung dịch màu cam được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và được hòa tan trong THF (40ml). Xyclopropan-1,1-diyldimetanol (1,72g, 16,9mmol) được thêm vào, sau đó cho thêm K_2CO_3 (2,33g, 16,9mmol) và hỗn hợp màu cam được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 1 ngày. DCM và nước được thêm vào và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng DCM và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng thiết bị tách pha) và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng Biotage (30 – 35% EtOAc trong iso-hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,33g, 61%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,01 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 7,79 (1H, d), 7,56 (1H, dd), 7,36 (2H, d), 7,30 – 7,26 (3H, m), 5,01 – 4,90 (2H, m), 4,45 (1H, t), 3,48 – 3,31 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,05 - 2,96 (2H, m), 0,42 - 0,40 (2H, m), 0,27 (1H, d), 0,19 (1H, dd).

Bước 2: 6-axetyl-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)isoindolin-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong Ví dụ 21 Bước 3, bằng cách sử dụng 6-brom-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl) metoxy)isoindolin-1-on.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,30 (1H, d), 8,06 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,58 (1H, dd), 7,38 - 7,28 (5H, m), 5,04 – 4,94 (2H, m), 3,48 – 3,30 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,06 – 2,98 (2H, m), 2,75 (3H, s), 0,41 (2H, dd), 0,28 - 0,25 (1H, m), 0,16 (1H, d).

Bước 3: (3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Cho thêm $LaCl_3$,2LiCl (0,6M trong THF, 1,93ml, 1,16mmol) vào dung dịch chứa 6-axetyl-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)isoindolin-1-on (703mg, 1,16mmol) trong THF (7ml) trong môi trường nitơ và dung dịch màu vàng được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng trong 50 phút và làm lạnh đến 0°C. (Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)magie clorua (Dung dịch hợp chất mới, 0,5M trong 2-Me-THF, 23,2ml, 11,6mmol) được cho thêm từ từ vào và bể làm lạnh được loại bỏ. Dung dịch màu đỏ được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước. DCM và nước được thêm vào và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng DCM và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (bằng thiết bị tách pha) và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng Biotage (65 – 100% EtOAc trong iso-hexan) và được chuyển đến công đoạn tinh chế không đối xứng bằng phương pháp SFC.

Ví dụ 41, chất đồng phân không đối quang 1:

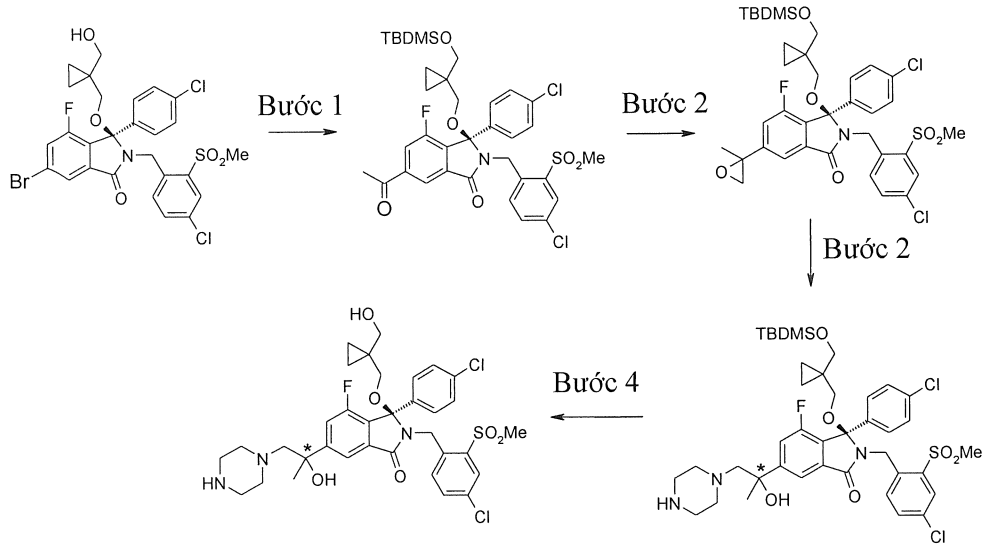
^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 7,91 (1H, d), 7,76 (1H, d), 7,40 - 7,33 (2H, m), 7,30 - 7,27 (2H, m), 7,24 - 7,17 (3H, m), 5,06 – 4,96 (2H, m), 4,07 - 3,93 (2H, m), 3,80 (1H, dd), 3,42 - 3,23 (4H, m), 3,04 (3H, s), 2,80 (1H, d), 2,00 (1H, dd), 1,91 - 1,82 (1H, m), 1,79 (1H, s), 1,61 (3H, s), 1,53 - 1,40 (2H, m), 1,29 - 1,22 (2H, m), 0,51 (2H, s), 0,49 - 0,39 (1H, m), 0,22 (1H, d). MS(ES+) m/z 692 $[M+H]^+$

Ví dụ 42, Chất đồng phân không đối quang 2:

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 7,91 (1H, d), 7,72 (1H, s), 7,43 (1H, d), 7,36 (1H, dd), 7,31 – 7,17 (5H, m), 5,07 – 4,96 (2H, m), 4,07 - 3,93 (2H, m), 3,81 (1H, dd), 3,40 - 3,22 (4H, m), 3,03 (3H, s), 2,77 (1H, d), 2,01 (1H, s), 1,86 - 1,80 (2H, m), 1,62 (3H, s), 1,52 - 1,39 (2H, m), 1,31 – 1,25 (2H, m), 0,51 (2H, s), 0,49 - 0,40 (1H, m), 0,22 (1H, d). MS(ES+) m/z 692 $[M+H]^+$

Ví dụ 43 và 44: (3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[2-hydroxy-1-(piperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-{[1-(hydroxymetyl) xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân ở vị trí được thể hiện)



Bước 1

Sản phẩm thu được từ Ví dụ 41, Bước 1 được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng để thu được (3R)-6-brom-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on dưới dạng chất đồng phân đối ảnh đơn. Bảo vệ TBDMS (theo quy trình tương tự với quy trình của Ví dụ điều chế 11) thu được hợp chất (R)-6-axetyl-3-((1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)metoxy)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-4-floisoindolin-1-on.

Bước 2:

Cho thêm từng phần natri hydrua 60% đã phân tán trong dầu khoáng (0,132g; 3,44mmol) trong 10 phút vào dung dịch khuấy chứa (R)-6-axetyl-3-((1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)metoxy)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-4-floisoindolin-1-on (1,56 g; 2,17mmol) và trimetylsulfoxonium iodua (0,533g; 2,42mmol) trong DMSO khan (9ml) và THF khan (9ml), ở nhiệt độ trong phòng, trong môi trường nitơ. Sau 20 giờ, nước (400ml) được thêm vào, hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (2 x 250ml) và các chất hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$) và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (100g), rửa giải bằng gradien 0-50% EtOAc trong isohexan để thu được hợp chất 3-((1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)metoxy)-2-(4-

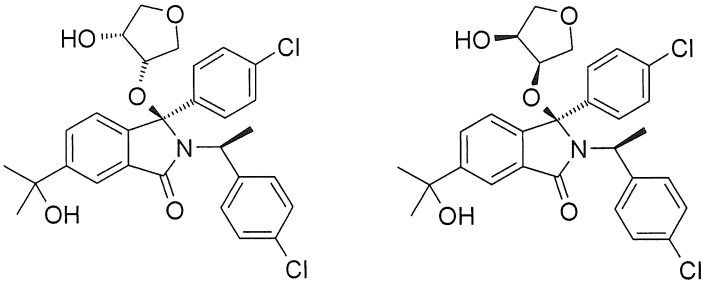
clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-(2-metyloxiran-2-yl)isoindolin-1-on dưới dạng bọt màu vàng nhạt (0,736g, 46%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,90 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,40 - 7,27 (2H, m), 7,25 - 7,20 (2H, m), 7,22 - 7,10 (3H, m), 5,10 - 4,85 (2H, m), 3,85 - 3,70 (1H, m), 3,35 - 3,20 (2H, m), 3,10 - 3,00 (1H, m), 2,97 (3H, s), 2,80 - 2,60 (2H, m), 1,55 (3H, s), 0,82 (9H, s), 0,50 - 0,35 (2H, m), 0,25 - 0,05 (2H, m), 0,01 (6H, s).

Bước 3 và 4:

Bước 3 được thực hiện theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ điều chế 34 (nhưng bằng cách sử dụng piperazin thay cho dimetylamin). Bước 4 được thực hiện theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 10. Tách không đối xứng bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn thu được hợp chất của Ví dụ 43 (chất đồng phân rửa giải nhanh) (74mg, 30%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,90 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,46 (1H, dd), 7,40 - 7,30 (1H, m), 7,30 - 7,10 (5H, m), 5,10 - 4,98 (2H, m), 3,82 (1H, d), 3,40 - 3,30 (1H, m), 3,30 -3,20 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,85 - 2,65 (7H, m), 2,55 - 2,45 (2H, m), 2,38 - 2,25 (2H, m), 2,20 - 1,65 (3H, m), 1,51 (3H, s), 0,55 - 0,45 (2H, m), 0,45 - 0,35 (1H, m), 0,30 - 0,15 (1H, m). MS(ES+) m/z 706 $[M+H]^+$.

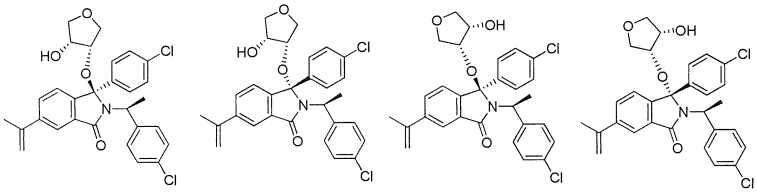
Hợp chất theo Ví dụ 44 (chất đồng phân rửa giải chậm) (76mg, 31%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,90 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,48 (1H, dd), 7,40 - 7,30 (1H, m), 7,30 - 7,10 (5H, m), 5,10 - 4,90 (2H, m), 3,82 (1H, d), 3,40 - 3,30 (1H, m), 3,30 - 3,20 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,85 - 2,65 (7H, m), 2,55 - 2,45 (2H, m), 2,38 - 2,25 (2H, m), 2,20 - 1,65 (3H, m), 1,51 (3H, s), 0,55 - 0,45 (2H, m), 0,45 - 0,35 (1H, m), 0,30 - 0,15 (1H, m). MS(ES+) m/z 706 $[M+H]^+$.

Ví dụ 45 và 46: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(1S)-1-(4-clophenyl)etyl]-3-{[(3S,4R)-4-hydroxyoxolan-3-yl]oxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on và (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(1S)-1-(4-clophenyl)etyl]-3-{[(3R,4S)-4-hydroxyoxolan-3-yl]oxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Ví dụ 45 và 46, Bước 1:

3-(4-clophenyl)-2-[(1S)-1-(4-clophenyl)etyl]-3-[(4-hydroxyoxolan-3-yl)oxy]-6-(prop-1-en-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (dưới dạng hỗn hợp của 4 chất đồng phân) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ điều chế 10, bằng cách sử dụng 1,4-anhydroerythritol và hợp chất theo Ví dụ điều chế 13. Chất thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit (Pet:EtOAc theo tỷ lệ 1:0 đến 1:2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu không màu có bọt. Sản phẩm này (hỗn hợp của 4 chất đồng phân) được sử dụng ngay trong bước tiếp theo.

Ví dụ 45 và Ví dụ 46, Bước 2

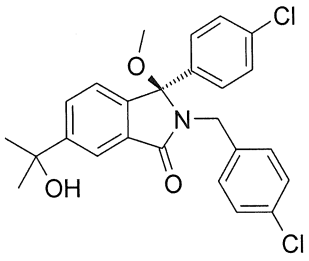
Hợp chất theo Ví dụ 45 và Ví dụ 46 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 2. Các sản phẩm mong muốn được phân lập bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit (Pet:EtOAc theo tỷ lệ 2:1 đến 0:1).

Hợp chất theo Ví dụ 45 (chất đồng phân 1): R_f = 0,25 (Pet:EtOAc/1:2). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1,61 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1,62 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1,85 (s, 1H, $C(CH_3)_2OH$), 1,91 (d, 3H, J = 7,3 Hz, $NCHCH_3$), 2,49 (d, 1H, J = 3,6 Hz, CHOH), 3,27-3,37 (m, 1H, H-b), 3,67 (dd, 1H, J = 10,4, 4,0 Hz, H-a), 3,83 (dd, 1H, J = 10,3, 1,2 Hz, H'-a), 3,87-4,01 (m, 3H, H-d, H'-d, H-c), 4,28 (q, 1H, J = 7,3 Hz, NCH), 6,94 (d, 2H, J = 8,5 Hz, Ar-H), 6,97-7,09 (m, 6H, Ar-H); 7,20 (d, 1H, J = 8,0 Hz,

isoindolinon-H), 7,73 (d, 1H, J = 7,9, 1,5 Hz, isoindolinon-H), 7,98 (d, 1H, J = 1,3 Hz, isoindolinon-H); MS(ES+) m/z 484,3 $[M+H]^+$;

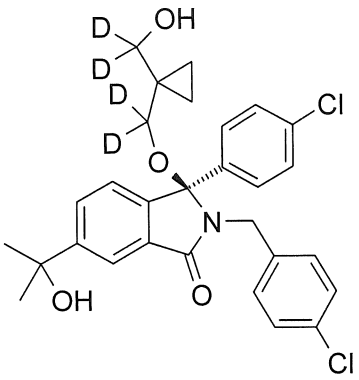
Hợp chất theo Ví dụ 46 (chất đồng phân 2): R_f = 0,57 (Pet:EtOAc/1:2); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1,61 (s, 6H, $C(CH_3)_2$), 1,74 (d, 3H, J = 7,2 Hz, $NCHCH_3$), 1,82 (s, 1H, $C(CH_3)_2OH$), 2,06 (s, 1H, CHOH), 2,63-2,68 (m, 1H, H-b), 2,71 (dd, 1H, J = 8,5, 7,3 Hz, H-d), 3,28 (dd, 1H, J = 8,5, 8,4 Hz, H'-d), 3,42 (dd, 1H, J = 10,3, 4,1 Hz, H-a), 3,44-3,49 (m, 1H, H-c), 3,53 (dd, 1H, J = 10,4, 1,5 Hz, H'-a), 4,19 (q, 1H, J = 7,3 Hz, NCH), 6,97 (d, 1H, J = 8,0 Hz, isoindolnon-H), 7,28 (d, 2H, J = 8,4 Hz, Ar-H), 7,31-7,44 (m, 4H, Ar-H), 7,57 (d, 2H, J = 8,4 Hz, Ar-H), 7,68 (dd, 1H, J = 7,9, 1,6 Hz, isoindolinon-H), 7,98 (d, 1H, J = 1,3 Hz, isoindolinon-H); MS(ES+) m/z 484,3 $[M+H]^+$;

Ví dụ 47: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



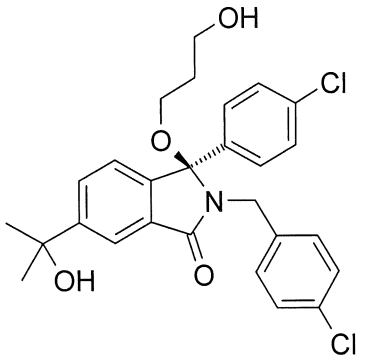
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ Hợp chất theo Ví dụ điều chế 8 bằng cách sử dụng quy trình (sau đó) tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ điều chế 12; Ví dụ 21, bước 3 và Ví dụ 1. Phổ ^{1}H-NMR: (trong $CDCl_3$) δ (ppm) 1,61 (s, 6H, $C(CH_3)_2$), 2,12 (s, 1H, OH), 2,62 (s, 3H, OCH_3), 4,07 (d, 1H, J = 14,8 Hz, NCHH), 4,58 (d, 1H, J = 14,8 Hz, NCHH), 7,06 (d, 1H, J = 8,0 Hz, Ar-H), 7,12-7,17 (m, 2H, Ar-H), 7,15-7,25 (m, 6H, Ar-H), 7,69 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz, Ar-H), 8,00 (d, 1H, J = 1,6 Hz, Ar-H. ms ($M-H^+$) m/z = 456,4.

Ví dụ 48: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl] xyclopropyl}($2H_2$)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 1. ^{1}H NMR (500 MHz; $CDCl_3$) δ_H 0,10-0,18 (2H, m, 2 × H-xyclopropyl), 0,38-0,44 (2H, m, 2 × H-xyclopropyl), 1,52 (1H, br s, OH), 1,61 (3H, s, CH_3), 1,63 (3H, s, CH_3), 1,75 (1H, br s, OH), 4,18 (1H, d, J = 15,0 Hz, CH_aH_bPh), 4,55 (1H, d, J = 15,0 Hz, CH_aH_bPh), 7,10 (1H, d, J = 8,0 Hz, H-4), 7,12-7,23 (8H, m, H-Ar), 7,72 (1H, dd, J = 1,7 và 8,0 Hz, H-5), 7,99 (1H, d, J = 1,7 Hz, H-7). LCMS (ES+) m/z 424,3, 426,3 $[(M\text{-c3 mạch bên})+H]^+$

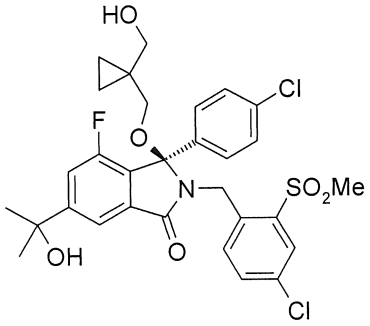
Ví dụ 49: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-(3-hydroxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 1. Phổ 1H-NMR: δH (500 MHz, CDCl3) 1,40-1,55 (2H, m, CH2CH2CH2OH), 1,60-1,64 (6H, m, 2 x CH3), 2,79-2,85 (1H, m, CH2CH2CH2OH), 2,85-2,93 (1H, m, CH2CH2CH2OH), 3,57 (2H, t, J = 6,1 Hz, CH2CH2CH2OH), 4,05 (1H, d, J = 14,8 Hz, NC-H), 4,65 (1H, d, J = 14,9 Hz, NC-H'), 7,08 (1H, d, J = 7,9 Hz, ArH), 7,14-7,25 (8H, m, 8 x ArH), 7,70 (1H, dd, J = 1,7 và 7,9 Hz, ArH) và 7,99 (1H, d, J = 1,2 Hz, 7-H). ; (ES+) m/z 424,3 [M-

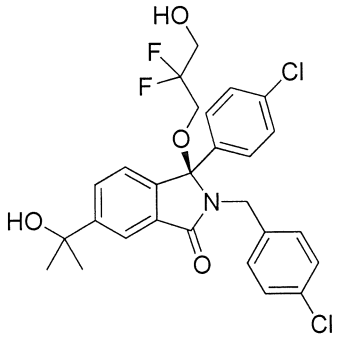
O(CH¬2)3OH]+

Ví dụ 50: (3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 36. Phổ 1H-NMR: δH (500 MHz, CDCl3) 0,17-0,25 (1H, m, Cy-Py-H), 0,38-0,42 (1H, m, Cy-Py-H), 0,46-0,53 (2H, m, Cy-Py-H2), 1,60-1,64 (6H, 2 x s, 2 x CH3), 2,77 (1H, d, J = 9,1 Hz, 2'-H), 3,03 (3H, s, SO2CH3), 3,25 (1H, J = 9,1 Hz, 2'-H'), 3,36 (1H, d, J = 11,2 Hz, 4'-H), 3,81 (1H, d, J = 11,1 Hz, 4'-H'), 4,94-5,04 (2H, m, NC-H, NC-H'), 7,14-7,21 (3H, m, 3 x ArH), 7,25-7,29 (2H, m, 2 x ArH), 7,32 (1H, dd, J = 2,3 và 8,4 Hz, ArH), 7,45 (1H, dd, J = 1,3 và 10,8 Hz, ArH), 7,81 (1H, d, J = 1,4 Hz, ArH) và 7,89 (1H, d, J = 2,3, 7-H). (ES+) m/z 520,3 [M-C5H9O2]+

Ví dụ 51: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-3-(2,2-diflo-3-hydroxypropoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

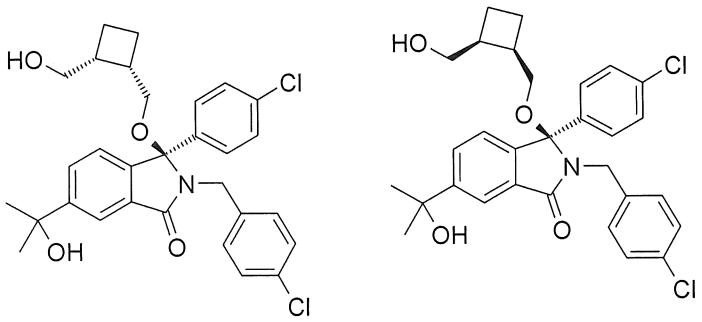


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất theo Ví dụ điều chế 20 và diflopropandiol, theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ điều chế 12 và Ví dụ 1. Phổ 1H-NMR: δH (500 MHz, CDCl3) 1,55 (3H, s, CH3), 1,56

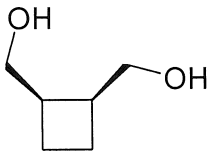
(3H, s, CH3), 2,93-3,02 (2H, m, CH2), 3,63-3,78 (2H, m, CH2), 4,19 (1H, d, J = 15,0 Hz, NCHH'), 4,45 (1H, d, J = 15,0 Hz, NCHH'), 7,04-7,11 (7H, m, 7 × ArH), 7,13-7,15 (2H, m, 2 × ArH), 7,67 (1H, dd, J = 1,7 và 8,0 Hz, ArH), 7,94 (1H, d, J = 1,7 Hz, ArH). m/z 536,4 [M+H]+

Ví dụ 52 và 53: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-3-{[2-(hydroxymetyl)xyclobutyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(cả hai chất đồng phân được thể hiện)



Ví dụ 52 và 53, Bước 1: (2-hydroxymetyl-xyclobutyl)-metanol



Làm lạnh huyền phù chứa axit xyclobutan dicarboxylic (649mg, 4,50mmol) trong tetrahydrofuran (45ml) đến 0°C và xử lý bằng lithi nhôm hydrua (1M trong THF, 18,0ml, 18,01mmol) và khuấy trong 3 giờ. Khi quá trình phản ứng kết thúc như được xác định bằng phương pháp TLC (SiO2; MeOH 30% trong DCM), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ete dietyl (45ml) và được xử lý lần lượt bằng nước (0,68ml), natri hydroxit (dung dịch 15%, 0,68ml) và nước (2,1ml), sau đó khuấy trong 30 phút. Natri sulphat được thêm vào và hỗn hợp dung dịch được khuấy trong 30 phút nữa. Khi lọc, lớp hữu cơ được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (305mg, 58%) dưới dạng dầu không màu, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 52 và 53, Bước 2:

Hợp chất theo Ví dụ 52 và 53 được điều chế theo cách tương tự với cách trong

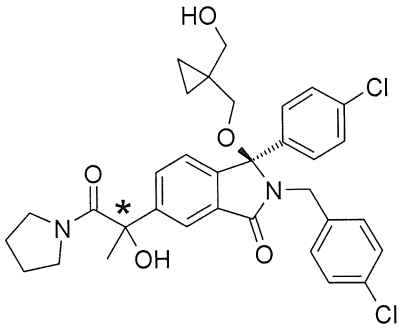
Ví dụ 1 từ (2-hydroxymetyl-xyclobutyl)-metanol. Hai chất đồng phân mong muốn được phân lập bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng.

Hợp chất theo Ví dụ 52 (chất đồng phân 1): δ_H (500 MHz, (CD_3OD): 8,05 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 7,25-7,21 (4H, m), 7,19-7,14 (5H, m), 4,52 (1H, d), 4,33 (1H, d), 3,54-3,49 (1H, m), 3,44-3,40 (1H, m), 3,06-3,03 (1H, m), 2,91-2,87 (1H, m), 2,53-2,49 (1H, m), 2,37-2,35 (1H, m), 2,04-1,96 (2H, m), 1,73-1,63 (2H, m), 1,59 (6H, s).

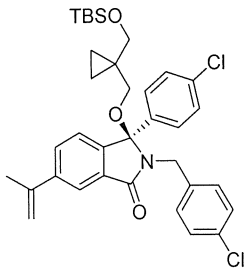
Hợp chất theo Ví dụ 53 (chất đồng phân 2): δ_H (500 MHz, (CD_3OD): 8,06 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 7,25-7,21 (4H, m), 7,19-7,14 (5H, m), 4,52 (1H, d), 4,33 (1H, d), 3,54-3,49 (1H, m), 3,44-3,40 (1H, m), 3,06-3,03 (1H, m), 2,91-2,87 (1H, m), 2,53-2,48 (1H, m), 2,39-2,35 (1H, m), 2,04-1,96 (2H, m), 1,72-1,63 (2H, m), 1,59 (6H, s).

Ví dụ 54 và 55: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-oxo-1-(pyrolidin-1-yl)propan-2-yl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân ở vị trí được thể hiện)



Ví dụ 54 và Ví dụ 55, Bước 1: (R)-3-((1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl) xyclopropyl)metoxy)-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on

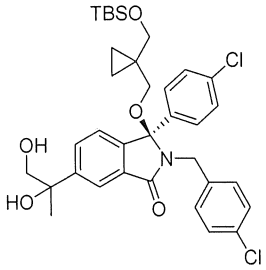


Hòa tan TBSCl (2,62g, 17,4mmol, 1,5 đương lượng), imidazol (1,19g, 1,5 đương lượng) và 2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-3-((1-(hydroxymetyl) xyclopropyl)

metoxy)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on (chất đồng phân-R) (5,9g, 11,6mmol, 1 đương lượng) trong THF (100ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 50°C trong 6 giờ. Để nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và phân bố giữa EtOAc (2 x 70ml) và H_2O (70ml). Các chất chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được được tinh chế bằng phương pháp MPLC (1-5% EtOAc/xăng) để thu được dầu trong suốt (6,045g, 84%); ^{1}H NMR (500 MHz; $CDCl_3$) δ -0,02 (3H, s, CH_3Si), 0,00 (3H, s, CH_3Si), 0,07-0,12 (2H, m, cPr), 0,33-0,38 (2H, m, cPr), 0,83 (9H, s, tBu), 1,27 (3H, s, Me), 2,16-2,19 (2H, br s,), 2,62 (1H, d, CH_aH_bO), 2,89 (1H, d, CH_aH_bO), 3,36 (1H, d, CH_aH_bO), 3,65 (1H, d, CH_aH_bO), 4,32 (1H, d, CH_aH_bN), 4,39 (1H, d, CH_aH_bN)), 5,18 (1H, m, H-alken), 5,44 (1H, m, H-alken), 7,01-7,22 (9H, m, H-Ar), 7,58 (1H, dd, H-5), 7,96 (1H, d, H-7).

Ví dụ 54 và Ví dụ 55, Bước 2:

(3R)-3-((1-(((tert-Butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)metoxy)-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-6-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)isoindolin-1-on

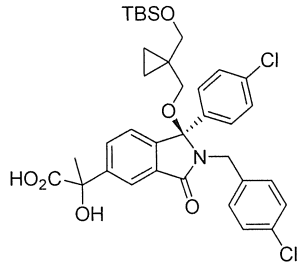


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 27, thu được sản phẩm dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang). ^{1}H NMR (500 MHz; $CDCl_3$) δ -0,02 (3H, s, CH_3Si), 0,00 (3H, s, CH_3Si), 0,07-0,13 (2H, m, cPr), 0,33-0,39 (2H, m, cPr), 0,83 (9H, s, tBu), 1,56 (3H, s, Me), 1,82 (1H, br s, OH), 2,60 (1H, d, CH_aH_bO), 2,64 (1H, br s, OH), 2,88 (1H, d, CH_aH_bO), 3,36 (1H, d, CH_aH_bO), 3,62-3,74 (2H, m, CH_aH_bO và CH_aH_bOH), 3,81 (1H, d, CH_aH_bOH), 4,31 (1H, d, CH_aH_bN), 4,40 (1H, d, CH_aH_bN)), 7,03-7,13 (5H, m, H-Ar), 7,13-7,20 (4H, m, H-Ar), 7,67 (1H, dd, H-5), 7,94 (1H, d, J = 1,5 Hz, H-7); MS ES+ 440,3, 442,3 [M-mạch bên]$^+$.

Ví dụ 54 và Ví dụ 55, Bước 3:

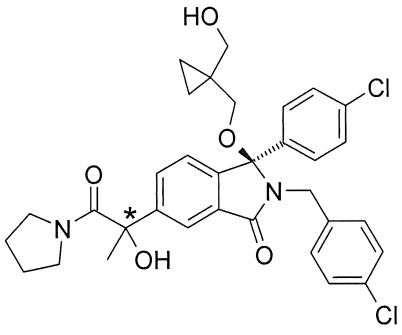
Axit 2-((R)-1-((1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)metoxy)-2-(4-

clobenzyl)-1-(4-clophenyl)-3-oxoisoindolin-5-yl)-2-hydroxypropanoic



Cho thêm TEMPO (161mg, 1,03mmol, 0,25 đương lượng), $NaClO_2$ (744mg, 8,22mmol, 2 đương lượng) và NaOCl (30 µL, 0,08mmol, 0,02 đương lượng) vào (3R)-3-((1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)metoxy)-2-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-6-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)isoindolin-1-on (2,7g, 4,11mmol, 1 đương lượng) trong hỗn hợp của MeCN (20ml) và chất đệm natri phosphat (độ pH = 6,5, 16ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 ngày. Nước được thêm vào, và độ pH được điều chỉnh đến 8 bằng NaOH (dung dịch 1M). Na_2SO_3 (dung dịch) được thêm vào, và độ pH được điều chỉnh đến 2 bằng HCl (dung dịch 1M). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2 x 50ml), làm khô bằng $MgSO_4$, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp MPLC trên silic oxit với gradien từ 0-10% MeOH/DCM để thu được bọt màu trắng (2,27g, 83%, hỗn hợp chất đồng phân lập thể với tỷ lệ khoảng 3:1); Chất đồng phân không đối quang chính: ^{1}H NMR (500 MHz; $CDCl_3$) δ 0,00 (3H, s, CH_3Si), 0,02 (3H, s, CH_3Si), 0,10-0,17 (2H, m, cPr), 0,35-0,42 (2H, m, cPr), 0,85 (9H, s, tBu), 1,94 (3H, s, Me), 2,65 (1H, d, CH_aH_bO), 2,90 (1H, d, CH_aH_bO), 3,39 (1H, d, CH_aH_bO), 3,65 (1H, m, CH_aH_bO), 3,81 (1H, d, CH_aH_bOH), 4,35 (1H, d, CH_aH_bN), 4,41 (1H, d, CH_aH_bN)), 7,00-7,20 (9H, m, H-Ar), 7,96 (1H, dd, H-5), 8,29 (1H, d, H-7); MS ES- 668,3, 670,3 $[M-H]^-$.

Ví dụ 54 và Ví dụ 55, Bước 4:



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 2-((R)-1-((1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)metoxy)-2-(4-clobenzyl)-1-(4-clophenyl)-3-oxoisoindolin-5-yl)-2-hydroxypropanoic, bằng cách sử dụng PyBrop và pyrolidin. Khử bảo vệ bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 10, sau đó tiến hành phương pháp HPLC điều chế để thu được hai chất đồng phân.

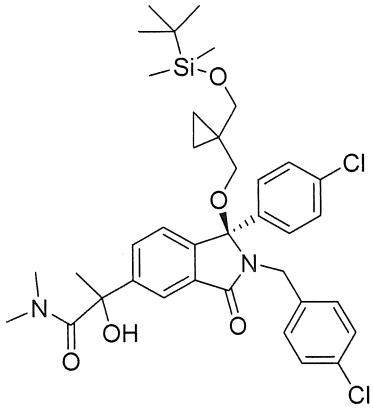
Hợp chất theo Ví dụ 54 (*chất đồng phân 1). Phổ ^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,12-0,18 (2H, m, xyclopropan CH_2CH_2), 0,40-0,44 (2H, m, xyclopropan CH_2CH_2), 1,55-1,59 (2H, m, H-pyrolidin), 1,72-1,77 (3H, m, H-pyrolidin và OH), 1,85 (3H, s, CH_3), 2,56-2,61 (1H, m, H-pyrolidin), 2,72 (1H, d, J = 9,4 Hz, C-O-CHH), 2,76 (1H, d, J = 9,4 Hz, C-O-CHH), 3,09-3,14 (1H, m, H-pyrolidin), 3,39 (1H, d, J = 11,4 Hz, CHHOH), 3,47 (1H, d, J = 11,4 Hz, CHHOH), 3,51-3,56 (2H, m, H-pyrolidin), 4,24 (1H, d, J = 14,9 Hz, N-CHH), 4,51 (1H, d, J = 14,9 Hz, N-CHH), 5,44 (1H, s, OH), 7,11-7,21 (9H, m, H-Ar), 7,51 (1H, d, J = 8,0 Hz, H-5), 8,0 (1H, s, H-7). MS (ESI^+) m/z = 507,4 $[M+H]^+$

Hợp chất theo Ví dụ 55 (*chất đồng phân 2): Phổ ^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,09-0,13 (2H, m, xyclopropan CH_2CH_2), 0,38-0,43 (2H, m, xyclopropan CH_2CH_2), 1,51-1,59 (2H, m, H-pyrolidin), 1,70-1,78 (3H, m, H-pyrolidin và OH), 1,85 (3H, s, CH_3), 2,59-2,66 (2H, m, H-pyrolidin và C-O-CHH), 2,74 (1H, d, J = 9,3 Hz, C-O-CHH), 3,05-3,10 (1H, m, H-pyrolidin), 3,33 (1H, d, J = 11,3 Hz, CHHOH), 3,48 (1H, d, J = 11,3 Hz, CHHOH), 3,55-3,58 (2H, m, H-pyrolidin), 4,17 (1H, d, J = 14,8 Hz, N-CHH), 4,54 (1H, d, J = 14,8 Hz, N-CHH), 5,38 (1H, s, OH), 7,11-7,22 (9H, m, H-Ar), 7,53 (1H, d, J = 8,1 Hz, H-5), 8,0 (1H, s, H-7). MS (ESI^+) m/z = 507,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 56 và 57: 2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxy-N,N-dimetylpropanamit (*cả hai chất đồng phân ở vị trí được đánh dấu)

Ví dụ 56 và 57, Bước 1:
2-((R)-1-((1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)metoxy)-2-(4-clobenzyl)-1-(4-clophenyl)-3-oxoisoindolin-5-yl)-2-hydroxy-N,N-dimetylpropanamit

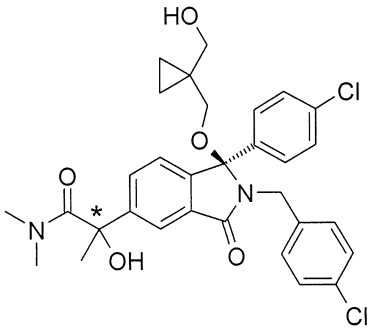
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF VIET NAM
NGÀY DATE 09-08-2023
SỐ ĐƠN APL.NO.



Cho thêm dung dịch dimetylamin (2M trong MeCN, 0,75ml, 1,5mmol) vào dung dịch chứa axit 2-((R)-1-((1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl) xyclopropyl)metoxy)-2-(4-clobenzyl)-1-(4-clophenyl)-3-oxoisoindolin-5-yl)-2-hydroxypropanoic (hợp chất theo Ví dụ 54 và Ví dụ 55, bước 3) (400mg, 0,60mmol), PyBroP (420mg, 0,90mmol) và pyridin (0,05ml, 0,60mmol) trong MeCN (4ml) trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml), các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (30ml) và nước muối (20ml), làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Sắc ký (silic oxit; EtOAc, xăng 20 – 90%) thu được chất rắn màu trắng (250mg, 71%). LCMS (ESI^+) m/z = 719,5 $[M+Na]^+$.

Ví dụ 56 và 57, Bước 2

2-((1R)-2-(4-Clobenzyl)-1-(4-clophenyl)-1-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)-2-hydroxy-N,N-dimetylpropanamit (*cả hai chất đồng phân ở vị trí được đánh dấu)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 10. Tinh chế bằng phương pháp HPLC không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này:

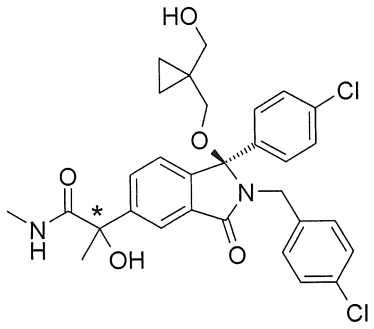
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,11-0,15 (2H, m, xyclopropan CH_2CH_2), 0,39-0,43 (2H, m, xyclopropan CH_2CH_2), 1,63 (1H, brs, OH), 1,86 (3H, s, CH_3), 2,59-2,64 (4H, m, C-O-CHH và N-CH_3), 2,80 (1H, d, C-O-CHH), 3,02 (3H, brs, N-CH_3), 3,34 (1H, d, CHHOH), 3,50 (1H, d, CHHOH), 4,18 (1H, d, N-CHH), 4,54 (1H, d, N-CHH), 5,39 (1H, s, OH), 7,11-7,18 (7H, m, H-Ar), 7,21 (2H, d, H-Ar), 7,50 (1H, d, H-5), 8,0 (1H, s, H-7). LCMS (ESI^-) m/z = 627,4 $[M+Format]^-$.

Hợp chất theo Ví dụ 56 (*chất đồng phân 1): Phổ ^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,12-0,18 (2H, m, xyclopropan CH_2CH_2), 0,40-0,44 (2H, m, xyclopropan CH_2CH_2), 1,59 (1H, brs, OH), 1,87 (3H, s, CH_3), 2,59 (3H, brs, N-CH_3), 2,70 (1H, d, J = 9,4 Hz, C-O-CHH), 2,79 (1H, d, J = 9,4 Hz, C-O-CHH), 3,00 (3H, brs, N-CH_3), 3,38 (1H, d, J = 11,4 Hz, CHHOH), 3,48 (1H, d, J = 11,4 Hz, CHHOH), 4,24 (1H, d, J = 14,8 Hz, N-CHH), 4,51 (1H, d, J = 14,8 Hz, N-CHH), 5,44 (1H, s, OH), 7,11-7,17 (7H, m, H-Ar), 7,20 (2H, d, J = 8,9 Hz, H-Ar), 7,47 (1H, d, J = 8,0 Hz, H-5), 8,0 (1H, s, H-7). MS (ESI^+) m/z = 481,3 $[M+H]^+$

Hợp chất theo Ví dụ 57 (*chất đồng phân 2): phổ ^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,11-0,15 (2H, m, xyclopropan CH_2CH_2), 0,39-0,43 (2H, m, xyclopropan CH_2CH_2), 1,63 (1H, brs, OH), 1,86 (3H, s, CH_3), 2,59-2,64 (4H, m, C-O-CHH và N-CH_3), 2,80 (1H, d, J = 9,5 Hz, C-O-CHH), 3,02 (3H, brs, N-CH_3), 3,34 (1H, d, J = 11,3 Hz, CHHOH), 3,50 (1H, d, J = 11,3 Hz, CHHOH), 4,18 (1H, d, J = 14,8 Hz, N-CHH), 4,54 (1H, d, J = 14,8 Hz, N-CHH), 5,39 (1H, s, OH), 7,11-7,18 (7H, m, H-Ar), 7,21 (2H, d, J = 8,9 Hz, H-Ar), 7,50 (1H, d, J = 8,0 Hz, H-5), 8,0 (1H, s, H-7). MS (ESI^+) m/z = 481,3 $[M+H]^+$

Hợp chất theo Ví dụ 58 và 59: 2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxy-N-metylpropanamit

(*cả hai chất đồng phân ở vị trí được đánh dấu)

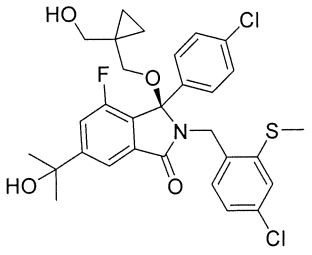


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 2-((R)-1-((1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)metoxy)-2-(4-clobenzyl)-1-(4-clophenyl)-3-oxoisoindolin-5-yl)-2-hydroxypropanoic, bằng cách sử dụng PyBrop và metylamin. Khử bảo vệ, bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 10, sau đó bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được hai chất đồng phân.

Hợp chất theo Ví dụ 58 (*chất đồng phân 1): ^{1}H-NMR : (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,13-0,19 (2H, m), 0,39-0,44 (2H, m), 1,67 (1H, brs,), 1,84 (3H, s), 2,66 (1H, d,), 2,79 (3H, d), 2,83 (1H, d,), 3,36 (1H, d), 3,48 (1H, d,), 4,05 (1H, s), 4,21 (1H, d,), 4,50 (1H, d), 6,88 (1H, q,), 7,08-7,18 (9H, m,), 7,82 (1H, d,), 8,23 (1H, s). LCMS (ESI^-) *m/z* = 567,3 $[M-H]^-$

Hợp chất theo Ví dụ 59 (*chất đồng phân 2): ^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,12-0,18 (2H, m), 0,38-0,43 (2H, m), 1,85 (3H, s), 2,63 (1H, d,), 2,79 (3H, d,), 2,85 (1H, d,), 3,34 (1H, d, *J* = 11,4 Hz, C*H*HOH), 3,50 (1H, d, *J* = 11,4 Hz, C*H*HOH), 4,19 (1H, d,), 4,52 (1H, d), 6,90 (1H, q,), 7,09-7,20 (9H, m,), 7,81 (1H, d), 8,23 (1H). LCMS (ESI^-) *m/z* = 567,3 $[M-H]^-$

Ví dụ 60: (3R)-2-{[4-clo-2-(metylsulfanyl)phenyl]metyl}-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



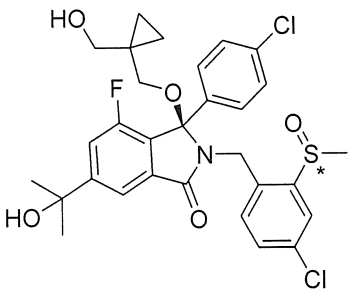
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 5-brom-2-(4-clobenzoyl)-3-

flobenzoic và hợp chất theo Ví dụ điều chế 43 (4-clo-2-(metylthio)phenyl)metanamin), theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ điều chế 9, Ví dụ điều chế 10, Ví dụ 21, Bước 3 và Ví dụ 1; theo cách lần lượt.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (1H, s, H-7), 7,39 (1H, d5), 7,23 (2H, d, 7,16-7,19 (3H, m), 7,01 (1H, s), 6,96 (1H, d), 4,68 (1H, d), 4,43 (1H, d), 3,49 (1H, q), 3,41 (1H, q), 2,95 (1H, d), 2,89 (1H, d), 2,38 (3H, s), 1,90 (1H, s), 1,71 (1H, t), 1,61 (6H, d), 0,41-0,48 (2H, m), 0,28-0,31 (1H, m), 0,14-0,17 (1H, m). LCMS (ESI$^-$) *m/z* = 634,3 [M+Format]$^-$

Ví dụ 61 và 62: (3R)-2-[(4-clo-2-metansulfinylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân ở vị trí được đánh dấu)



Cho thêm từng phần natri periodat (56mg, 0,26mmol) vào dung dịch chứa (3R)-2-{[4-clo-2-(metylsulfanyl)phenyl]metyl}-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (hợp chất theo Ví dụ 60) (140mg, 0,24mmol) trong MeOH (3ml) trong 3 phút ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, H_2O được thêm vào, và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô trong chân không. Sắc ký (SP4, silic oxit; MeOH/EtOAc 0-30%) thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (70mg, 48% và 70mg, 48%).

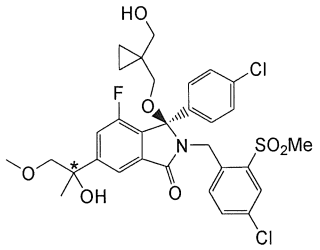
Hợp chất theo Ví dụ 61: *chất đồng phân rửa giải nhanh: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (1H, d'), 7,81 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,40 (1H, dd), 7,30-7,34 (3H, m), 7,25-7,26 (2H, m), 4,71 (1H, d), 4,28 (1H, d), 3,62 (1H, d), 3,33 (1H, d), 2,82 (1H, d), 2,72 (1H, d), 2,62 (3H, s, CH_3), 2,27 (1H, br s), 1,99 (1H, s), 1,62 (3H, s), 1,61 (3H, s), 0,39-0,44 (2H, m), 0,19-0,21 (1H, m), 0,01-0,03 (1H, m). LCMS (ESI$^+$) *m/z* =

682,3 $[M+Na]^+$;

Hợp chất theo Ví dụ 62: *chất đồng phân rửa giải chậm: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,42 (1H, dd), 7,24 (1H, dd), 7,15-7,19 (4H, m), 7,13 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,46 (1H, d), 3,59 (1H, dd, J = 6,1 và 11,5 Hz, C*H*HOH), 3,49 (1H, dd, J = 6,1 và 11,5 Hz, C*H*HOH), 3,04 (1H, d,), 2,91 (1H, d), 1,90 (1H, s), 2,72 (3H, s), 1,67 (1H, t), 1,63 (3H, s), 1,62 (3H, s), 0,41-0,49 (2H, m), 0,30-0,33 (1H, m), 0,05-0,09 (1H, m). LCMS (ESI^+) m/z = 628,3 $[M+Na]^+$

Ví dụ 63 và 64: (3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-(2-hydroxy-1-metoxypropan-2-yl)-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl] metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân ở vị trí được đánh dấu)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 43; nhưng bằng cách sử dụng natri metoxit thay cho piperazin.

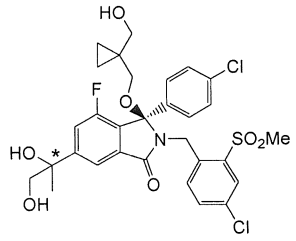
Hợp chất theo Ví dụ 63 (chất đồng phân rửa giải nhanh) (31mg, 14%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,85 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,58-7,50 (2H, m), 7,34-7,23 (5H, m), 5,49 (1H, s), 5,02-4,66 (2H, m), 4,39 (1H, t), 3,53-3,44 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,24 (3H, s), 3,02 (1H, d), 2,89 (1H, d), 1,47 (3H, s), 0,41-0,32 (2H, m), 0,26-0,17 (1H, m), 0,06 (1H, d). MS(ES+) m/z 652 $[M+H]^+$.

Hợp chất theo Ví dụ 64 (chất đồng phân rửa giải chậm) (11mg, 5%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,85 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,57-7,50 (2H, m), 7,33-7,22 (5H, m), 5,49 (1H, s), 5,01-4,81 (2H, m), 4,39 (1H, t), 3,54-3,44 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,24 (3H, s), 3,02 (1H, d), 2,90 (1H, d), 1,47 (3H, s), 0,37 (2H, d), 0,27-0,18 (1H, m), 0,11-0,03 (1H, m). MS(ES+) m/z 652 $[M+H]^+$.

Ví dụ 65 và 66: (3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-6-(1,2-

dihydroxypropan-2-yl)-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân ở vị trí được thể hiện)

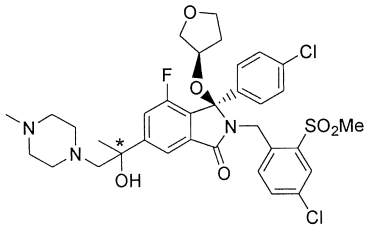


Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 41, Bước 1 và Ví dụ 27; theo cách lần lượt.

Hợp chất theo Ví dụ 65 (chất đồng phân chính, rửa giải nhanh hơn, 174mg, 26%): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,84 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,58-7,50 (2H, m), 7,32-7,21 (5H, m), 5,30 (1H, s), 4,98-4,80 (3H, m), 4,39 (1H, t), 3,57-3,40 (3H, m), 3,25 (3H, s), 3,03 (1H, d), 2,90 (1H, d), 1,46 (3H, s), 0,37 (2H, s), 0,27-0,18 (1H, m), 0,07 (1H, d). MS(ES+) m/z 638 $[M+H]^+$.

Hợp chất theo Ví dụ 66 (chất đồng phân ít, rửa giải chậm hơn 74mg, 11%): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,85 (1H, dd), 7,77 (1H, d), 7,57-7,48 (2H, m), 7,32-7,23 (5H, m), 5,30 (1H, s), 4,99-4,79 (3H, m), 4,39 (1H, t), 3,57-3,39 (3H, m), 3,25 (3H, s), 3,02 (1H, d), 2,94-2,87 (1H, m), 1,46 (3H, s), 0,37 (2H, s), 0,28-0,17 (1H, m), 0,08 (1H, d). MS(ES+) m/z 638 $[M+H]^+$.

Ví dụ 67 và 68: (3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-[(3R)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (*cả hai chất đồng phân ở vị trí được thể hiện)

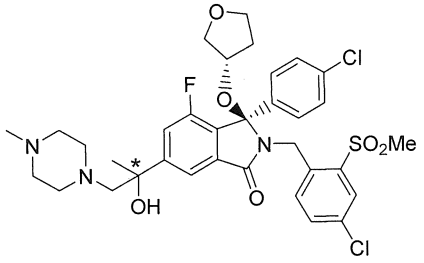


Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất theo Ví dụ điều chế 44 bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 43, bước 2 và 3 (nhưng sử dụng N-metyl-piperazin thay cho piperazin).

Hợp chất theo Ví dụ 67 (chất đồng phân rửa giải nhanh, 132mg, 28%): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,92 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,60-7,49 (2H, m), 7,36-7,19 (5H, m), 5,26 (1H, s), 5,09-4,67 (2H, m), 4,02-3,94 (1H, m), 3,78 (1H, q), 3,57-3,48 (1H, m), 3,27-3,15 (4H, m), 2,61 (1H, d), 2,34 (4H, s), 2,16 (4H, s), 2,08 (3H, s), 1,74-1,62 (1H, m), 1,59-1,38 (4H, m). MS(ES+) m/z 706 $[M+H]^+$.

Hợp chất theo Ví dụ 68 (chất đồng phân rửa giải chậm, 131mg, 28%): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,85 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,62-7,51 (2H, m), 7,32-7,20 (5H, m), 5,23 (1H, s), 4,92 (2H, s), 3,99-3,92 (1H, m), 3,78 (1H, q), 3,58-3,49 (1H, m), 3,43-3,36 (1H, m), 3,24 (3H, s), 2,59 (1H, d), 2,35 (5H, d), 2,16 (4H, s), 2,08 (3H, s), 1,74-1,63 (1H, m), 1,57-1,40 (4H, m). MS(ES+) m/z 706 $[M+H]^+$.

Ví dụ 69 và 70: (3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (*cả hai chất đồng phân ở vị trí được thể hiện)



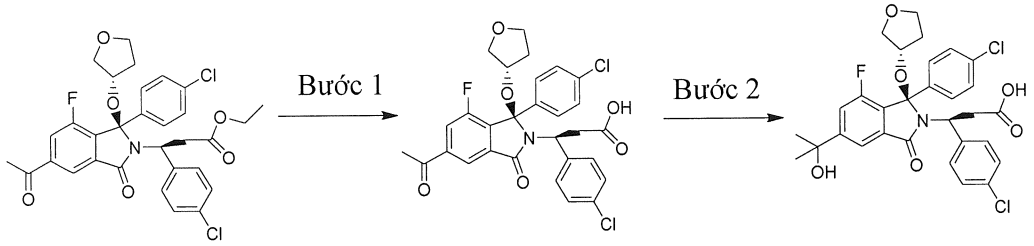
Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 67 và 68, nhưng sử dụng (3S)-hydroxy-tetrahydrofuran.

Hợp chất theo Ví dụ 69 (chất đồng phân rửa giải nhanh, 96mg, 39%): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,92 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,59-7,50 (2H, m), 7,34-7,19 (5H, m), 5,27 (1H, s), 5,06-4,71 (2H, m), 4,01-3,93 (1H, m), 3,75 (1H, q), 3,60-3,51 (1H, m), 3,45-3,40 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,15 (1H, dd), 2,61 (1H, d), 2,41-2,26 (5H, m), 2,16 (4H, s), 2,07 (3H, s), 1,81-1,64 (1H, m), 1,59 (1H, d), 1,50 (3H, s). MS(ES+) m/z 706 $[M+H]^+$.

Hợp chất theo Ví dụ 70 (chất đồng phân rửa giải chậm, 97mg, 39%): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,84 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,63-7,50 (2H, m), 7,30-7,19 (5H, m), 5,23 (1H, s), 4,98 (2H, s), 3,99-3,92 (1H, m), 3,77 (1H, q), 3,62-3,54 (1H, m), 3,46-3,40 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,17 (1H, dd), 2,59 (1H, d), 2,34 (5H, s), 2,16 (4H, s),

2,08 (3H, s), 1,86-1,73 (1H, m), 1,73-1,61 (1H, m), 1,53 (3H, s). MS(ES+) m/z 706 $[M+H]^+$.

Ví dụ 71: axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic



Bước 1: axit (3S)-3-[(1R)-5-axetyl-1-(4-clophenyl)-7-flo-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-3-(4-clophenyl)propanoic

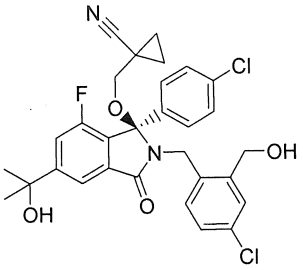
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl (3S)-3-[(1R)-5-axetyl-1-(4-clophenyl)-7-flo-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-3-(4-clophenyl)propanoat (hợp chất theo ví dụ điều chế 45) theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ điều chế 40. MS(ES+) m/z 570 $[M-H]^-$

Bước 2: axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic

Bằng cách sử dụng sản phẩm thu được từ Bước 1, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 1.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 12,42 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,10 (4H, dd), 6,99 (4H, d), 5,36 (1H, s), 4,62 (1H, dd), 4,21-4,13 (1H, m), 3,92 (1H, q), 3,77-3,63 (2H, m), 3,50 (1H, d), 3,23 (1H, dd), 3,12 (1H, dd), 2,25-2,09 (1H, m), 2,09-1,94 (1H, m), 1,47 (6H, s); MS(ES+) m/z 570 $[M-H]^-$

Ví dụ 72: 1-({[(1R)-2-{[4-clo-2-(hydroxymetyl)phenyl]metyl}-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropan-1-cacbonitril

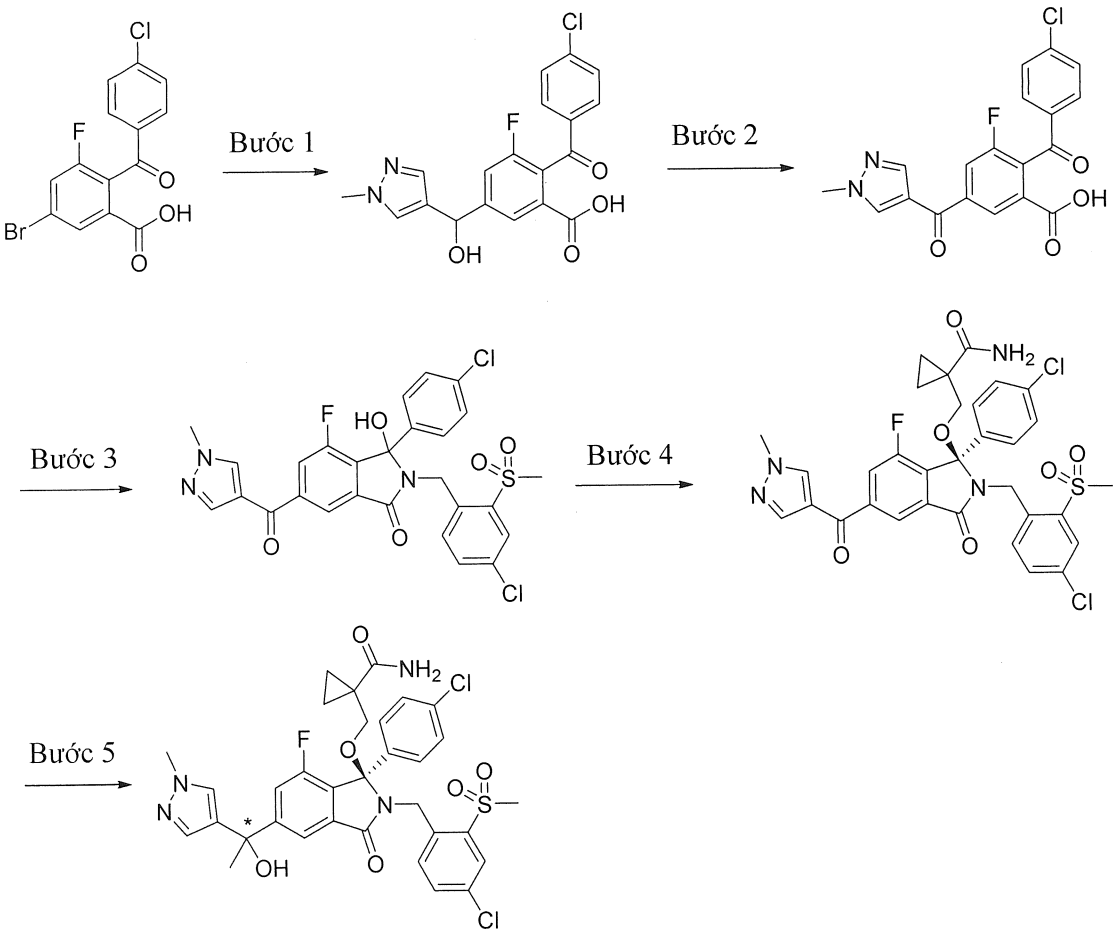


Cho thêm trietylamin (0,17ml, 1,2mmol) và isobutyl clofomat (0,08ml, 0,6mmol) vào dung dịch chứa axit 5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-[(1-xyanoxyclopropyl)metoxy]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzoic (hợp chất theo Ví dụ 79) (233mg, 0,4mmol) trong THF (10ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1giờ. Nước (0,1ml) được thêm vào, sau đó cho thêm $NaBH_4$ (0,045g, 1,2mmol) theo từng phần nhỏ. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Nước (10ml) được thêm vào và sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Sản phẩm thô được tinh chế trên silic oxit, rửa giải bằng xăng – EtOAc theo tỷ lệ 0 – 80% để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (150mg, 66%).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,82 (1H, d), 7,53 (1H, dd), 7,37-7,22 (5H, m), 7,14-7,03 (2H, m), 5,37 (1H, s), 5,21 (1H, t), 4,54-4,36 (3H, m), 4,33 (1H, d), 3,02 (1H, d), 2,80 (1H, d), 1,48 (6H, s), 1,23-1,13 (2H, m), 0,78-0,68 (1H, m), 0,61-0,52 (1H, m). MS(ES+) m/z 472 [3 [M-CN(*c*-Pr)CH_2O)]$^+$.

Ví dụ 73 và 74: 1-({[(1R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit

(*cả hai chất đồng phân ở vị trí được thể hiện)



Bước 1: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(hydroxy(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)benzoic

Bình đáy tròn có dung tích 5 lít được gắn với thiết bị khuấy kiểu treo được nạp axit 5-brom-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (100g, 0,28 mol) và THF khan (1,5 lít). Dung dịch này được làm lạnh đến -3°C và dung dịch chứa metyl magie clorua (2,15M trong THF, 130ml, 0,279 mol) được cho thêm nhỏ giọt với tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong được duy trì dưới -1°C (25 phút). Sau khi cho thêm xong, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút, sau đó làm lạnh đến -78°C. Dung dịch chứa *n*-butyllithi (2,2M trong hexan, 152ml; 0,33 mol) được cho thêm nhỏ giọt trong 30 phút với tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong được duy trì dưới -70°C. Sau khi cho thêm xong, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút. Dung dịch chứa 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxaldehyt (39,7g, 0,36 mol) trong THF khan (500ml) được cho thêm nhỏ giọt trong 20 phút với tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong được duy trì dưới -70°C. Sau khi cho thêm xong, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 15 phút, bể làm nguội

được loại bỏ và hỗn hợp được để yên đến khi đạt đến RT. Hỗn hợp này được dừng bằng HCl 1M, độ pH được điều chỉnh đến 1-2 và chiết bằng EtOAc (2 x 500ml). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$) và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được chia thành bốn phần bằng nhau và mỗi phần được sắc ký trên silicagel (300g), rửa giải bằng gradien 0 – 20% MeOH trong DCM để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (48,33g, 44,5%). Các phân đoạn không tinh khiết được thu gom, làm bay hơi và được sắc ký để thu được lượng khác của hợp chất nêu ở đề mục này (11,05g, 10,2%).MS: $[M+H]^+ = 389$

Bước 2: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)benzoic

Cho thêm dung dịch KBr 10% (29,83ml, 25mmol) vào hỗn hợp khuấy chứa axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(hydroxy(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)benzoic (20g, 51,48mmol) trong EtOAc (86ml) ở nhiệt độ 0°C, sau đó cho thêm TEMPO (0,82g, 5,23mmol). Hỗn hợp khuấy này được cho thêm dung dịch chứa natri hydro cacbonat (5,40g, 64,25mmol) và natri hypoclorit (89ml, dung dịch nước ex Fisher 5-20%, số catalog S/5040/PB17) trong nước (47ml) với tốc độ sao cho nhiệt độ phản ứng được duy trì thấp hơn 5°C. Việc cho thêm được ngừng lại khi quá trình oxy hóa kết thúc như được thể hiện bằng phương pháp LCMS (cần khoảng một nửa dung dịch). Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng cách cho thêm dung dịch natri sulphit loãng trong nước và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (4 x 500ml). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$) và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam nhạt (15,27g, 76%). Lớp nước được axit hóa bằng HCl 2M và chiết bằng EtOAc (500ml). Các chất hữu cơ được làm khô (bằng $MgSO_4$) và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được lượng khác của hợp chất nêu ở đề mục này (3,44g, 17%). MS:$[M+H]^+ = 387$.

Bước 3: 2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-hydroxy-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on

Axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)benzoic (18,20g, 46,55mmol) và (4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)metanamin (hợp chất theo Ví dụ 35, bước 3) (19,4g, 88,30mmol) được khuấy trong DMF (90ml) ở RT trong môi trường nitơ. HATU (26,80g, 70,53mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được

khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,25 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và EtOAc. Các lớp được tách ra và phần nước được chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước LiCl 4%, làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng cột SNAP 340g, rửa giải cột bằng EtOAc trong iso-hexan (0 đến 100%) để thu được 8,8g hợp chất nêu ở đề mục này, hiệu suất 32%. MS: $[M+H]^+$ = 587.

Bước 4: (R)-1-(((2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl) xyclopropancarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-hydroxy-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on (2,0g, 3,40mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong Ví dụ điều chế 10. Sản phẩm này được tách bằng cách sử dụng phương pháp SFC không đối xứng. Chất đồng phân rửa giải chậm nhất. MS: $[M+H]^+$ = 685.

Bước 5: 1-({[(1R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit

Khuấy (R)-1-(((1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropancacbonitril (620mg, 0,90mmol) trong THF (5ml) ở nhiệt độ -15°C trong môi trường nitơ. MeMgCl (2,15M trong THF, 0,91ml, 1,96mmol) được cho thêm nhỏ giọt để tạo thành dung dịch màu cam và sau đó được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ này. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước, sau đó nước được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến RT. Phần nước được chiết bằng DCM (2 x 50ml) và các chất hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng thiết bị tách pha) và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng cột SNAP 25g, rửa giải bằng MeOH trong DCM (0 đến 5 %). Các phân đoạn chứa hợp chất nêu ở đề mục này được cô trong chân không và hợp chất được tách bằng cách sử dụng phương pháp SFC không đối xứng.

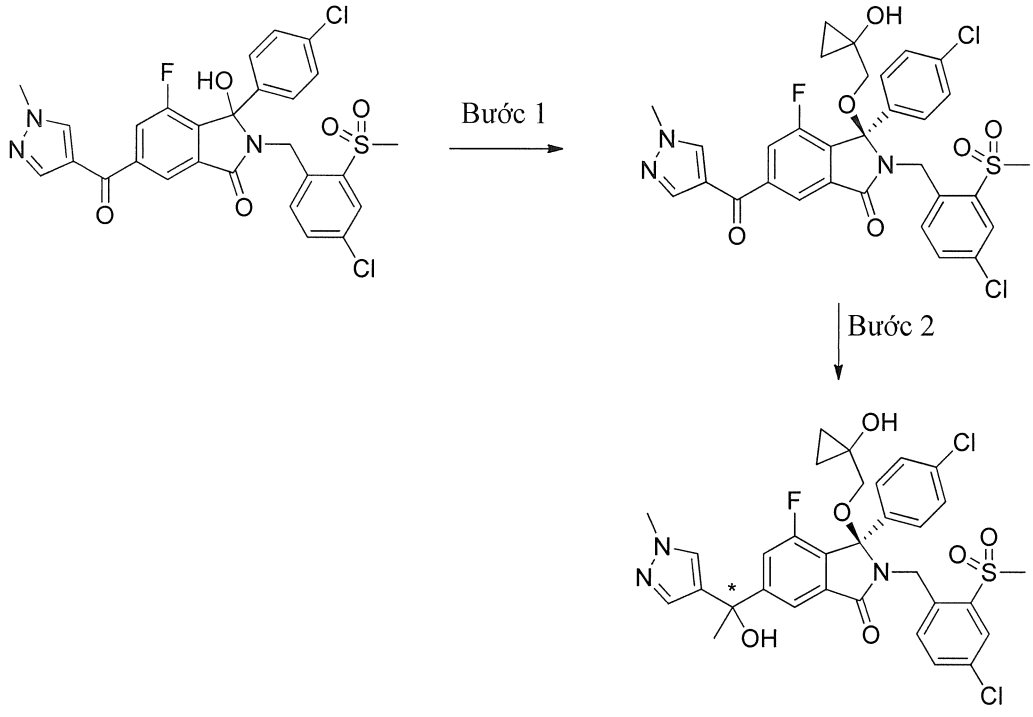
Hợp chất theo Ví dụ 73: *chất đồng phân rửa giải nhanh. ^1H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) 7,90 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,53 - 7,49 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,37 - 7,33 (2H, m), 7,25 - 7,18 (5H, m), 6,52 - 6,52 (1H, m), 5,42 - 5,42 (1H, m), 5,04 - 4,92 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,36 (1H, d), 2,99 (3H, s), 2,91 (1H, d), 2,32 (1H, s), 1,94 (3H, s), 1,32 - 1,20 (2H, m), 0,53 - 0,46 (1H, m), 0,39 - 0,33 (1H, m); MS: $[M+H]^+ = 701$.

Hợp chất theo Ví dụ 74: *chất đồng phân rửa giải chậm. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,89 (1H, d), 7,82 (1H, s), 7,55 - 7,50 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,37 - 7,32 (2H, m), 7,25 - 7,17 (5H, m), 6,52 - 6,52 (1H, m), 5,42 - 5,42 (1H, m), 5,04 - 4,94 (2H, m), 3,91 (3H, s), 3,36 (1H, d), 3,00 (3H, s), 2,93 (1H, d), 2,34 (1H, s), 1,94 (3H, s), 1,32 - 1,21 (2H, m), 0,54 - 0,47 (1H, m), 0,42 - 0,36 (1H, m); MS: $[M+H]^+ = 701$.

Ví dụ 75 và 76: (3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl) metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân ở vị trí được thể hiện)



Bước 1: (R)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-hydroxy-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-

cacbonyl)isoindolin-1-on (2,0g, 3,4mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong Ví dụ điều chế 12. Sản phẩm này được tách bằng cách sử dụng phương pháp SFC không đối xứng. Chất đồng phân rửa giải chậm nhất. MS: $[M+H]^+ = 658$.

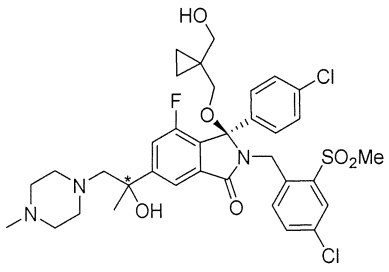
Bước 2: (3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (R)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on (255mg, 0,39mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong Ví dụ 73 và 74, bước 5. Sản phẩm này được tách bằng cách sử dụng phương pháp SFC không đối xứng.

Hợp chất theo Ví dụ 75: *chất đồng phân rửa giải chậm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,84 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,45 (1H, dd), 7,40 (1H, s), 7,34 - 7,20 (5H, m), 7,08 (2H, d), 5,22 (1H, d), 5,02 (1H, d), 3,90 (3H, s), 3,34 (1H, d), 3,24 (1H, s), 3,03 (3H, s), 2,90 (1H, d), 2,27 (1H, s), 1,93 (3H, s), 0,93 - 0,80 (2H, m), 0,63 - 0,56 (1H, m), 0,43 - 0,37 (1H, m); MS: [M +H]+ = 674.

Hợp chất theo Ví dụ 76: *chất đồng phân rửa giải nhanh. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,84 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,45 (1H, dd), 7,40 (1H, d), 7,33 - 7,21 (5H, m), 7,08 (2H, d), 5,21 (1H, d), 5,01 (1H, d), 3,90 (3H, s), 3,32 (1H, d), 3,21 (1H, s), 3,02 (3H, s), 2,91 (1H, d), 2,28 (1H, s), 1,93 (3H, s), 0,93 - 0,80 (2H, m), 0,62 - 0,55 (1H, m), 0,43 - 0,36 (1H, m); MS: [M +H]+ = 674.

Ví dụ 77 và 78: (3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



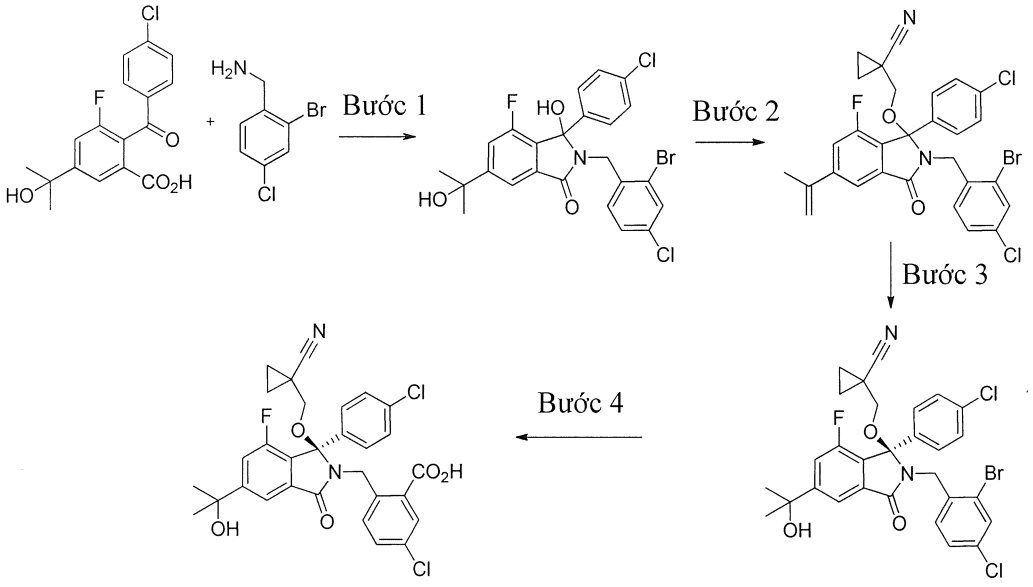
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp

tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 43.

Hợp chất theo Ví dụ 77: *chất đồng phân rửa giải nhanh: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 7,91 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,46 (1H, dd), 7,35 (1H, dd), 7,29 - 7,28 (2H, m), 7,22 (1H, d), 7,17 (2H, d), 5,00 (2H, d), 4,40 (1H, s) 3,83 (1H, d), 3,35 (1H, d), 3,27 (1H, d), 3,04 (3H, s), 2,80 (1H, d), 2,71 (2H, dd), 2,53 - 2,37 (8H, m), 2,25 (3H, s), 2,01 - 2,01 (1H, m), 1,51 (3H, s), 0,50 (2H, dd), 0,49 - 0,37 (1H, m), 0,21 (1H, d). MS $[M+H]^+$=720.

Hợp chất theo Ví dụ 78: *chất đồng phân rửa giải chậm: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 7,91 (1H, d), 7,76 (1H, d), 7,48 (1H, dd), 7,34 (1H, dd), 7,28 (2H, d), 7,21 - 7,16 (3H, m), 5,00 (2H, s), 4,47 (1H, d), 3,82 (1H, d), 3,37 (1H, d), 3,26 (1H, d), 3,04 (3H, s), 2,81 (1H, d), 2,73 - 2,67 (2H, m), 2,52 (2H, s), 2,37 (6H, s), 2,25 (3H, s), 2,00 - 2,00 (1H, m), 1,51 (3H, s), 0,52 - 0,37 (3H, m), 0,21 - 0,17 (1H, m). MS $[M+H]^+$=720.

Ví dụ 79: axit 5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-[(1-xyanoxyclopropyl)metoxy]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzoic



Bước 1: 2-(2-brom-4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-hydroxy-6-(2-hydroxypropan-2-yl)isoindolin-1-on

Từ hợp chất theo Ví dụ điều chế 46 và (2-brom-4-clophenyl)metanamin (hợp chất theo Ví dụ 33, bước 1) (1,3g, 6,24mmol), hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp trong Ví dụ 35,

bước 4 để thu được 2-(2-brom-4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-hydroxy-6-(2-hydroxypropan-2-yl)isoindolin-1-on dưới dạng chất rắn không màu (2,15g, 64%). MS $[M+H]^+$=538.

Bước 2: 1-(((2-(2-brom-4-clobenzyl)-1-(4-clophenyl)-7-flo-3-oxo-5-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropancacbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-(2-brom-4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-hydroxy-6-(2-hydroxypropan-2-yl)isoindolin-1-on (2,1g, 3,9mmol) và 1-(hydroxymetyl)xyclopropancacbonitril (3,42g, 9,6mmol) bằng cách sử dụng phương pháp của Ví dụ điều chế 10 để thu được (1,7g, 71%). MS $[M+H]^+$=599.

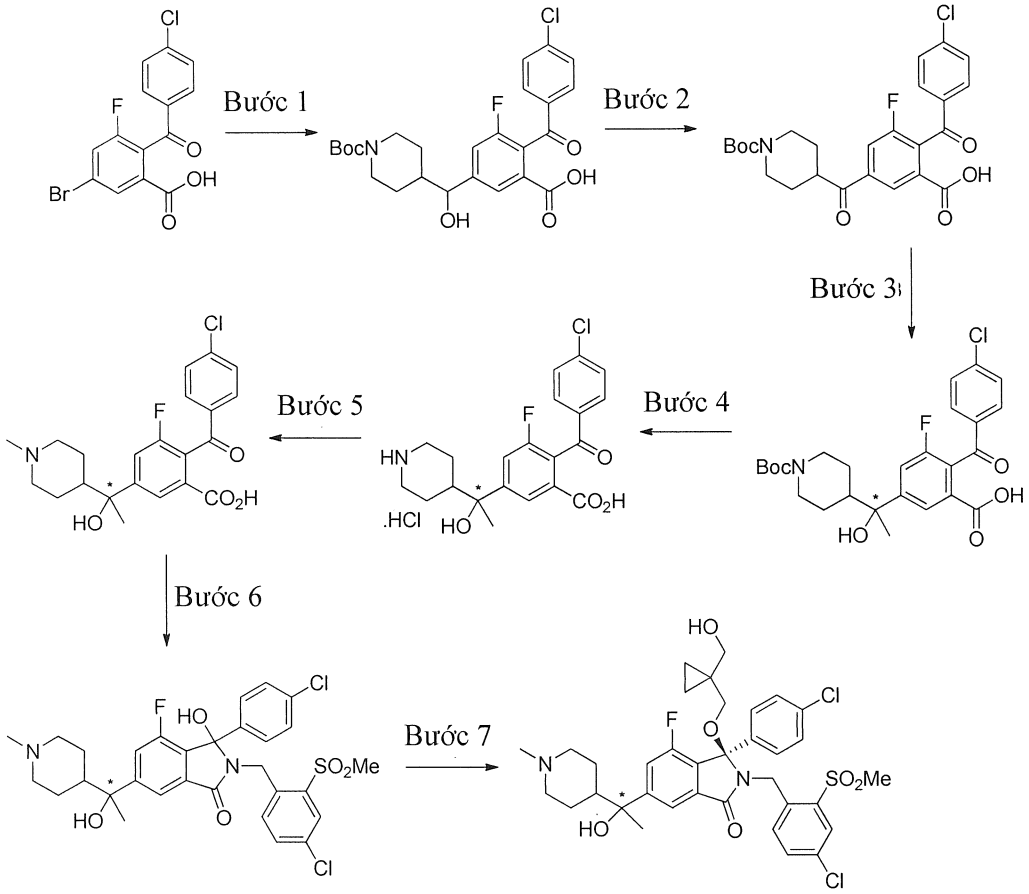
Bước 3: (R)-1-(((2-(2-brom-4-clobenzyl)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropancacbonitril

Bước 3 được thực hiện theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 2 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng raxemat (1,6g). Tinh chế bằng phương pháp SFC thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất đồng phân rửa giải nhanh. MS $[M+H]^+$=617.

Bước 4: axit 5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-[(1-xyanoxyclopropyl)metoxy]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzoic

Bước 4 được thực hiện theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 33, Bước 5. Tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế thu được axit (R)-5-clo-2-((1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)benzoic (305mg, 62%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 7,84 (1H, s), 7,67 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,41 (1H, dd), 7,32 - 7,22 (5H, m), 4,90 (1H, d), 4,79 (1H, d), 3,16 (1H, d), 2,84 (1H, d), 1,48 (6H, s), 1,27 - 1,15 (2H, m), 0,86 - 0,79 (1H, m), 0,69 - 0,62 (1H, m), OH not observed. MS $[M+H]^+$=583.

Ví dụ 80 và 81: (3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)
xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on
(*cả hai chất đồng phân ở vị trí được thể hiện)



Các bước 1 và 2 được thực hiện bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 73 và 74; nhưng sử dụng tert-butyl 4-formylpiperidin-1-carboxylat thay cho 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxaldehyt. Ngoài ra, Bu_2Mg được sử dụng thay cho metyl-magie clorua.

Bước 3: axit 5-(1-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic

Cho thêm THF (300ml) vào bình RB chứa axit 5-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-cacbonyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (15,57g, 31,7mmol), trong môi trường N_2, và hỗn hợp này làm lạnh đến nhiệt độ -10^oC. MeMgCl (34,5ml, 79,4mmol, 2,3M trong THF) được thêm vào trong khoảng thời gian 5 phút. Ngay sau khi cho thêm xong, phép phân tích LCMS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn của chất ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng HCl 1M (200ml). Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (2 x 200ml), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, Biotage

Isolera, 340g cột 0% – 60% EtOAc (axit formic 0,1%) trong DCM (axit formic 0,1%) để thu được axit 5-(1-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic dưới dạng bọt màu trắng ngà (15,1g, 93%). Tinh chế bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng.

* Chất đồng phân rửa giải nhanh (Chất đồng phân A): MS: $[M–H]^-$ = 504, $[\alpha]_D^{20}$ = +28,7 (*c* 1,9, MeOH)

* Chất đồng phân rửa giải chậm (Chất đồng phân B): MS: $[M–H]^-$ = 504, $[\alpha]_D^{20}$ = -27,8 (*c* 1,8, MeOH)

Bước 4: hydroclorua của axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(piperidin-4-yl)etyl)benzoic

Khuấy axit (-)-5-(1-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (Chất đồng phân B) (6,09g, 12,0mmol) trong 4N HCl trong dioxan (70ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Dung dịch màu cam được cô trong chân không để thu được hydroclorua của axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(piperidin-4-yl)etyl)benzoic (Chất đồng phân B) dưới dạng chất rắn màu cam (6,88g) chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: $[M+H]^+$ = 406.

Theo cách tương tự, axit (+)-5-(1-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (Chất đồng phân A) (7,50g, 14,8mmol) tạo ra hợp chất hydroclorua của axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(piperidin-4-yl)etyl)benzoic (Chất đồng phân A), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: $[M+H]^+$ = 406.

Bước 5: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl)benzoic

Khuấy hydroclorua của axit (-)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(piperidin-4-yl)etyl)benzoic (Chất đồng phân B) (6,88g, ca. 12,0mmol) trong MeOH (100ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ và dung dịch formaldehyt (37% trọng lượng trong nước, 24mmol, 1,95ml) được thêm vào. Dung dịch màu cam được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút và $NaBH_3CN$ (14,4mmol, 905mg) được thêm vào. Dung dịch màu vàng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày, sau đó chất rắn không màu được kết tủa. Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu

được axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl)benzoic (Chất đồng phân B) dưới dạng chất rắn màu vàng (6g), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Theo cách tương tự, hydroclorua của axit (+)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(piperidin-4-yl)etyl)benzoic (Chất đồng phân A) (6,00g, khoảng 14,8mmol) tạo ra axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl)benzoic (Chất đồng phân A), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: $[M+H]^+ = 419,9$.

Bước 6: 2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl)isoindolin-1-on

Từ axit-)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl) benzoic (Chất đồng phân B) (2g, 4mmol), thực hiện Bước 6 theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 35, Bước 4 để thu được 2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl)isoindolin-1-on (Chất đồng phân B), 939mg, 38% dưới dạng chất rắn màu cam nhạt. MS: $[M+H]^+ = 621$

Theo cách tương tự, axit (+)-2-(4-Clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl)benzoic (Chất đồng phân A) (1,55g, khoảng 3,70mmol) tạo ra 2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl)isoindolin-1-on (Chất đồng phân A), 1,05g, 46%. MS: $[M+H]^+ = 621$.

Bước 7: (3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl] metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

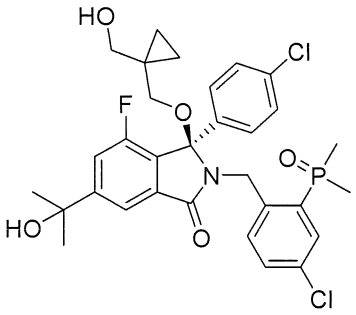
Bằng cách sử dụng hợp chất (-)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl)isoindolin-1-on (Chất đồng phân B) (847mg, 1,36mmol), Bước 7 được thực hiện theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 41, bước 1 để thu được 366mg hợp chất 2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-(1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl)-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)isoindolin-1-on (Chất đồng phân B) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, chất này được tinh chế thêm bằng cách sử dụng

phương pháp HPLC điều chế và được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất theo Ví dụ 80 (55mg, chất đồng phân rửa giải chậm hơn)
Hợp chất theo Ví dụ 80 ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 7,91 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,46 - 7,42 (1H, m), 7,36 (1H, dd), 7,30 (2H, d), 7,24 - 7,17 (3H, m), 5,06 - 4,96 (2H, m), 3,80 (1H, d), 3,38 (1H, d), 3,24 (1H, d), 3,03 (3H, s), 2,92 (2H, dd), 2,78 (1H, d), 2,35 - 2,35 (3H, m), 2,25 (3H, s), 1,96 - 1,83 (2H, m), 1,74 (1H, d), 1,61 (3H, s), 1,49 - 1,35 (3H, m), 0,50 (2H, s), 0,49 - 0,38 (1H, m), 0,23 (1H, d); MS: $[M+H]^+$ = 705,4.

Theo cách tương tự, từ hợp chất (+)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl)isoindolin-1-on (Chất đồng phân A) (787mg, 1,27mmol) tạo ra hợp chất 138mg 2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-(1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl)-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)isoindolin-1-on (Chất đồng phân A), chất này được tinh chế thêm bằng cách sử dụng phương pháp HPLC điều chế và được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất theo Ví dụ 81 (8mg, chất đồng phân rửa giải chậm hơn).

Hợp chất theo Ví dụ 81 ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,40 (1H, s), 7,91 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,45 (1H, dd), 7,35 (1H, dd), 7,30 (2H, d), 7,23 (1H, d), 7,19 (2H, d), 5,00 (2H, s), 3,73 - 3,67 (1H, m), 3,44 (1H, d), 3,35 - 3,23 (2H, m), 3,14 (1H, d), 3,03 (3H, s), 2,88 (1H, d), 2,51 (3H, s), 2,28 - 2,24 (3H, m), 1,94 - 1,77 (4H, m), 1,62 (3H, s), 1,40 - 1,31 (1H, m), 0,50 (2H, dd), 0,48 - 0,38 (1H, m), 0,26 (1H, d); MS: $[M+H]^+$ = 705.

Ví dụ 82: (3R)-2-{[4-clo-2-(dimetylphosphoryl)phenyl]metyl}-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



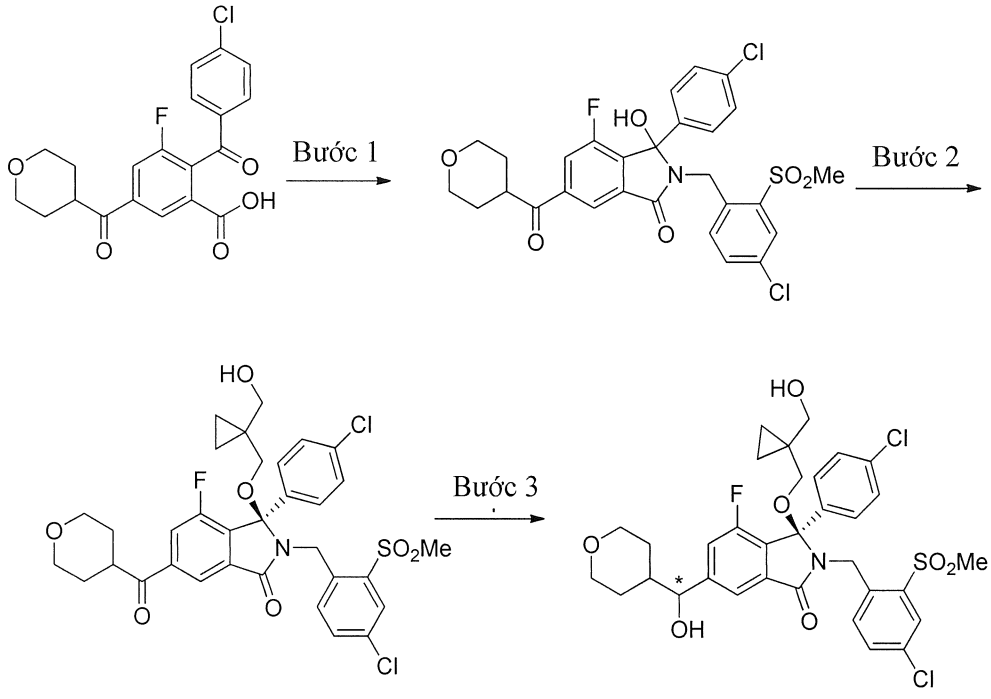
Từ axit 5-brom-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic và hợp chất theo Ví dụ điều chế

47: (2-(aminometyl)-5-clophenyl)dimetylphosphin oxit, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ điều chế 9, Ví dụ điều chế 10, Ví dụ 21 Bước 3 và Ví dụ 41 Bước 3; theo cách lần lượt.

*Chất đồng phân rửa giải nhanh: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,81 (1H, d), 7,45 (1H, dd), 7,31 (2H, d), 7,19 - 7,13 (2H, m), 7,10 - 7,06 (3H, m), 5,36 (1H, d), 5,09 (2H, d), 4,37 (1H, dd), 3,84 (1H, d), 2,97 (1H, d), 2,18 (1H, d), 1,89 (1H, s), 1,77 (3H, d), 1,74 (3H, d), 1,65 (3H, s), 1,64 (3H, s), 0,58 - 0,42 (3H, m), 0,27 - 0,22 (1H, m). [M + H] + = 620.

Ví dụ 83 và 84: (3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[hydroxy(oxan-4-yl)metyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân ở vị trí được thể hiện)



Bước 1 và 2: từ hợp chất theo Ví dụ điều chế 48, các bước 1 và 2 được thực hiện bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 73 và 74 Bước 3 và Bước 4, nhưng sử dụng 1,1-bis(hydroxymetyl)xyclopropan thay cho 1-(hydroxymetyl)xyclopropan-1-carboxamit. MS: [M-1-(xyclopropan-1,1-diyldimetanol]+ = 574

Bước 3: (3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[hydroxy(oxan-4-yl)metyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

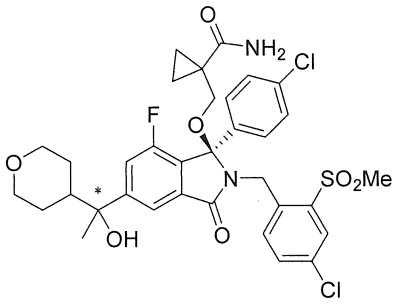
Hòa tan sản phẩm thu được từ Bước 2 (300mg, 0,44mmol) trong metanol (1ml) trong môi trường nitơ ở RT kèm theo khuấy. Natri bo hydrua (25mg, 0,66mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau đó tôi và pha loãng bằng nước. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM. Các phần hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô dưới áp suất giảm. Cặn thô được tinh chế trên cột SNAP silic oxit 10g, rửa giải bằng etyl axetat trong isohexan (từ 10 đến 100%). Các phân đoạn chứa sản phẩm tinh khiết được cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng (247mg), chất này được tách bằng cách sử dụng phương pháp SFC không đối xứng.

Hợp chất theo Ví dụ 83 *chất đồng phân rửa giải chậm. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 7,91 (1H, d), 7,72 (1H, s), 7,35 (1H, dd), 7,28 - 7,26 (2H, m), 7,24 - 7,16 (4H, m), 5,06 - 4,96 (2H, m), 4,55 (1H, dd), 4,05 - 3,93 (2H, m), 3,80 (1H, dd), 3,42 - 3,23 (4H, m), 3,04 (3H, s), 2,78 (1H, d), 2,11 (1H, d), 2,01 - 1,96 (1H, m), 1,94 - 1,84 (1H, m), 1,78 (1H, d), 1,54 - 1,37 (2H, m), 1,29 - 1,21 (1H, m), 0,54 - 0,48 (2H, m), 0,46 - 0,38 (1H, m), 0,22 (1H, d); MS: [M + H]+ = 678.

Hợp chất theo Ví dụ 84 *chất đồng phân rửa giải nhanh. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 7,91 (1H, d), 7,67 (1H, s), 7,35 (1H, dd), 7,30 - 7,26 (3H, m), 7,24 - 7,17 (3H, m), 5,06 - 4,96 (2H, m), 4,56 (1H, dd), 4,06 - 3,94 (2H, m), 3,82 (1H, dd), 3,40 - 3,25 (4H, m), 3,03 (3H, s), 2,75 (1H, d), 2,16 (1H, d), 2,03 - 1,99 (1H, m), 1,93 - 1,83 (1H, m), 1,78 (1H, d), 1,55 - 1,37 (2H, m), 1,28 (1H, d), 0,54 - 0,47 (2H, m), 0,46 - 0,40 (1H, m), 0,23 (1H, d); MS: [M + H]+ = 678.

Ví dụ 85 và 86: 1-({[(1R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit

(*cả hai chất đồng phân ở vị trí được thể hiện)



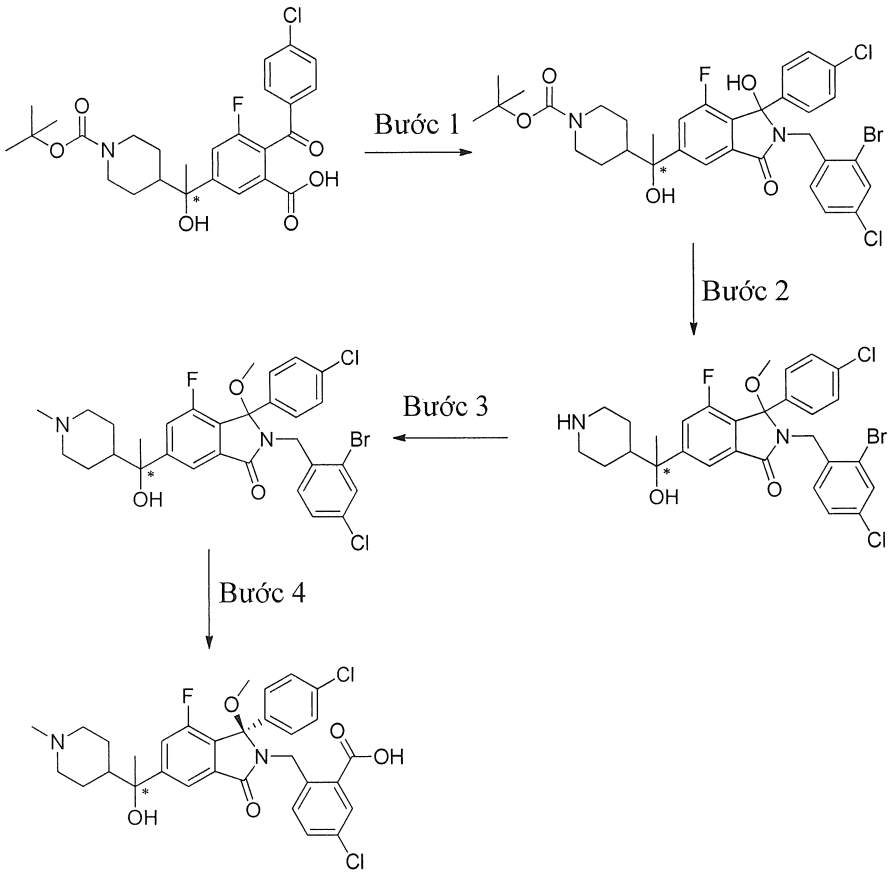
Bằng cách sử dụng 2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)benzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-hydroxy-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)isoindolin-1-on (hợp chất theo Ví dụ 83 và 84; Bước 1), hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ điều chế 12 (sử dụng hợp chất 1-(hydroxymetyl)xyclopropancarboxamit thay cho 1,1-bis(hydroxymetyl)xyclopropan) và hợp chất theo Ví dụ 73 và 74 Bước 5.

Hợp chất theo Ví dụ 85 *chất đồng phân rửa giải chậm. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 7,90 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,50 - 7,46 (1H, m), 7,36 (1H, dd), 7,28 - 7,18 (5H, m), 6,52 - 6,52 (1H, m), 5,42 - 5,42 (1H, m), 5,06 - 4,95 (2H, m), 4,07 - 3,94 (2H, m), 3,41 - 3,28 (3H, m), 3,00 (3H, s), 2,93 (1H, d), 1,91 - 1,84 (1H, m), 1,82 (1H, s), 1,63 (3H, s), 1,56 (1H, s), 1,53 - 1,40 (2H, m), 1,33 - 1,22 (3H, m), 0,53 - 0,47 (1H, m), 0,42 - 0,35 (1H, m); MS: [M + H]+ = 705.

Hợp chất theo Ví dụ 86 *chất đồng phân rửa giải nhanh. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 7,91 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,44 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,26 - 7,19 (5H, m), 6,52 - 6,52 (1H, m), 5,42 (1H, s), 5,05 - 4,95 (2H, m), 4,06 - 3,96 (2H, m), 3,39 - 3,35 (3H, m), 3,00 (3H, s), 2,92 (1H, d), 1,91 - 1,84 (2H, m), 1,67 - 1,56 (4H, m), 1,47 (2H, s), 1,26 - 1,24 (3H, m), 0,51 (1H, s), 0,37 - 0,37 (1H, m); ; MS: [M + H]+ = 705

Ví dụ 87: axit 5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzoic

(hợp chất theo Ví dụ này được tách dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)



Bước 1: tert-butyl 4-[1-[2-[(2-brom-4-clo-phenyl)metyl]-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxo-isoindolin-5-yl]-1-hydroxy-etyl]piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả ví dụ 35, bước 4 từ axit (-)-5-[1-(1-*tert*-butoxycacbonyl-4-piperidyl)-1-hydroxy-etyl]-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-benzoic và (2-brom-4-clophenyl)metanamin. MS: $[M - H_2O]^+ = 691$.

Bước 2: 2-[(2-brom-4-clo-phenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(4-piperidyl)etyl]-3-metoxy-isoindolin-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ điều chế 10 từ tert-butyl 4-[1-[2-[(2-brom-4-clo-phenyl)metyl]-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxo-isoindolin-5-yl]-1-hydroxy-etyl]piperidin-1-carboxylat và metanol.MS: $[M + H]^+ = 623$.

Bước 3: 2-[(2-brom-4-clo-phenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-4-piperidyl)etyl]-3-metoxy-isoindolin-1-on

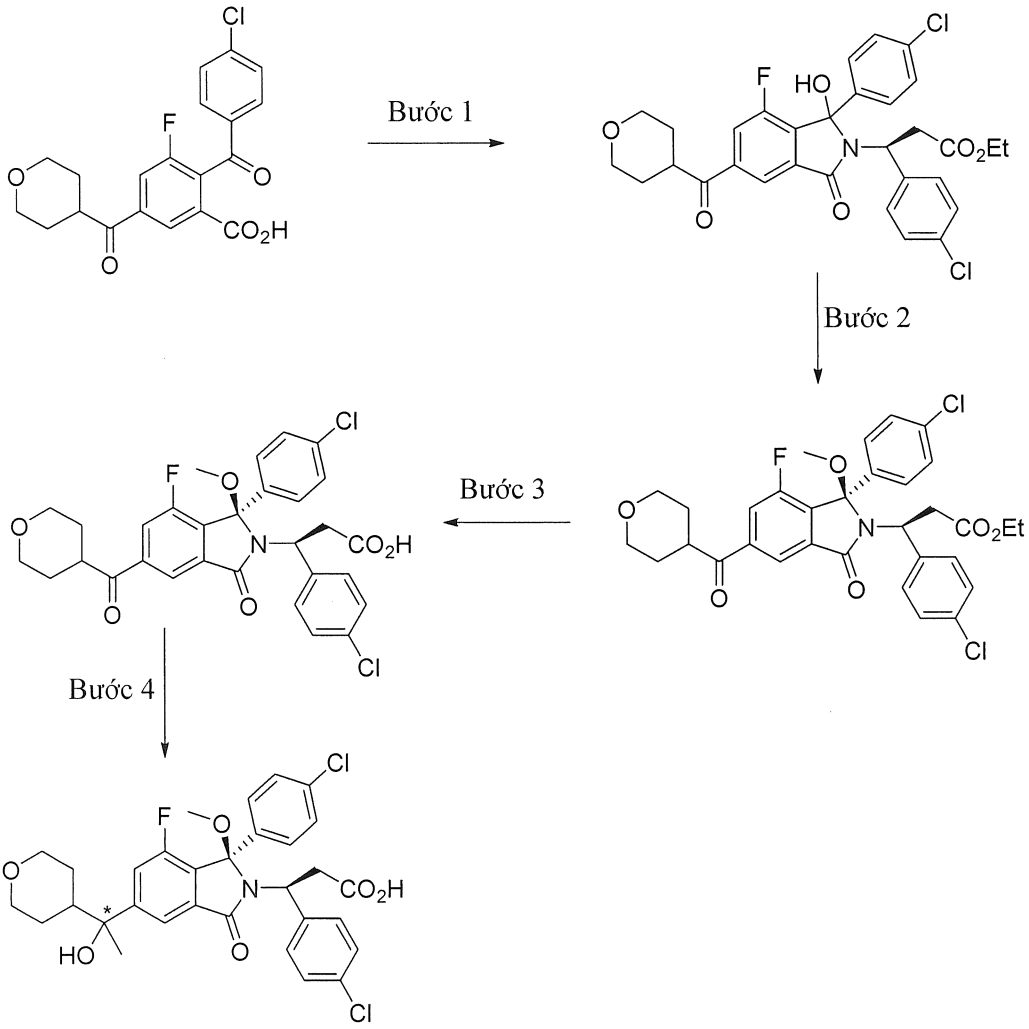
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 2-[(2-brom-4-clo-

phenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(4-piperidyl)etyl]-3-metoxy-isoindolin-1-on theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 81, bước 5. MS: $[M + H]^+$ = 637.

Bước 4: axit 5-clo-2-[[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-4-piperidyl)etyl]-1-metoxy-3-oxo-isoindolin-2-yl]metyl]benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ, 33, bước 5 từ 2-[(2-brom-4-clo-phenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-4-piperidyl)etyl]-3-metoxy-isoindolin-1-on. ^1H NMR (400 MHz, CDCl3) 7,87 (1H, s), 7,53 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,31 (2H, d), 7,24 (2H, d), 7,19 (1H, d), 7,11 (1H, dd), 4,96 (1H, d), 4,81 (1H, d), 3,47 (1H, d), 3,36-3,32 (1H, m), 2,87 (3H, s), 2,87-2,71 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,11 - 2,02 (1H, m), 1,99 - 1,90 (1H, m), 1,80 - 1,63 (2H, m), 1,62 (3H, s), 1,51 (1H, m). MS: $[M + H]^+ = 601$.

Ví dụ 88 và 89: axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic (*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bước 1: (3S)-etyl 3-(4-clophenyl)-3-(1-(4-clophenyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxo-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)isoindolin-2-yl)propanoat

Cho axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)benzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế 48) (3,99g, 10,2mmol) phản ứng với hợp chất (S)-etyl 3-amino-3-(4-clophenyl)propanoat hydroclorua (3,5g, 13,25mmol) theo cách tương tự với cách như được mô tả trong Ví dụ 35, bước 4 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,4g, 50%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: $[M - H]^-$ = 598.

Bước 2: (S)-etyl 3-(4-clophenyl)-3-((R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-metoxy-3-oxo-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)isoindolin-2-yl)propanoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất (3S)-etyl 3-(4-clophenyl)-3-(1-(4-clophenyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxo-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)isoindolin-2-yl)propanoat và metanol theo cách tương tự như được mô tả

trong Ví dụ điều chế 12. Chất đồng phân không đối quang được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng. [M + H]+ = 614.

Bước 3: axit (S)-3-(4-clophenyl)-3-((R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-metoxy-3-oxo-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)isoindolin-2-yl)propanoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất (S)-etyl 3-(4-clophenyl)-3-((R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-metoxy-3-oxo-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)isoindolin-2-yl)propanoat theo cách tương tự với cách như được mô tả trong Ví dụ điều chế 40. $[M + H]^+ = 586$.

Bước 4: axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic

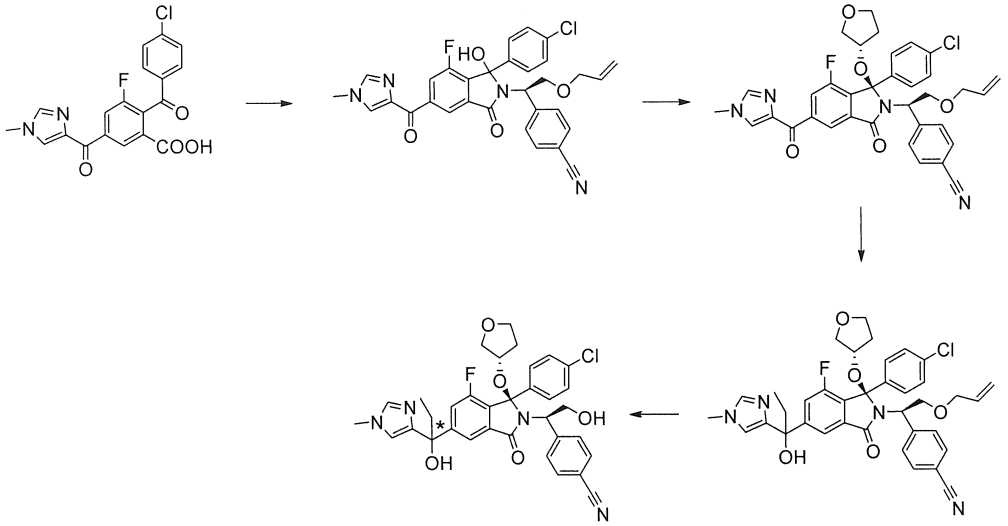
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit (S)-3-(4-clophenyl)-3-((R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-metoxy-3-oxo-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)isoindolin-2-yl)propanoic theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong Ví dụ 1 để thu được raxemat, chất này được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng.

Hợp chất theo Ví dụ 88: *chất đồng phân rửa giải nhanh ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 7,67 (1H, d), 7,34 - 7,29 (1H, m), 7,03 (4H, s), 7,00 (4H, s), 4,68 (1H, dd), 4,04 - 3,90 (2H, m), 3,68 (1H, dd), 3,36 - 3,24 (3H, m), 3,08 (3H, s), 1,86 - 1,77 (1H, m), 1,61 – 1,55 (4H, m), 1,47 - 1,36 (2H, m), 1,26 - 1,17 (1H, m), (OH và CO_2H not visible). $[M + H]^+ = 602$.

Hợp chất theo Ví dụ 89: *chất đồng phân rửa giải chậm ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 7,68 (1H, s), 7,29 (1H, d), 7,03 (4H, s), 7,00 (4H, s), 4,69 (1H, dd), 4,05 - 3,90 (2H, m), 3,69 - 3,61 (1H, m), 3,37 - 3,24 (3H, m), 3,09 (3H, s), 1,87 - 1,77 (1H, m), 1,63 – 1,56 (4H, m), 1,50 - 1,37 (2H, m), 1,20 (1H, d), (OH và CO_2H not visible). $[M + H]^+ = 602$.

Ví dụ 90 và 91: 4-[(1R)-1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-2-hydroxyetyl]benzonitril

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bước 1, 2 và 3: từ hợp chất theo Ví dụ điều chế 49 và 50, các bước 1, 2 và 3 được thực hiện bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 73 Bước 3, Bước 4 và Bước 5, nhưng sử dụng và (3S)-hydroxy-tetrahydrofuran thay cho 1-(hydroxymetyl)xyclopropan-1-carboxamit trong Bước 2 và EtMgCl thay cho MeMgCl trong Bước 3.

Bước 4: 4-[(1R)-1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-2-hydroxyetyl]benzonitril

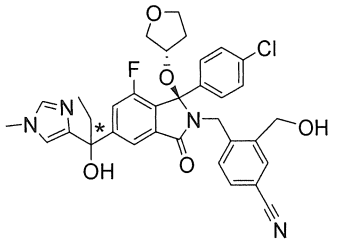
Cho thêm $Pd(PPh_3)_4$ (56mg, 0,05mmol) và K_2CO_3 (252mg, 1,88mmol) vào dung dịch chứa 4-[(1R)-1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-2-(prop-2-en-1-yloxy)etyl]benzonitril (630mg, 0,94mmol) trong MeOH (10ml) và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (gradien (0-100% EtOAc trong xăng). Hai chất đồng phân không đối quang được tách sau đó bằng phương pháp HPLC không đối xứng.

Hợp chất theo Ví dụ 90, chất đồng phân 1 (73mg, hiệu suất 12%): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,90 (1H, s), 7,58-7,50 (2H, m), 7,47 (2H, d), 7,18 (2H, d), 7,07-6,82 (5H, m), 5,56 (1H, s), 5,13 (1H, dd), 4,49-4,40 (1H, m), 4,35-4,24 (2H, m), 4,10-3,96 (1H, m), 3,87 (1H, q), 3,69-3,62 (1H, m), 3,61 (3H, s), 3,48-3,42 (1H, m), 3,20-3,08 (1H, m), 2,26-2,05 (4H, m), 0,70 (3H, t); LCMS: $[M+H]^+ = 631$.

Hợp chất theo Ví dụ 91, chất đồng phân 2 (97mg, hiệu suất 16%): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,85 (1H, s), 7,61-7,51 (2H, m), 7,46 (2H, d), 7,18 (2H, d), 7,10-6,83 (5H, m), 5,56 (1H, s), 5,13 (1H, t), 4,49-4,39 (1H, m), 4,36-4,24 (2H, m), 4,09-3,97 (1H, m), 3,87 (1H, q), 3,70-3,58 (4H, m), 3,43-3,37 (1H, m), 3,11 (1H, dd), 2,25-2,02 (4H, m), 0,70 (3H, t); LCMS: $[M+H]^+ = 631$.

Ví dụ 92 và 93: 4-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}-3-(hydroxymetyl)benzonitril

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



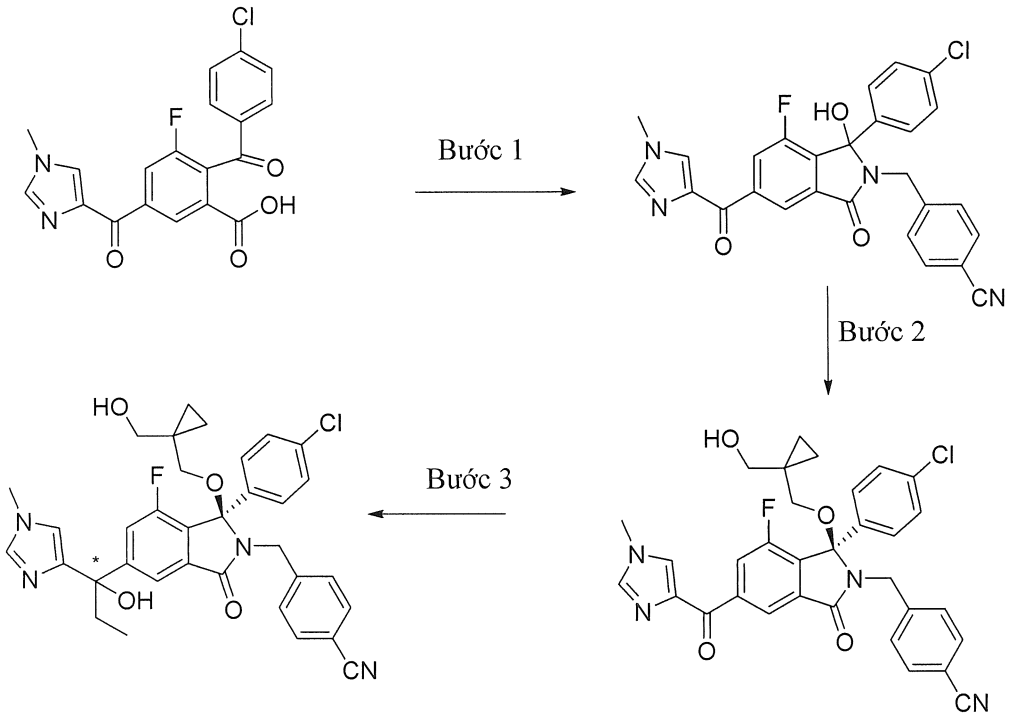
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 90, nhưng sử dụng hợp chất theo Ví dụ điều chế 51 thay cho hợp chất theo Ví dụ điều chế 49 trong bước 1.

Hợp chất theo Ví dụ 92: *chất đồng phân rửa giải nhanh ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 7,81 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,45 - 7,38 (2H, m), 7,36 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,20 (4H, s), 6,83 (1H, d), 4,74 - 4,65 (2H, m), 4,58 (1H, dd), 4,42 (1H, d), 3,85 - 3,70 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,62 - 3,53 (3H, m), 3,23 (1H, dd), 2,75 - 2,66 (1H, m), 2,23 - 2,06 (2H, m), 1,48 - 1,37 (2H, m), 0,84 (3H, dd). $[M + H]^+ = 631$.

Hợp chất theo Ví dụ 93: *chất đồng phân rửa giải chậm ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 7,69 (1H, d), 7,58 - 7,51 (2H, m), 7,41 - 7,36 (2H, m), 7,25 - 7,23 (1H, m), 7,19 (4H, s), 6,85 (1H, d), 4,73 - 4,66 (2H, m), 4,58 (1H, d), 4,42 (1H, d), 3,86 - 3,72 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,62 - 3,54 (3H, m), 3,22 (1H, dd), 2,23 - 2,06 (2H, m), 1,50 - 1,40 (2H, m), 1,27 - 1,08 (1H, m), 0,84 (3H, dd). $[M + H]^+ = 631$.

Ví dụ 94 và 95: 4-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzonitril

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bước 1 và 2: Từ hợp chất theo Ví dụ điều chế 50, các bước 1 và 2 được thực hiện bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 73 Bước 3 và Bước 4 nhưng sử dụng 4-(aminometyl)benzonitril trong Bước 1 và [1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metanol trong Bước 2.

Bước 3: 4-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzonitril

Khuấy dung dịch chứa (R)-4-((1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)benzonitril) (190mg, 0,325mmol) trong CH_2Cl_2 khan (10ml) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ. $AlEt_3$ (2,5ml, 1M trong hexan, 2,5mmol) được cho thêm nhỏ giọt vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và pha loãng bằng CH_2Cl_2 (10mL) và nước (7ml). Các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và phần nước lọc được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 15ml). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$) và dung môi được làm bay hơi. Cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, Interchim, cột KP-sil 12g 0-5% MeOH trong EtOAc để thu được raxemat (98mg, 49%). Tiến hành phương pháp HPLC điều chế không đối xứng thu được hợp

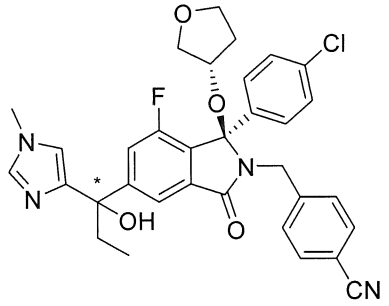
chất nêu ở đề mục này:

Hợp chất theo Ví dụ 94 (chất đồng phân rửa giải nhanh) ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 7,71 (1H, s), 7,47 (3H, dd), 7,36 (1H, s), 7,27-7,26 (2H, m), 7,18 (4H, s), 6,84 (1H, s), 4,49 (1H, d), 4,32 (1H, d), 3,69 (3H, s), 3,53 (1H, d), 3,41 (1H, d), 2,97 (1H, d), 2,79 (1H, d), 2,24 - 2,07 (2H, m), 1,25 (1H, s), 0,86 (3H, dd), 0,45 (2H, dd), 0,28 - 0,23 (1H, m), 0,15 - 0,09 (1H, m). MS: $[M+H]^+$=615

Hợp chất theo Ví dụ 95: (chất đồng phân rửa giải chậm) ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 7,71 (1H, s), 7,49 (3H, dd), 7,36 (1H, s), 7,28-7,27 (2H, m), 7,19 (4H, s), 6,85 (1H, s), 4,51 (1H, d), 4,31 (1H, d), 3,69 (3H, s), 3,55 (1H, s), 3,52 - 3,47 (1H, m), 3,41 (1H, dd), 2,96 (1H, d), 2,78 (1H, d), 2,22 - 2,06 (2H, m), 0,85 (3H, dd), 0,44 (2H, dd), 0,29 - 0,23 (1H, m), 0,15 - 0,08 (1H, m). MS: $[M+H]^+$=615

Ví dụ 96 và 97: 4-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzonitril

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự như cách trong Ví dụ 94 và Ví dụ 95, nhưng sử dụng hợp chất (3S)-hydroxy-terahydrofuran trong Bước 2. Tiến hành phương pháp HPLC điều chế không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

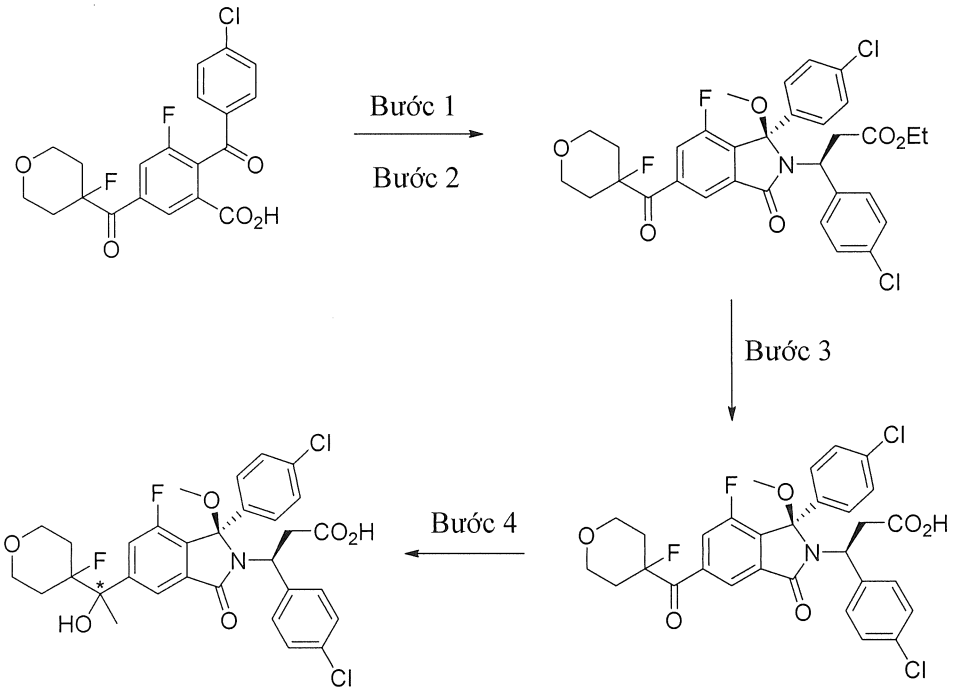
Hợp chất theo Ví dụ 96: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 7,70 (1H, d), 7,55 - 7,52 (1H, m), 7,46 (2H, d), 7,36 (1H, s), 7,27 - 7,24 (2H, m), 7,16 (4H, s), 6,85 (1H, d), 4,50 (1H, d), 4,32 (1H, d), 3,84 - 3,76 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,63 - 3,52 (3H, m), 3,23 (1H, dd), 2,24 - 2,07 (2H, m), 1,51 - 1,44 (2H, m), 0,84 (3H, t). MS: $[M+H]^+$=601

Hợp chất theo Ví dụ 97: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 7,81 (1H, d), 7,48 - 7,42 (3H, m), 7,36 (1H, s), 7,28 - 7,25 (2H, m), 7,17 (4H, s), 6,83 (1H, d), 4,51 (1H, d),

4,32 (1H, d), 3,82 - 3,75 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,62 - 3,54 (3H, m), 3,25 (1H, dd), 2,23 - 2,07 (2H, m), 1,49 - 1,42 (2H, m), 0,84 (3H, t). MS: $[M+H]^+$=601.

Ví dụ 98 và 99: axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxyetyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bước 1 và 2: etyl (3S)-3-(4-clophenyl)-3-(1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)-1-hydroxy-3-oxoisoindolin-2-yl)propanoat

Từ axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)benzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế 53), (S)-etyl 3-amino-3-(4-clophenyl)propanoat hydroclorua (hợp chất theo ví dụ điều chế 35) và MeOH, các bước 1-2 được thực hiện theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 35, bước 4 và Ví dụ điều chế 10 tương ứng. Chất đồng phân không đối quang được tách bằng cách sử dụng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất etyl (S)-3-(4-clophenyl)-3-((R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)-1-metoxy-3-oxoisoindolin-2-yl)propanoat. MS: $[M-MeOH]^+$ = 600.

Bước 3: axit (S)-3-(4-clophenyl)-3-((R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)-1-metoxy-3-oxoisoindolin-2-yl)propanoic

Bước 3 được thực hiện bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ điều chế 52, Bước 3. MS: $[M - H]^-$ = 602.

Bước 4: axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxyetyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic

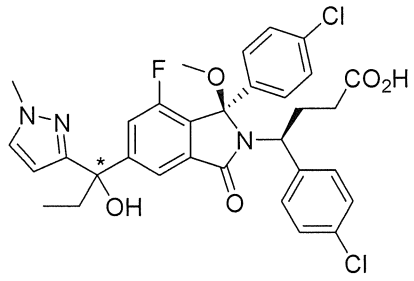
Bước 4 được thực hiện bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 73, Bước 5.

Hợp chất theo Ví dụ 98: *chất đồng phân rửa giải nhanh: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,78 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,04 (4H, s), 7,00 (4H, s), 4,68 (1H, dd), 3,89 - 3,56 (5H, m), 3,31 (1H, dd), 3,10 (3H, s), 1,98 - 1,60 (7H, m), 1,44 (1H, dd); không có mặt nhóm COOH. MS: $[M+H]^+$ = 620.

Hợp chất theo Ví dụ 99: * Chất đồng phân rửa giải chậm: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,79 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,03 (4H, s), 7,00 (4H, s), 4,69 (1H, dd); 3,90 - 3,56 (5H, m), 3,30 (1H, dd), 3,11 (3H, s), 1,97 - 1,73 (3H, m), 1,73 - 1,63 (4H, m), 1,47 - 1,39 (1H, m); không có mặt nhóm COOH. MS: $[M+H]^+$ = 620.

Ví dụ 100: axit (4S)-4-(4-clophenyl)-4-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]butanoic

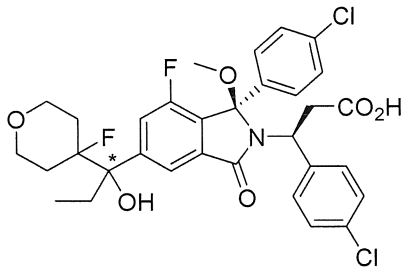
(*được điều chế dưới dạng hỗn hợp của epime ở vị trí được thể hiện)



Từ hợp chất theo Ví dụ điều chế 65 và metyl (4S)-4-amino-4-(4-clophenyl)butanoat, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 99; nhưng sử dụng $EtMgCl/ZnCl_2$ thay cho MeMgCl trong bước cuối. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,74 (1H, d), 7,49-7,44 (1H, m), 7,34 (1H, d), 7,04-7,00 (8H, m), 6,21 (1H, t), 4,23-4,15 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,19 (3H, d), 3,11-3,02 (1H, m), 2,55-2,44 (2H, m), 2,32-2,11 (6H, m), 0,90-0,85 (4H, m). MS: $[M+H]^+$ = 626.

Ví dụ 101 và 102: axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



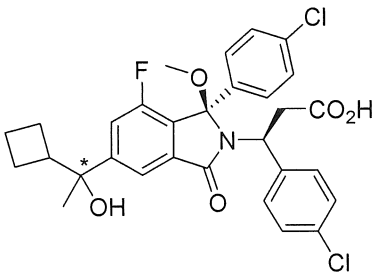
Từ axit (S)-3-(4-clophenyl)-3-((R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)-1-metoxy-3-oxoisoindolin-2-yl)propanoic (hợp chất theo Ví dụ 99 bước 3), hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ điều chế 52, Bước 1. Sau đó, hợp chất nêu ở đề mục này, được điều chế dưới dạng hỗn hợp, được tách bằng cách sử dụng phương pháp SFC không đối xứng.

Hợp chất theo Ví dụ 101: *chất đồng phân rửa giải nhanh: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,74 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,04 (4H, s), 7,01 (4H, d), 4,68 (1H, dd), 3,86 - 3,57 (5H, m), 3,30 (1H, dd), 3,10 (3H, s), 2,25 - 2,15 (2H, m), 2,05 - 1,81 (3H, m), 1,66 - 1,42 (2H, m), 0,69 (3H, t); không có mặt nhóm COOH. MS: $[M+H]^+ = 634$.

Hợp chất theo Ví dụ 102: * Chất đồng phân rửa giải chậm: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,75 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,04 (4H, s), 7,01 (4H, s), 4,70 (1H, dd), 3,87 - 3,58 (5H, m), 3,29 (1H, dd), 3,11 (3H, s), 2,25 - 2,15 (2H, m), 2,02 - 1,80 (3H, m), 1,71 - 1,51 (1H, m), 1,43 (1H, dd), 0,69 (3H, t); không có mặt nhóm COOH. MS: $[M+H]^+ = 634$.

Ví dụ 103 và 104: axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-5-(1-xyclobutyl-1-hydroxyetyl)-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)

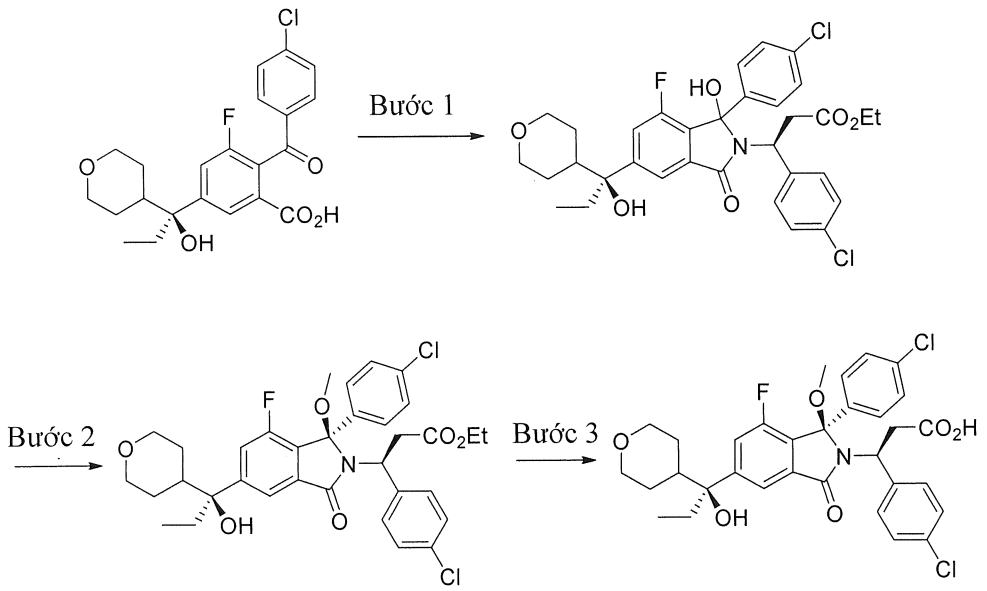


Từ axit 2-(4-clobenzoyl)-5-(xyclobutancacbonyl)-3-flobenzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế 55), các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã được mô tả trong Ví dụ 98. Chỉ khác là dung dịch HCl 2M trong nước được sử dụng thay cho LiOH trong Bước 3.

Hợp chất theo Ví dụ 103: *chất đồng phân rửa giải nhanh: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,70 (1H, s), 7,31 (1H, d), 7,04 - 6,99 (4H, m), 6,98 (4H, s), 4,67 (1H, dd), 3,61 - 3,60 (1H, m), 3,33 - 3,25 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,74 - 2,65 (1H, m), 2,05 - 1,93 (2H, m), 1,87 - 1,73 (2H, m), 1,66 (1H, d), 1,56 - 1,54 (1H, m), 1,44 (3H, s); không có mặt nhóm OH và COOH; MS: $[M+H]^+ = 572$.

Hợp chất theo Ví dụ 104: * Chất đồng phân rửa giải chậm: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,71 (1H, s), 7,29 (1H, d), 7,05 - 6,93 (8H, m), 4,70 (1H, dd), 3,59 (1H, s), 3,22 - 3,17 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,74 - 2,65 (1H, m), 2,07 - 1,66 (5H, m), 1,61 - 1,54 (1H, m), 1,44 (3H, s); không có mặt nhóm OH và COOH; MS: $[M+H]^+ = 572$.

Ví dụ 105: axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic



Bước 1: etyl (3S)-3-(4-clophenyl)-3-(1-(4-clophenyl)-7-flo-1-hydroxy-5-((S)-1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)propanoat

Cho axit (S)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propyl)benzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế 52, 1,43g, 3,39mmol) phản ứng với (S)-etyl 3-amino-3-(4-clophenyl)propanoat hydroclorua (hợp chất theo ví dụ điều chế 35, 1,16g, 4,41mmol) theo cách tương tự với cách như được mô tả trong Ví dụ 35, bước 4 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,37g, 64%) dưới dạng bọt không màu. MS: $[M - H]^- = 628$.

Bước 2: etyl (S)-3-(4-clophenyl)-3-((R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-((S)-1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propyl)-1-metoxy-3-oxoisoindolin-2-yl)propanoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất etyl (3S)-3-(4-clophenyl)-3-(1-(4-clophenyl)-7-flo-1-hydroxy-5-((S)-1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)propanoat (1,3g, 2,06mmol) và metanol (0,83ml, 20mmol) theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ điều chế 10. Chất đồng phân không đối quang được tách bằng cách sử dụng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,39g) dưới dạng bọt màu vàng nhạt. MS: $[M - MeOH]^+ = 612$.

Bước 3: axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic

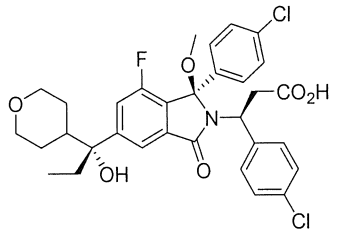
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl (S)-3-(4-clophenyl)-3-((R)-1-

(4-clophenyl)-7-flo-5-((S)-1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propyl)-1-metoxy-3-oxoisoindolin-2-yl)propanoat (0,391g, 0,6mmol) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ điều chế 52, Bước 3. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng tinh khiết (80mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,62 (1H, d), 7,29 (1H, dd), 7,04 (4H, s), 7,00 (4H, s), 4,68 (1H, dd), 4,03 (1H, dd), 3,90 (1H, dd), 3,74 (1H, dd), 3,40 - 3,25 (3H, m), 3,09 (3H, s), 1,97 - 1,86 (3H, m), 1,73 (1H, d), 1,49 - 1,35 (2H, m), 1,07 (1H, d), 0,68 (3H, t); không có mặt nhóm OH và COOH. MS: $[M+H]^+ = 616$.

Từ hợp chất trung gian axit không đối xứng thích hợp (ví dụ, hợp chất của ví dụ điều chế 52, hợp chất của ví dụ điều chế 52b hoặc hợp chất của Ví dụ điều chế 54), các Ví dụ sau đây được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 105 bước 1-3. Axit amin-α hoặc axit amin-β được bảo vệ thích hợp được sử dụng trong Bước 1 [ví dụ, metyl (S)-4-amino-4-(4-clophenyl)butanoat hoặc (S)-etyl 3-amino-3-(4-clophenyl)propanoat hydroclorua (hợp chất theo ví dụ điều chế 35)] và rượu thích hợp (ví dụ, MeOH, EtOH, CD_3OH) được sử dụng trong Bước 2.

Trong một số trường hợp, sản phẩm được tách dưới dạng muối tris(hydroxymetyl)aminometan (TRIS) (bằng cách hòa tan trong MeOH, xử lý bằng tris(hydroxymetyl)aminometan và làm bay hơi).

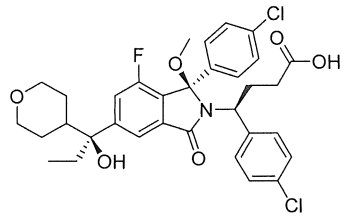
Ví dụ 106: axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1R)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,62 (1H, d), 7,28 (2H, d), 7,04 (4H, s), 7,01 (4H, s), 4,68 (1H, dd), 4,03 (1H, dd), 3,89 (1H, dd), 3,73 (1H, dd), 3,42 - 3,25 (3H, m), 3,10 (3H, s), 1,96 - 1,85 (3H, m), 1,74 (1H, d), 1,49 - 1,36 (2H, m), 1,06 (1H, d), 0,68

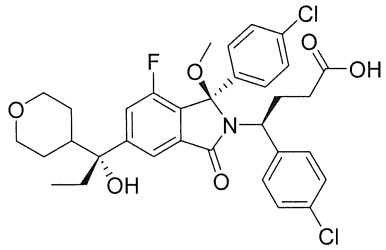
(3H, t); không có mặt COOH. MS: $[M+H]^+ = 616$.

Ví dụ 107: axit (4S)-4-(4-clophenyl)-4-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]butanoic



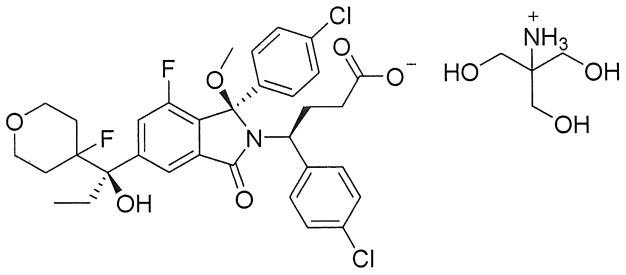
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,61 (s, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 4H), 6,99 (d, 2H), 4,19 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,40 - 3,24 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,13 - 3,03 (m, 1H), 2,54 - 2,44 (m, 1H), 2,32 - 2,11 (m, 2H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,96 - 1,84 (m, 3H), 1,73 (d, 3H), 1,47 - 1,36 (m, 3H), 1,27 - 1,16 (m, 1H), 1,07 (d, 1H), 0,69 (dd, 2H). MS: $[M+H]^+ = 630$.

Ví dụ 108: axit (4S)-4-(4-clophenyl)-4-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1R)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]butanoic



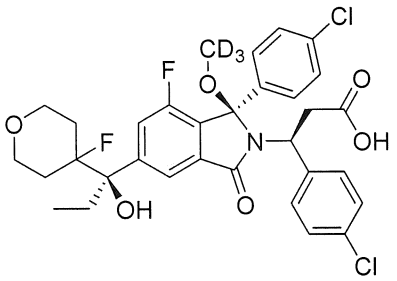
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,62 - 7,59 (3H, m), 7,41 (2H, d), 7,35 (2H, d), 7,31 - 7,26 (3H, m), 4,09 - 4,00 (2H, m), 3,91 (1H, dd), 3,41 - 3,27 (2H, m), 2,88 - 2,77 (1H, m), 2,51 - 2,42 (4H, m), 2,03 - 1,97 (2H, m), 1,97 - 1,85 (3H, m), 1,73 (1H, d), 1,48 - 1,38 (2H, m), 1,08 (1H, d), 0,70 - 0,64 (3H, m); không có mặt nhóm OH và COOH. MS: $[M+H]^+ = 630$.

Ví dụ 109: axit (4S)-4-(4-clophenyl)-4-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1R)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]butanoic (muối tris(hydroxymetyl)aminometan)



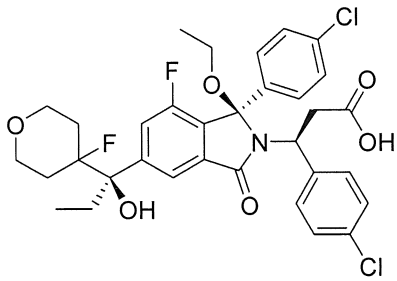
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 7,76 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,18 - 7,12 (4H, m), 7,10 - 7,02 (4H, m), 4,25 (1H, dd), 3,88 (1H, dd), 3,72 (1H, dd), 3,56 - 3,50 (1H, m), 3,47 - 3,39 (1H, m), 3,37 (6H, s), 3,18 (3H, s), 2,84 - 2,73 (1H, m), 2,48 - 2,38 (1H, m), 2,26 - 2,17 (1H, m), 2,05 - 1,88 (6H, m), 1,07 - 0,99 (1H, m), 0,63 (3H, t); không có mặt 7 proton (OH × 4, NH2 và COOH). MS: $[M+H]^+ = 648$.

Ví dụ 110: axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1R)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-tridoterometoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,61 (1H, s), 7,26 (1H, d), 7,07 - 6,99 (8H, m), 4,19 (1H, dd), 3,51 - 3,43 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,14 - 3,04 (1H, m), 2,53 - 2,44 (1H, m), 2,30 - 1,85 (7H, m), 1,67 - 1,60 (1H, m), 1,31 - 1,07 (5H, m), 0,66 (3H, dd). MS: $[M+H]^+ = 637$.

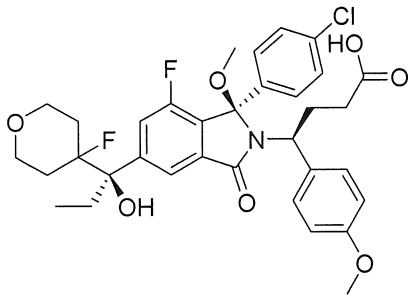
Ví dụ 111: axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-etoxy-7-flo-5-[(1R)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,73 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,06 - 7,00 (8H, m),

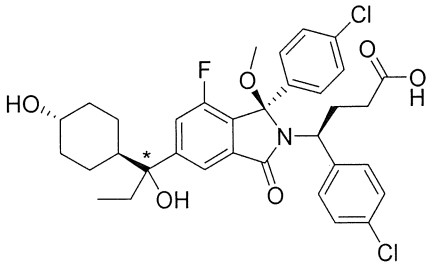
4,69 (1H, dd), 3,86 - 3,75 (3H, m), 3,66 - 3,57 (2H, m), 3,30 - 3,12 (3H, m), 2,26 - 2,13 (2H, m), 2,02 - 1,82 (3H, m), 1,67 - 1,40 (3H, m), 1,28 (3H, dd), 0,68 (3H, dd). MS: $[M+H]^+ = 637$.

Ví dụ 113: axit (4S)-4-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1R)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-4-(4-metoxyphenyl)butanoic



^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 7,73 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,05 - 6,93 (6H, m), 6,58 (2H, d), 4,16 (1H, dd), 3,81 (2H, d), 3,73 (3H, s), 3,66 - 3,58 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,11 - 3,10 (1H, m), 2,51 - 2,42 (1H, m), 2,31 - 2,28 (4H, m), 2,27 - 2,13 (3H, m), 1,69 - 1,44 (2H, m), 0,69 (3H, dd); không quan sát thấy COOH. MS: $[M+H]^+ = 644$.

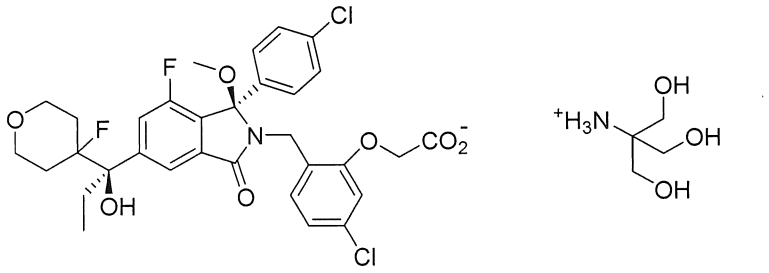
Ví dụ 114: axit (4S)-4-(4-clophenyl)-4-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-{1-hydroxy-1-[trans-4-hydroxyxyclohexyl]propyl}-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]butanoic (*hợp chất theo Ví dụ được điều chế và tách dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)



Từ chất đồng phân đơn của axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-*trans*-4-hydroxyxyclohexyl)propyl)benzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế 64, Bước 3), hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 105. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,61 (1H, s), 7,26 (1H, d), 7,07 - 6,99 (8H, m), 4,19 (1H, dd), 3,51 - 3,43 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,14 - 3,04 (1H, m), 2,53 -

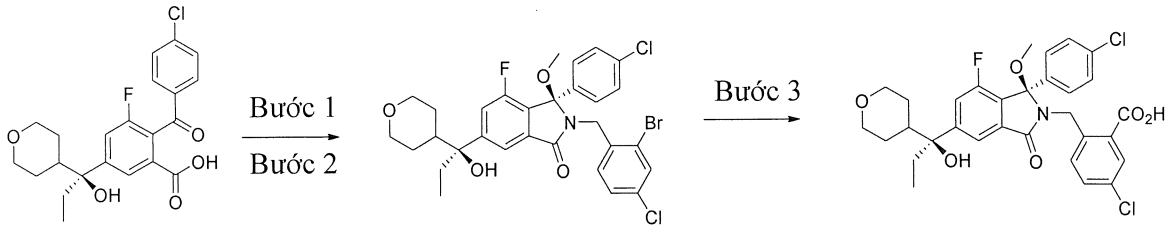
2,44 (1H, m), 2,30 - 1,85 (7H, m), 1,67 - 1,60 (1H, m), 1,31 - 1,07 (5H, m), 0,66 (3H, dd), không quan sát được proton có thể trao đổi. MS: $[M+H]^+ = 644$.

Ví dụ 115: axit 2-(5-clo-2-{[1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1R)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}phenoxy)axit axetic (muối tris(hydroxymetyl)aminometan)



Từ axit (R)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1-hydroxypropyl)benzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế 54) và etyl 2-[2-(aminometyl)-5-clophenoxy]axetat hydroclorua (hợp chất theo ví dụ điều chế 63), hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 105,1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 –D_2O): 7,71 (1H, s), 7,40 (1H, d), 7,26-7,17 (4H, m), 6,91 (1H, d), 6,67 (1H, dd), 6,50 (1H, d), 4,38 (2H, s), 4,19-4,00 (2H, m), 3,84-3,74 (1H, m), 3,66 (1H, dd), 3,46 (7H, s), 2,84 (3H, s), 2,19-2,03 (1H, m), 1,99-1,74 (4H, m), 1,14 (1H, d), 1,04-0,95 (1H, m), 0,56 (3H, t).MS:$[M + H]^+ = 650$.

Ví dụ 116: axit 5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzoic



Bước 1 và Bước 2: từ axit (-)-(S)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propyl)benzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế 52), (2-brom-4-clophenyl)metanamin (hợp chất theo Ví dụ 33, Bước 1) và MeOH, Bước 1 và Bước 2 được thực hiện theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 35, bước 4 và Ví dụ điều chế 10 tương ứng. Tiến hành tách không đối xứng bằng cách sử dụng

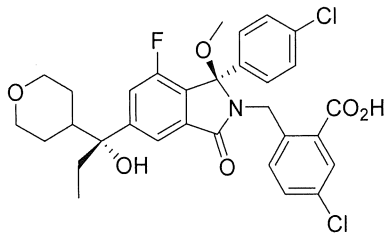
phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn để thu được (R)-2-(2-brom-4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-((S)-1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propyl)-3-metoxyisoindolin-1-on. MS: $[M+H]^+ = 638$

Bước 3: axit 5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong Ví dụ 33, bước 5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 7,78 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,37 - 7,31 (5H, m), 7,24 (1H, s), 4,98 (1H, s), 4,94 - 4,81 (2H, m), 3,98 - 3,93 (1H, m), 3,82 (1H, dd), 3,40 - 3,30 (1H, m), 3,28 - 3,21 (1H, m), 2,88 (3H, s), 2,05 - 1,90 (3H, m), 1,73 (1H, d), 1,48 - 1,30 (2H, m), 1,02 (1H, d), 0,65 (3H, t), không có mặt COOH. MS: $[M + H]^+ = 602$.

Từ hợp chất trung gian là axit không đối xứng thích hợp (ví dụ, hợp chất của ví dụ điều chế 52, hợp chất của ví dụ điều chế 54), các Ví dụ sau được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 116 bước 1-3. Benzylamin thích hợp [ví dụ, (2-brom-4-clophenyl)metanamin, hợp chất của ví dụ điều chế 58 hoặc Ví dụ điều chế 59] được sử dụng trong Bước 1 và rượu thích hợp được sử dụng trong Bước 2. Trong một số trường hợp, sản phẩm được tách dưới dạng muối tris(hydroxymetyl)aminometan (TRIS) (bằng cách hòa tan trong MeOH, xử lý bằng tris(hydroxymetyl)aminometan và làm bay hơi). Tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế thu được sản phẩm dưới dạng đơn chất đồng phân, có cấu hình được thể hiện.

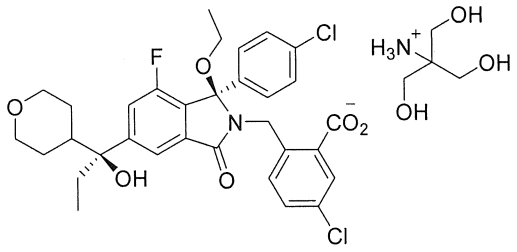
Ví dụ 117: axit 5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1R)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzoic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit (+)-(R)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propyl)benzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế 52b). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,73 (2H, d), 7,30 - 7,18 (6H, m, đoạn

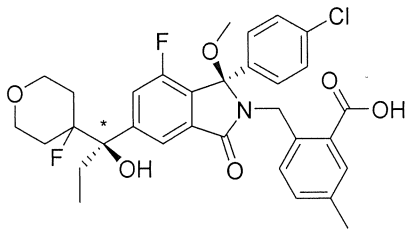
chồng lên nhau CHCl3), 7,14 (1H, d), 5,12 (1H, d), 4,64 (1H, d), 4,01 (1H, dd), 3,84 (1H, dd), 3,37 - 3,19 (2H, m), 2,81 (3H, s), 1,98-1,71 (4H, m), 1,71 (1H, d), 1,45 - 1,33 (2H, m), 1,05 - 0,99 (1H, m), 0,64 (3H, t). không có mặt nhóm COOH. MS: $[M + H]^+ = 602$.

Ví dụ 118: axit 5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-etoxy-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzoic - (muối tris(hydroxymetyl)aminometan)



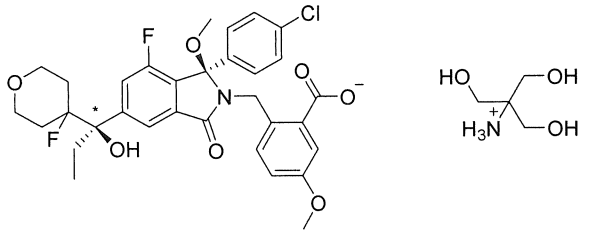
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,79 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,21 (2H, d), 7,08 - 7,00 (2H, m), 6,82 (1H, d), 5,02 (2H, s), 4,59 - 4,59 (3H, m), 3,97 - 3,94 (1H, m), 3,85 - 3,81 (1H, m), 3,73 (6H, s), 3,33 - 3,17 (2H, m), 3,06 - 2,94 (2H, m), 1,84 - 1,59 (4H, m), 1,43 - 1,34 (2H, m), 1,00 (4H, dd), 0,55 (3H, t), không quan sát được một proton có thể trao đổi. MS: $[M+H]^+ = 616$.

Ví dụ 119: axit 2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1R)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}-5-metylbenzoic



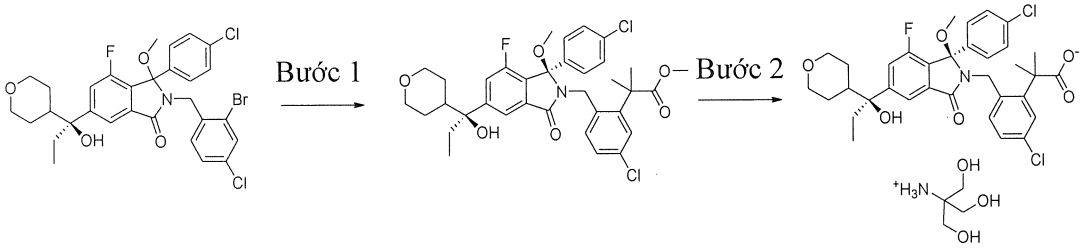
^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 7,78 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,40 - 7,31 (4H, m), 7,26 - 7,19 (3H, m), 4,99 (1H, d, J=15,4 Hz), 4,83 (1H, d, J=15,4 Hz), 3,86 - 3,77 (2H, m), 3,68 - 3,57 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,25 - 2,14 (1H, m), 2,00 - 1,80 (2H, m), 1,70 - 1,42 (3H, m), 1,26 (1H, s), 0,69 (3H, dd); không quan sát thấy COOH. [M+H]+ = 601

Ví dụ 120: axit 2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1R)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}-5-metoxybenzoic - muối tris(hydroxymetyl)aminometan



^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 7,83 (1H, s), 7,32 - 7,18 (5H, m), 7,13 - 7,13 (1H, m), 6,95 (1H, d), 6,68 (1H, d), 4,92 (2H, d), 4,65 (1H, d), 3,82 - 3,78 (1H, m), 3,72 (6H, s), 3,61 - 3,48 (4H, m), 2,87 (3H, s), 2,62 (1H, s), 2,08 - 2,00 (1H, m), 1,94 - 1,60 (6H, m), 1,26 - 1,16 (1H, m), 0,55 (3H, s). [M+H]+ = 616

Ví dụ 121: axit 2-(5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}phenyl)-2-metylpropanoic (muối tris(hydroxymetyl)aminometan)



Bước 1: metyl 2-(5-clo-2-(((R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-((S)-1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propyl)-1-metoxy-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)phenyl)-2-metylpropanoat

Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang ở vị trí C-3 của 2-(2-brom-4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-((S)-1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propyl)-3-metoxyisoindolin-1-on (1g, được điều chế như trong Ví dụ 116, Bước 2 (bỏ qua bước tách không đối xứng), metyl trimetylsilyl dimetylketen axetal (820mg, 4,71mmol), kẽm florua (486,6mg, 4,71mmol) và di-u-brombis(tri-t-butylphosphonino) dipaladi (I) {[P(t-Bu)$_3$]PdBr} (STREM) (243mg, 0,314mmol) được cho vào bình đáy tròn trong môi trường nitơ, sau đó DMF đã loại khí (20ml)

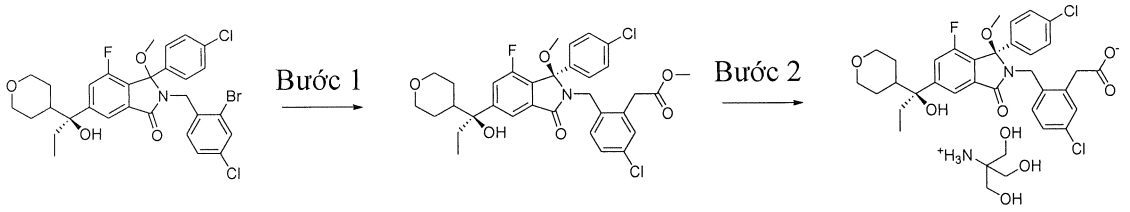
được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng nitơ trong 5 phút nữa, sau đó được gia nhiệt (bằng cách sử dụng bộ thiết bị khuấy đã được gia nhiệt từ trước ở 70°C) trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội và loại khí trong 10 phút. Hỗn hợp này được nạp thêm metyl trimetylsilyl dimetylketen axetal (858mg, 4,92mmol), kẽm florua (500mg, 4,84mmol) và {[P(t-Bu)$_3$]PdBr} (250mg, 0,32mmol), sau đó được gia nhiệt (bằng cách sử dụng bộ thiết bị khuấy đã được gia nhiệt từ trước ở 70°C) trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội và sau đó DMF được loại bỏ dưới áp suất giảm. Nước (20ml) và EtOAc (50ml) được thêm vào và huyền phù màu đen tạo thành được lọc. Các lớp của phần nước lọc được tách ra và các chất hữu cơ được giữ lại. Phần nước được chiết bằng EtOAc (20ml), sau đó các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô dưới áp suất giảm để thu được cặn màu đen (1,5g). Phần cặn được hòa tan trong THF (15ml)ở RT kèm theo khuấy và dung dịch TBAF 1M trong THF (7,75ml) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở RT. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (60ml) và rửa bằng nước (20ml). Phần chất hữu cơ được làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô dưới áp suất giảm để thu được cặn màu đen (1,4g). Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng gradien có thành phần không đổi của ete dietyl 75% trong isohexan, để thu được bọt (540mg). Hai chất đồng phân không đối quang được tách ra bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất đồng phân rửa giải nhanh (300mg). MS $[M - C3\ Metoxy]^+ = 626,1$

Bước 2: axit 2-(5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}phenyl)-2-metylpropanoic

Hòa tan metyl 2-(5-clo-2-(((R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-((S)-1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propyl)-1-metoxy-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)phenyl)-2-metylpropanoat (300mg) trong THF (22ml), sau đó dung dịch chứa lithi hydroxit monohydrat (109,1mg, 4,5mmol) trong nước (7,5ml) và metanol (4,5ml) được thêm vào ở RT kèm theo khuấy. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 65°C trong 4 ngày, sau đó khuấy ở nhiệt độ 75°C trong 1 ngày. Hỗn hợp phản ứng được để nguội, sau đó các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Nhũ tương tạo thành được pha loãng bằng ete (50ml) và nước (20ml) và độ pH được điều chỉnh (bằng cách cho thêm dung

dịch HCl 2M) để tạo điều kiện thuận lợi cho việc chiết sản phẩm thành lớp hữu cơ. Phần chất hữu cơ được được cho đi qua bộ tách pha và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được bọt dạng thô (200mg). Chất thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien của 0-100% ete dietyl trong isohexan, sau đó rửa bằng 100% EtOAc với chất phụ gia là axit formic 0,1% để thu được hỗn hợp thô (70mg). Tinh chế thêm bằng phương pháp HPLC điều chế thu được hợp chất nêu ở đề mục này (46mg) dưới dạng bọt không màu. Sau đó, sản phẩm này được tách dưới dạng muối TRIS bằng cách hòa tan trong MeOH, xử lý bằng TRIS và làm bay hơi. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,74 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,31 - 7,28 (1H, m), 7,24 (3H, s), 7,17 (2H, d), 7,08 (1H, d), 7,01 (1H, dd), 4,50 - 4,37 (2H, m), 4,04 (1H, dd), 3,92 (1H, dd), 3,43 (6H, s), 3,39 - 3,28 (2H, m), 2,96 (3H, s), 2,73 (1H, dd), 2,01 - 1,89 (3H, m), 1,73 (1H, s), 1,52 - 1,50 (6H, m), 1,14 - 1,07 (1H, m), 0,72 (3H, dd) (không quan sát được 7 proton có thể trao đổi). MS $[M+H]^+ = 644$.

Ví dụ 122: axit 2-(5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}phenyl) axetic (muối tris(hydroxymetyl)aminometan)



Bước 1: metyl 2-(5-clo-2-(((R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-((S)-1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propyl)-1-metoxy-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)phenyl)axetat

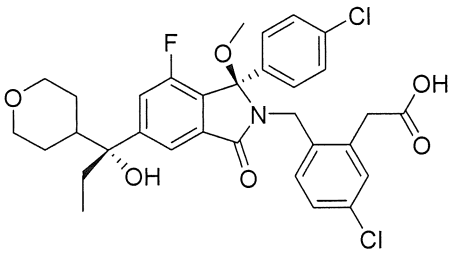
Chia đều 1-(tert-butyldimetylsilyloxy)-1-metoxyeten (1270,3mg, 6,75mmol), kẽm florua (697,5mg, 6,75mmol), tri-*t*-butylphosphin (136mg, 0,67mmol) và bis(dibenzylidenaxeton) paladi(0) (193,9mg, 0,337mmol) giữa hai ống nghiệm phản ứng. Dung dịch đã khử chất khí chứa hỗn hợp chất đồng phân không đối quang ở vị trí C-3 của 2-(2-brom-4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-((S)-1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propyl)-3-metoxyisoindolin-1-on (860mg, 1,35mmol, được điều chế như trong Ví dụ 116 Bước 2, bỏ qua bước tách không đối xứng) trong DMF (20ml) được chia đều giữa hai ống nghiệm phản ứng. Hỗn hợp trong mỗi ống được loại chất khí bằng nitơ trong 30 giây nữa trước khi được bịt kín, sau đó khuấy kèm

theo gia nhiệt (bằng cách sử dụng bộ thiết bị khuấy đã được gia nhiệt từ trước ở 70°C) trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến RT và DMF được loại bỏ dưới áp suất giảm. Nước (20ml) và EtOAc (50ml) được thêm vào và huyền phù màu đen tạo thành được lọc. Các lớp của phần nước lọc được tách ra và các chất hữu cơ được giữ lại. Phần nước được chiết bằng EtOAc (20ml), sau đó các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô dưới áp suất giảm để thu được cặn màu đen (1,5g). Chất thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với gradien của 50-90% ete dietyl trong isohexan để thu được bọt không màu (510mg). Hai chất đồng phân không đối quang được tách ra bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất đồng phân rửa giải nhanh (140mg, hiệu suất 33%). MS $[M\text{-}C3\ metoxy]^+ = 598,1$

Bước 2: axit 2-(5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}phenyl) axetic (muối tris(hydroxymetyl)aminometan)

Bước 2 được thực hiện bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự với các điều kiện được mô tả trong Ví dụ điều chế 52 Bước 3 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,78 (1H, s), 7,25 - 7,18 (4H, m), 7,14 (1H, d), 7,06 - 6,97 (3H, m), 4,70 (1H, d), 4,21 (1H, d), 4,00 (1H, d), 3,86 (1H, d), 3,70 (1H, d), 3,59 (6H, s), 3,54 (1H, d), 3,38 - 3,22 (3H, m), 2,74 (3H, s), 1,89 - 1,78 (2H, m), 1,69 (1H, d), 1,48-1,34 (2H, m), 1,05 (1H, d), 0,64 (3H, dd), seven không quan sát được proton có thể trao đổi. MS $[M+H]^+ = 616$

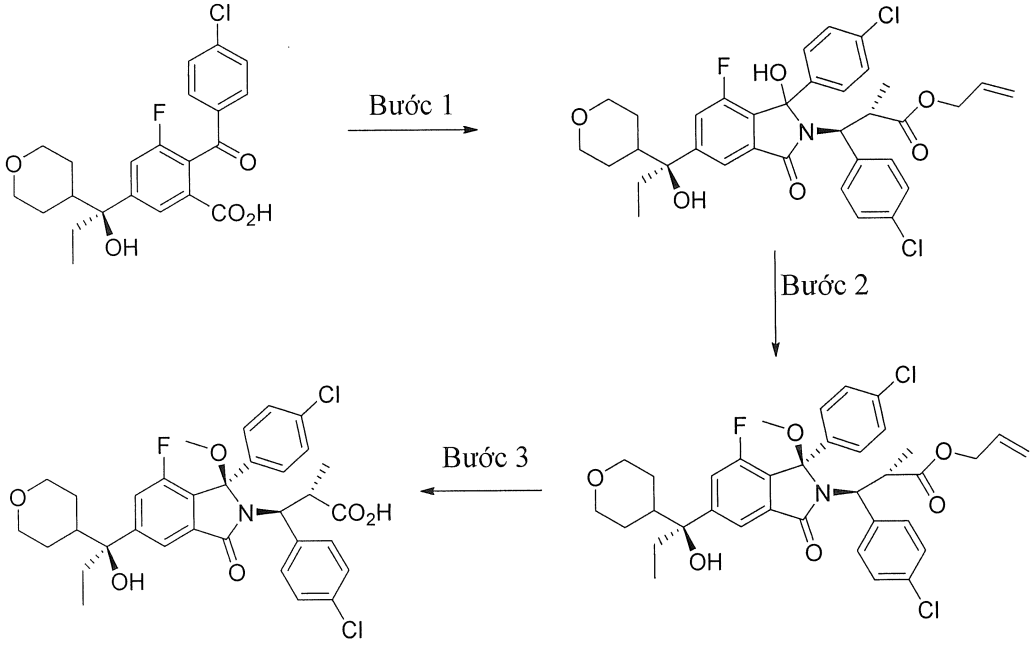
Ví dụ 123: axit 2-(5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1R)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}phenyl)axetic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 122, nhưng từ axit (+)-(R)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propyl)benzoic (được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ

điều chế 52). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,67 (s, 2H), 7,30-7,10 (m, 7H), 4,71 (d, 1H), 4,15 (d, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,37 (t, 1H), 3,25 (t, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,95-1,82 (m), 1,71 (d, 1H), 1,48-1,32 (m, 2H), 1,10-0,98 (m, 1H), 0,91-0,80 (m, 1H), 0,65 (t, 3H). MS $[M - OMe^-]^+ = 584$

Ví dụ 124: axit (2S,3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-2-metylpropanoic



Bước 1: prop-2-en-1-yl (2S,3S)-3-(4-clophenyl)-3-[1-(4-clophenyl)-7-flo-1-hydroxy-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-2-metylpropanoat

Cho thêm HATU (0,91g, 2,4mmol) vào dung dịch chứa axit (S)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propyl)benzoic (ví dụ điều chế 52) (0,686g, 1,6mmol), prop-2-en-1-yl (2S,3S)-3-amino-3-(4-clophenyl)-2-metylpropanoat (ví dụ điều chế 62) (0,54g, 2,12mmol) và diisopropyletylamin (0,83ml, 4,8mmol) trong DMF (15ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ. Nước được thêm vào và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, làm khô và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,75g, 72%). MS: $[M-H]^-$ =654.

Bước 2: prop-2-en-1-yl (2S,3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-2-metylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất etyl (2S,3S)-3-(4-clophenyl)-3-[1-(4-clophenyl)-7-flo-1-hydroxy-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-2-metylpropanoat và metanol theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ điều chế 10, nhưng sử dụng MeOH thay cho 1,1-bis(hydroxymetyl)xyclopropan. Chất đồng phân không đối quang được tách ra bằng phương pháp SFC không đối xứng, hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân rửa giải nhanh. MS: $[M + H]^+ = 670$.

Bước 3: axit (2S,3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-2-metylpropanoic

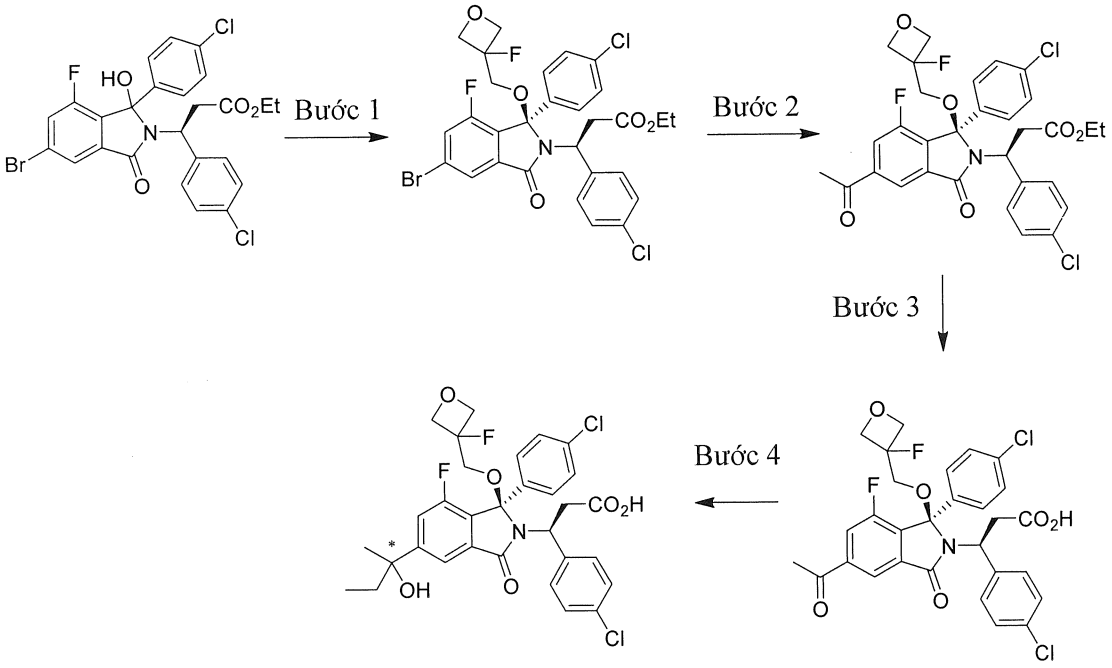
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất prop-2-en-1-yl (2S,3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-2-metylpropanoat theo cách tương tự với cách như được mô tả trong Ví dụ 90, bước 4. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 12,56-12,00 (1H, m), 7,71 (1H, s), 7,42 (1H, d), 7,02 (4H, d), 6,88 (3H, d), 4,91 (1H, s), 4,23 (1H, d), 3,99-3,85 (2H, m), 3,75 (1H, dd), 3,25-3,10 (5H, m), 2,02-1,90 (1H, m), 1,90-1,78 (2H, m), 1,67 (1H, d), 1,43-1,17 (6H, m), 0,95 (1H, d), 0,58 (3H, t). MS:$[M + H]^+ = 630$.

Ví dụ 124a: axit (2S,3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-2-metylpropanoic (muối tris(hydroxymetyl)aminometan)

Hòa tan hợp chất theo Ví dụ 124 trong EtOH và 1 đương lượng mol tris(hydroxymetyl)aminometan được thêm vào. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được chất rắn không màu. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,69 (s, 1H), 7,39 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,01 (broad s, 4H), 6,96 – 6,88 (m, 4H), 4,92 (broad s, 1H), 4,34 – 4,22 (m, 1H), 3,88 (dd, J = 10,9, 4,2 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 11,1, 4,2 Hz, 1H), 3,71 – 3,61 (m, 1H), 3,29 (s, 6H), 3,33 – 3,22 (m, 1H), 3,21 – 3,14 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 1,94 (tt, J = 12,2, 3,6 Hz, 1H), 1,89 – 1,78 (m, 2H), 1,66 (d, J = 12,8 Hz, 1H),

1,41 – 1,24 (m, 2H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 0,57 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS:$[M + H]^+ = 630$.

Ví dụ 125 và 126: axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]-5-(2-hydroxybutan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic (*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bước 1: etyl (S)-3-((R)-5-brom-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((3-flooxetan-3-yl)metoxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)-3-(4-clophenyl)propanoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S)-etyl 3-(5-brom-1-(4-clophenyl)-1-hydroxy-3-oxoisoindolin-2-yl)-3-(4-clophenyl)propanoat (hợp chất theo ví dụ điều chế 36, 7,19g, 12,7mmol) và (3-flooxetan-3-yl)metanol (4,00g, 38mmol) theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ điều chế 10. Chất đồng phân không đối quang được tách ra bằng phương pháp sắc ký cột rửa giải bằng DCM. Hợp chất nêu ở đề mục này thu được ở dưới dạng chất rắn không màu (1,93g). MS: [M - (3-flooxetan-3-yl)metanol]$^+ = 550$.

Bước 2: Bước 2 được thực hiện bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 21 Bước 3, để thu được hợp chất etyl (S)-3-((R)-5-axetyl-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((3-flooxetan-3-yl)metoxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)-3-(4-clophenyl)propanoat (1,29g) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: [M - (3-flooxetan-3-

yl)metanol]$^+$ = 512.

Bước 3: axit (S)-3-((R)-5-axetyl-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((3-flooxetan-3-yl)metoxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)-3-(4-clophenyl)propanoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất etyl (S)-3-((R)-5-axetyl-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((3-flooxetan-3-yl)metoxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)-3-(4-clophenyl)propanoat (1,19g, 1,92mmol) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ điều chế 52, Bước 3. Sản phẩm thô thu được ở dạng chất rắn dính màu cam (1,26g). MS: [M+H]$^+$ = 590.

Bước 4: axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]-5-(2-hydroxybutan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic

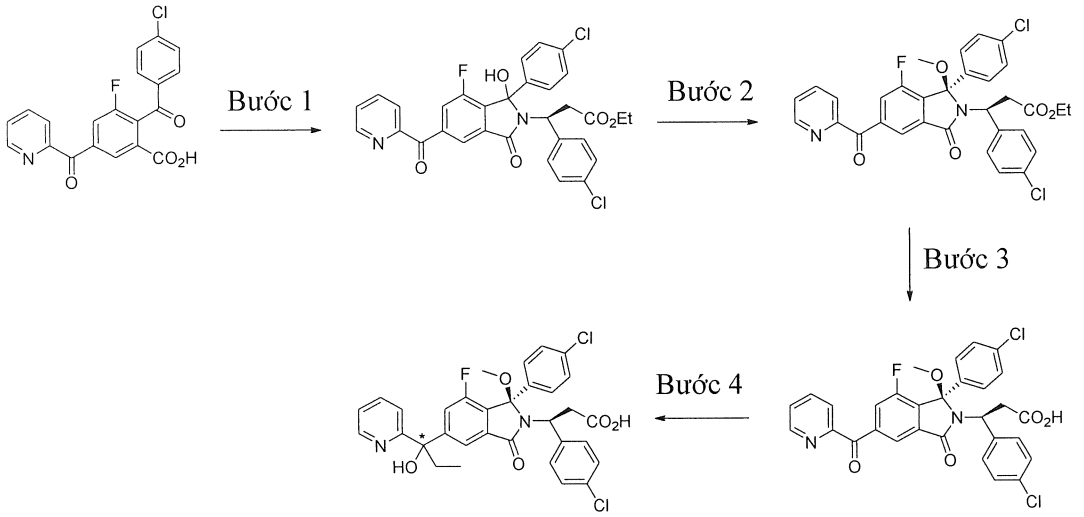
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 41, Bước 3; chỉ khác là sử dụng etylmagie clorua thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)magie clorua.

Hợp chất theo Ví dụ 125: *chất đồng phân rửa giải nhanh: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,73 (1H, d), 7,38 (1H, dd), 7,04 - 6,94 (8H, m), 4,93 - 4,72 (3H, m), 4,68 - 4,59 (2H, m), 3,73 - 3,62 (2H, m), 3,52 - 3,36 (2H, m), 1,89 - 1,80 (2H, m), 1,59 (3H, s), 0,80 (3H, dd); không có mặt OH và COOH. MS: [M+H]$^+$ = 620.

Hợp chất theo Ví dụ 126: * Chất đồng phân rửa giải chậm: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,74 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,02 - 6,95 (8H, m), 4,93 - 4,59 (5H, m), 3,72 - 3,63 (2H, m), 3,52 - 3,37 (2H, m), 1,89 - 1,81 (2H, m), 1,58 (3H, s), 0,82 (3H, dd); không có mặt OH và COOH. MS: [M+H]$^+$ = 620.

Ví dụ 127 và 128: axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(pyridin-2-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bước 1: etyl (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[1-(4-clophenyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxo-5-(pyridin-2-cacbonyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoat

Cho thêm anhydrit axit N-propylphosphonic, trime vòng (50% theo trọng lượng, 1,211ml,1,87mmol) vào dung dịch khuấy chứa axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(pyridin-2-cacbonyl)benzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế 61) (0,48g, 1,25mmol), (S)-etyl 3-amino-3-(4-clophenyl)propanoat hydroclorua (0,47g, 1,87mmol) và diisopropyl etylamin (0,9ml, 5,0mmol) trong DMF (15ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Nước được thêm vào và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký, rửa giải bằng ete xăng – etyl axetat theo tỷ lệ 0-50% để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,36g, 39%). MS: $[M + H]^+$ = 384.

Bước 2: etyl (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-metoxy-3-oxo-5-(pyridin-2-cacbonyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[1-(4-clophenyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxo-5-(pyridin-2-cacbonyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoat và metanol theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ điều chế 10. Chất đồng phân không đối quang được tách ra bằng phương pháp sắc ký cột $[M + H]^+$ = 607.

Bước 3: axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-metoxy-3-oxo-5-(pyridin-2-cacbonyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-

1-(4-clophenyl)-7-flo-1-metoxy-3-oxo-5-(pyridin-2-cacbonyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoat theo cách tương tự với cách như được mô tả trong Ví dụ điều chế 40. $[M + H]^+ = 579$.

Bước 4: axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(pyridin-2-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic

Cho thêm $ZnCl_2$ (1,7ml, 0,5M trong THF, 0,85mmol) vào dung dịch chứa axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-metoxy-3-oxo-5-(pyridin-2-cacbonyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic (0,5g, 0,86mmol) trong THF 10ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, để nguội đến -30°C và EtMgCl (1,29ml, 2M trong THF, 2,58mmol) được thêm vào và khuấy trong 30 phút. Dung dịch NH_4Cl bão hòa được thêm vào, axit hóa đến độ pH=4,5 và chiết bằng etyl axetat. Chất đồng phân không đối quang được tách ra bằng phương pháp SFC không đối xứng.

Hợp chất theo Ví dụ 127: chất đồng phân rửa giải nhanh

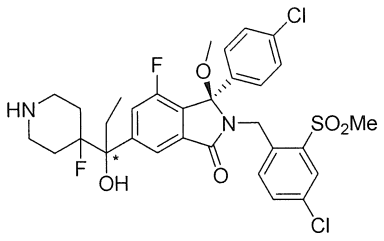
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 12,36 (1H, s), 8,61-8,55 (1H, m), 7,85 (1H, d), 7,82-7,70 (2H, m), 7,63-7,56 (1H, m), 7,30-7,23 (1H, m), 7,17-7,04 (4H, m), 7,04-6,88 (4H, m), 6,08 (1H, s), 4,60 (1H, dd), 3,46 (1H, dd), 3,18 (1H, dd), 3,08-3,00 (3H, m), 2,44-2,34 (1H, m), 2,34-2,24 (1H, m), 0,71 (3H, t). MS: $[M + H]^+ = 609$.

Hợp chất theo Ví dụ 128: chất đồng phân rửa giải chậm

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 12,29 (1H, d), 8,59-8,53 (1H, m), 7,86 (1H, d), 7,83-7,70 (2H, m), 7,59 (1H, dd), 7,28-7,22 (1H, m), 7,17-7,05 (4H, m), 7,05-6,92 (4H, m), 6,07 (1H, s), 4,61 (1H, dd), 3,49-3,41 (1H, m), 3,22-3,09 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,41 (1H, dd), 2,34-2,26 (1H, m), 0,71 (3H, t).

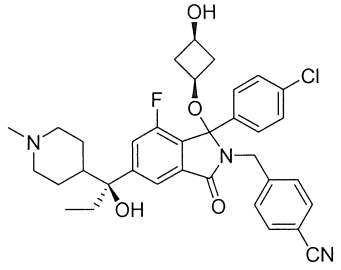
MS: $[M + H]^+ = 609$.

Ví dụ 129: (3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-(4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (hợp chất theo Ví dụ được tách dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)



Từ axit (-)-5-(1-(1-(*tert*-butoxycacbonyl)-4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (hợp chất theo Ví dụ điều chế 57) và (4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)metanamin (hợp chất theo Ví dụ 35, bước 3), hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 87 (bước 1-2). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 7,93 (1H, d), 7,78 (1H, s), 7,49 (1H, d), 7,45 - 7,38 (2H, m), 7,32 (2H, d), 7,24 (2H, d), 4,96 (2H, q), 3,02 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,95 - 2,83 (4H, m), 2,26 - 2,16 (2H, m), 2,09 - 1,95 (2H, m), 1,86 - 1,62 (3H, m), 1,44 - 1,25 (1H, m), 0,71 (3H, dd); MS [M+H]+ = 653.

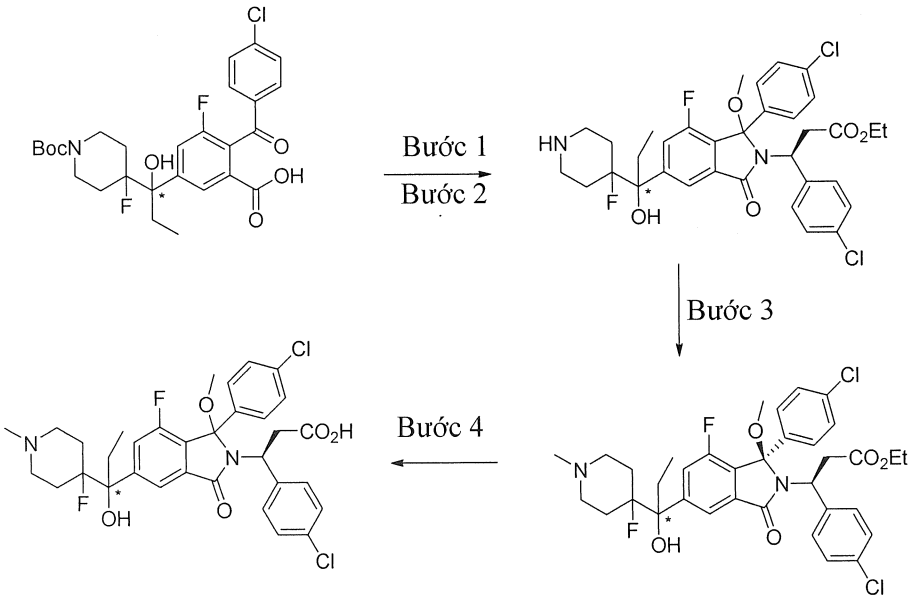
Ví dụ 130: 4-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzonitril



Từ axit (S)-5-(1-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế 60), 4-aminometylbenzonitril và cis-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)xyclobutan-1-ol, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 87 (bước 1-3). Tinh chế bằng phương pháp SFC không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân rửa giải chậm): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,62 (1H, d), 7,50 (2H, d), 7,34 (2H, d), 7,30 (1H, dd), 7,28 - 7,24 (4H, m), 4,62 (1H, d), 4,12 (1H, d), 3,61 - 3,53 (1H, m), 3,08 - 3,00 (1H, m), 2,91 (1H, d), 2,80 (1H, d), 2,22 (3H, s), 1,94 - 7,75 (9H, m), 1,73 - 1,66 (3H, m), 1,43 - 1,20 (3H, m), 0,67 (3H, dd). MS: $[M+H]^+ = 618$.

Ví dụ 131: axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic

(*chất đồng phân đơn được tách và phân lập)



Bước 1 và 2: từ axit (-)-5-(1-(1-(tert-butoxycacbonyl)-4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế 57), bước 1 và 2 được thực hiện bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 105. MS: $[M + H]^+ = 661,1$.

Bước 3: etyl (3S)-3-(4-clophenyl)-3-(1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl)-1-metoxy-3-oxoisoindolin-2-yl)propanoat

Bước 3 được thực hiện bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 81, Bước 5. Chất đồng phân không đối quang mong muốn được tách bằng cách sử dụng phương pháp SFC không đối xứng dưới dạng chất đồng phân rửa giải nhanh nhất. MS: $[M + H]^+ = 675,1$.

Bước 4: axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic

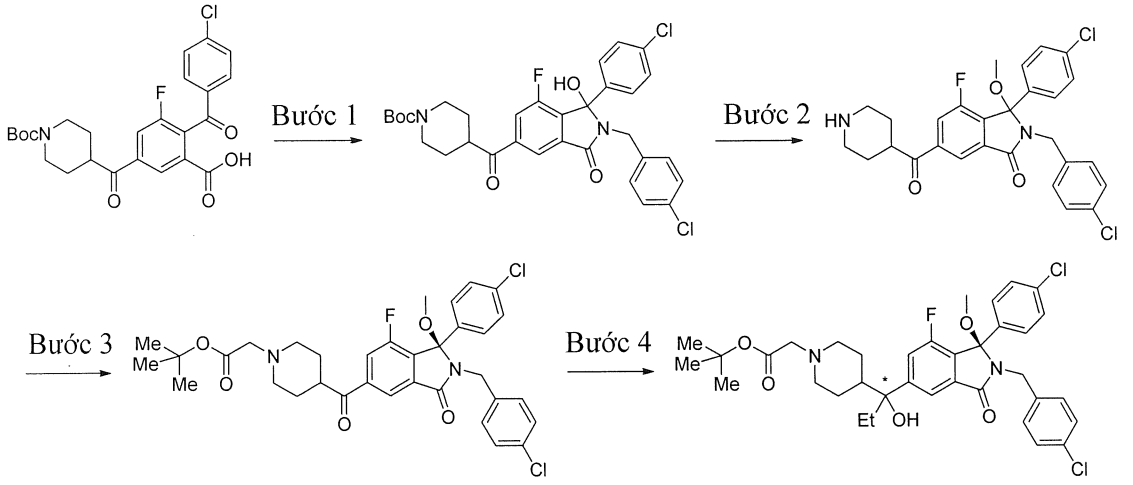
Bước 4 được thực hiện bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ điều chế 52, Bước 3 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất được kết tủa và thu hồi bằng cách lọc trong khi xử lý. ^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO) 7,70 (1H, s), 7,42 (1H, d), 7,16 (2H, d), 7,09 (3H, d), 7,05 (1H, s), 6,98 (2H, d), 5,53 (1H, s), 4,63 (1H, dd), 3,48 (1H, dd), 3,18 (1H, dd), 3,08 (3H, s), 2,70 - 2,67 (1H, m), 2,13 (3H, s), 2,05 - 1,99 (1H, m), 1,95 - 1,80 (5H, m), 1,78 - 1,69 (1H, m), 1,11 - 1,05 (1H, m), 0,55 (3H, t), OH và COOH not observed. MS: $[M+H]^+$ = 647,3.

Ví dụ 132: *tert*-butyl 2-{4-[(1S)-1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1-hydroxypropyl]piperidin-1-yl}axetat

Ví dụ 133: tert-butyl 2-{4-[(1R)-1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1-hydroxypropyl]piperidin-1-yl}axetat

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Các bước 1-2. từ axit 5-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-cacbonyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (hợp chất theo Ví dụ 80 và 81, bước 2), các bước 1-2 được thực hiện bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 73, bước 3 và 4 tương ứng, chỉ khác là T_3P được sử dụng thay cho HATU trong bước 1 và MeOH thay cho 1-(hydroxymetyl)xyclopropan-1-carboxamit trong Bước 2 để thu được hợp chất 3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-4-flo-3-metoxy-6-(piperidin-4-cacbonyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on. MS $[M+H]^+$ = 527

Bước 3: *tert*-butyl 2-{4-[1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-cacbonyl]piperidin-1-yl}axetat

Cho thêm *tert*-butyl bromaxetat (0,53ml, 3,57mmol) vào bình phản ứng chứa

3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-4-flo-3-metoxy-6-(piperidin-4-cacbonyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (1,729g, 3,28mmol), K_2CO_3 (1,80g, 13,0mmol) và DMF (30ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút khi đó phương pháp phân tích LCMS cho thấy các chất ban đầu đã được sử dụng hoàn toàn. Sau đó, dung môi được loại bỏ và phần cặn được hòa tan trong EtOAc (10ml) và $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp nước được chiết tiếp bằng EtOAc (3 x 50ml). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô thành cặn dầu. Sau đó, chất này được tinh chế bằng SiO_2 (ete dầu mỏ:EtOAc) để thu được 1,505g (72%) sản phẩm raxemic. Sau đó, chất raxemic này được tách bằng phương pháp điều chế không đối xứng để thu được chất đồng phân đối ảnh dưới dạng chất rắn màu trắng.

Chất đồng phân đối ảnh rửa giải nhanh: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,22 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,28 (5H, d), 7,26-7,18 (4H, m), 4,66 (1H, d), 4,07 (1H, d), 3,31-3,20 (1H, m), 3,19 (2H, s), 3,04 (2H, d), 2,77 (3H, s), 2,50-2,34 (2H, m), 1,99-1,84 (4H, m), 1,49 (9H, s). MS $[M+NH_4]^+$= 641.

Chất đồng phân đối ảnh rửa giải chậm: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,22 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,28 (5H, s), 7,26-7,17 (4H, m), 4,66 (1H, d), 4,07 (1H, d), 3,31-3,21 (1H, m), 3,19 (2H, s), 3,04 (2H, d), 2,77 (3H, s), 2,50-2,34 (2H, m), 2,00-1,84 (4H, m), 1,50 (9H, s). MS $[M+NH_4]^+$ = 641.

Bước 4: sử dụng chất đồng phân rửa giải chậm thu được từ Bước 3, Bước 4 được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ điều chế 52, Bước 1. Tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

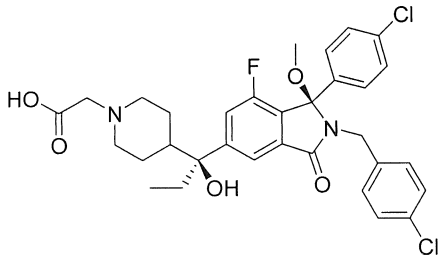
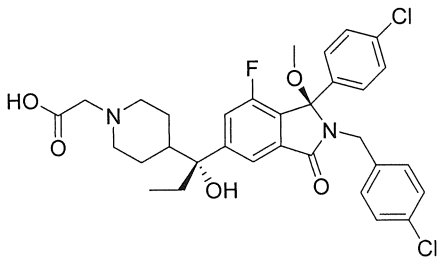
Hợp chất theo Ví dụ 132– chất đồng phân không đối quang rửa giải nhanh: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,64 (1H, s), 7,32-7,15 (9H, m), 4,61 (1H, d), 4,05 (1H, d), 3,05 (2H, s), 3,01 (1H, d), 2,89 (1H, d), 2,72 (3H, s), 2,16-1,96 (2H, m), 1,91 (2H, q), 1,82 (1H, d), 1,74 (1H, s), 1,71-1,54 (2H, m), 1,44 (10H, s), 1,41-1,31 (1H, m), 0,68 (3H, t). MS $[M+H]^+$ = 671.

Hợp chất theo Ví dụ 133– chất đồng phân không đối quang rửa giải chậm: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,68 (1H, s), 7,33-7,17 (9H, m), 4,64 (1H, d), 4,06 (1H, d), 3,07 (2H, s), 3,04 (1H, d), 2,90 (1H, d), 2,75 (3H, s), 2,19-2,02 (2H, m), 2,02-1,89 (2H, m), 1,89-1,77 (2H, m), 1,77-1,59 (2H, m), 1,59-1,45 (9H, m), 1,45-1,36 (2H, m),

0,70 (3H, t). MS $[M+H]^+ = 671$.

Ví dụ 134: axit 2-{4-[(1S)-1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1-hydroxypropyl]piperidin-1-yl}axetic

Ví dụ 135: axit 2-{4-[(1R)-1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1-hydroxypropyl]piperidin-1-yl} axetic (*được điều chế và phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn)

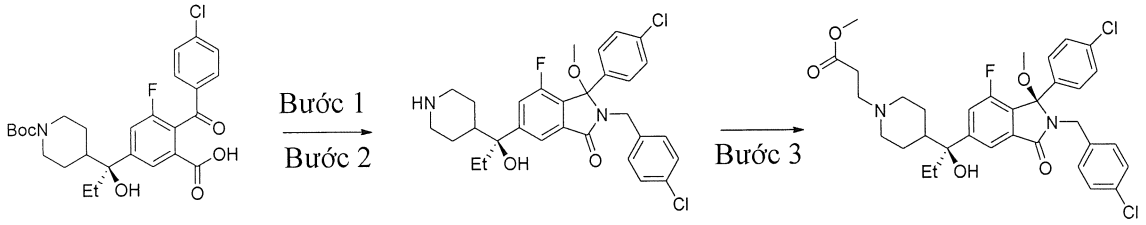



Hợp chất theo Ví dụ 134 và 135 được điều chế từ Hợp chất theo Ví dụ 132 và 133 tương ứng bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 121, Bước 2.

Hợp chất theo Ví dụ 134: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,68 (1H, s), 7,43-7,32 (3H, m), 7,32-7,21 (4H, m), 7,17 (2H, d), 4,93 (1H, s), 4,45 (1H, d), 4,14 (1H, d), 3,12 (1H, d), 3,00 (1H, d), 2,92 (2H, s), 2,73 (3H, s), 2,33-2,14 (3H, m), 1,86 (2H, q), 1,82-1,67 (2H, m), 1,42-1,23 (2H, m), 1,16 (1H, d), 0,58 (3H, t). MS $[M+H]^+ = 615$.

Hợp chất theo Ví dụ 135 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,69 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,34 (2H, d), 7,31-7,21 (4H, m), 7,18 (2H, d), 5,15-4,87 (1H, m), 4,46 (1H, d), 4,13 (1H, d), 3,19 (1H, d), 3,03 (3H, s), 2,73 (3H, s), 2,45-2,26 (3H, m), 1,95-1,69 (4H, m), 1,47-1,31 (2H, m), 1,16 (1H, d), 0,59 (3H, t). MS $[M-H^+]^- = 613$.

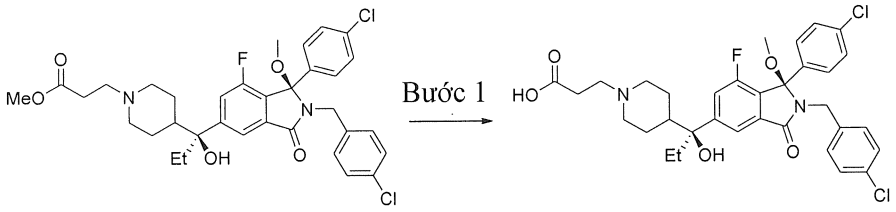
Ví dụ 136: metyl 3-{4-[(1S)-1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1-hydroxypropyl]piperidin-1-yl}propanoat



Từ axit (S)-5-(1-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl)-2-

(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế 60) và 4-clobenzylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp đã được mô tả trong Ví dụ 87 (bước 1-3), chỉ khác là metyl metacrylat/DBU được sử dụng thay cho $NaBH_3CN$ trong bước 3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,63 (1H, d), 7,31-7,15 (9H, m), 4,61 (1H, d), 4,05 (1H, d), 3,66 (3H, s), 2,96 (1H, d), 2,84 (1H, d), 2,72 (3H, s), 2,69-2,56 (2H, m), 2,47 (2H, t), 2,07-1,79 (5H, m), 1,79-1,55 (3H, m), 1,40-1,28 (2H, m), 0,67 (3H, t). MS $[M+H]^+ = 643$.

Ví dụ 137: axit 3-{4-[(1S)-1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1-hydroxypropyl]piperidin-1-yl}propanoic



Từ hợp chất theo Ví dụ 136, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ điều chế 52 (Bước 3). ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 7,69 (1H, s), 7,40 (1H, d), 7,35 (2H, d), 7,31-7,21 (3H, m), 7,18 (2H, d), 4,89 (1H, s), 4,46 (1H, d), 4,13 (1H, d), 3,01 (1H, d), 2,87 (1H, d), 2,74 (3H, s), 2,58-2,52 (3H, m), 2,36-2,25 (2H, m), 2,06-1,73 (5H, m), 1,71 (1H, d), 1,35-1,18 (2H, m), 1,09 (1H, d), 0,57 (3H, t). MS $[M-H]^- = 627$.

Thử nghiệm sinh học

Sự tương tác MDM2-p53 bằng cách sử dụng thử nghiệm gắn kết trên đĩa có 96 lỗ (ELISA)

Thử nghiệm ELISA được thực hiện trong các đĩa được phủ streptavidin, các đĩa này được ủ sơ bộ với 200µl peptit IP3 được biotinyl hóa 1µgml^{-1} trong mỗi lỗ. Các đĩa này được sử dụng ngay để gắn kết MDM2 sau khi rửa đĩa bằng PBS.

Các hợp chất và dung dịch đối chứng trong DMSO được chia thành các phần phân ước vào các đĩa có 96 lỗ đã được ủ sơ bộ với nồng độ cuối của DMSO 2,5-5% (theo thể tích) ở nhiệt độ trong phòng (ví dụ, 20°C) trong 20 phút với 190µl phần phân ước của nồng độ được tối ưu hóa của MDM2 đã dịch mã *in vitro*, trước khi chuyển

hỗn hợp MDM2-hợp chất vào đĩa b-IP3, và ủ ở nhiệt độ 4°C trong 90 phút. Sau khi rửa ba lần bằng PBS để loại bỏ MDM2 không gắn kết, mỗi lỗ được ủ ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ với TBS-Tween (Tris 50mM, độ pH =7,5; NaCl 150mM; chất tẩy rửa không ion Tween 20 0,05%), dung dịch đệm chứa kháng thể đơn dòng sơ cấp của chuột kháng MDM2 (Ab-5, Calbiochem, được sử dụng với tỷ lệ pha loãng 1/10000 hoặc 1/200 tùy theo dung dịch gốc kháng thể được sử dụng), sau đó được rửa ba lần bằng TBS-Tween trước khi ủ trong 45 phút ở nhiệt độ 20°C với dung dịch đệm TBS-Tween của kháng thể thứ cấp liên hợp với peroxidaza của cây củ cải cay (horseradish peroxidase: HRP) của dê kháng chuột (được sử dụng với tỷ lệ 1/20000 hoặc 1/2000 tùy theo dung dịch gốc kháng thể). Kháng thể thứ cấp không gắn kết được loại bỏ bằng cách rửa ba lần bằng TBS-Tween. Hoạt tính của HRP đã gắn kết được xác định theo sự phát quang hóa học gia tăng (ECL™, Amersham Biosciences) bằng cách sử dụng sự oxy hóa cơ chất diaxylhydrazit, luminol, để tạo ra tín hiệu ánh sáng có thể định lượng. Tỷ lệ % ức chế MDM2 sự ức chế ở nồng độ cho trước được tính theo công thức [1 - (RLU phát hiện được trong mẫu được xử lý bằng hợp chất – RLU đối chứng DMSO âm tính) ÷ (RLU của các đối chứng DMSO dương tính và âm tính)] x 100 hoặc theo công thức (RLU phát hiện được trong mẫu được xử lý bằng hợp chất ÷ RLU của các mẫu đối chứng DMSO) x 100. Giá trị IC_{50} được tính bằng cách sử dụng đồ thị của tỷ lệ % ức chế MDM2 với nồng độ và là giá trị trung bình của hai hoặc ba thử nghiệm độc lập.

Phân tích thấm Western

Các tế bào SJSA được xử lý trong 6 giờ bằng các hợp chất với nồng độ 5, 10 và 20µM trong DMSO 0,5%. Các tế bào này cùng với chính các đối chứng DMSO 0,5% được rửa bằng nước muối đệm phosphat (phosphate buffered saline: PBS) được làm lạnh bằng nước đá và các chất chiết protein được tạo ra bằng cách làm tan các tế bào trong dung dịch đệm SDS (Tris 62,5mM, độ pH = 6,8; natri dodexyl sulphat (sodium dodecyl sulphate: SDS) 2%; glyxerol 10%) kèm theo siêu âm trong 2x5 giây (Soniprep 150ME) để phá vỡ ADN có trọng lượng phân tử cao và làm giảm độ nhớt của mẫu. Nồng độ protein của các mẫu được đánh giá bằng cách sử dụng hệ thử nghiệm Pierce BCA (Pierce, Rockford, IL) và 50µg phần phân ước của protein được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp điện di trên gel polyacrylamit có SDS

chuẩn (SDS-polyacrylamide gel electrophoresis: SDS-PAGE) và phương pháp thấm miễn dịch Western. β-mercaptoetanol (5%) và xanh bromphenol (0,05%) được thêm vào các mẫu và sau đó các mẫu này được đun sôi trong 5 phút, tiếp đó ly tâm nhanh, trước khi tải lên gel SDS-polyacrylamit (Invitrogen) đổ sẵn được đệm Tris-Glyxin gradien 4-20%. Chất chuẩn trọng lượng phân tử (SeeBlue™, Invitrogen) được đưa vào mỗi gel và tiến hành điện di trong thùng Novex XL (Invitrogen) ở điện áp 180 vôn trong 90 phút. Các protein tách ra được vận chuyển điện di qua đêm từ gel này lên màng nitroxenluloza Hybond C (Amersham) bằng cách sử dụng thùng điện di BioRad và dung dịch đệm chuyển Tris 25mM, glyxin 190mM và metanol 20% ở điện áp 30 vôn hoặc hai giờ ở điện áp 70 vôn. Các kháng thể sơ cấp được dùng để phát hiện miễn dịch của các protein đã được chuyển là kháng thể đơn dòng của chuột NCL-p53DO-7 (Novocastra) với tỷ lệ 1:1000; MDM2(Ab-1, dòng IF2) (Oncogene) với tỷ lệ 1:500; WAF1 (Ab-1, dòng 4D10) (Oncogene) với tỷ lệ 1:100; Actin (AC40) (Sigma) với tỷ lệ 1:1000. Kháng thể thứ cấp được sử dụng là kháng thể của dê kháng chuột, đã được tinh chế ái lực, liên hợp với peroxidaza, (Dako) với tỷ lệ 1:1000. Việc phát hiện protein và quan sát bằng mắt thường được thực hiện bằng cách phát hiện ánh sáng theo sự phát quang hóa học gia tăng (ECL™, Amersham) khi tiếp xúc với màng tự chụp phóng xạ nhạy với phẩm xanh (Super RX, Fuji).

Quy trình A: thử nghiệm SJSA-1 và SN40R2

Các dòng tế bào được khuếch đại bằng MDM2 là cặp đôi đẳng gen của kiểu dại p53 và sacom xương đột biến (SJSA-1 và SN40R2, tương ứng). Tất cả các môi trường nuôi cấy tế bào được phát triển trong môi trường RPMI 1640 (Gibco, Paisley, Vương Quốc Anh) được bổ sung 10% huyết thanh bào thai bò và được xét nghiệm thường xuyên và được khẳng định là âm tính đối với sự nhiễm vi khuẩn *Mycoplasma*. Sự phát triển của các tế bào và mức độ ức chế sự phát triển của nó được xác định bằng cách sử dụng phương pháp sulphorhodamin B (sulphorhodamin B: SRB) như đã trình bày trên đây. 100µl của các tế bào SJSA-1 và SN40R2 với mật độ tương ứng là $3x10^4$/ml và $2x10^4$/ml, được cấy vào các đĩa nuôi cấy có 96 lỗ và được ủ ở nhiệt độ 37°C trong tủ ấp được làm ẩm chứa 5% CO_2 trong 24 giờ, sau đó môi trường này được thay thế bằng 100µl môi trường thử nghiệm chứa khoảng nồng độ chất đối kháng MDM2-p53 và được ủ trong 72 giờ nữa để cho tế bào phát triển trước khi cho thêm 25µl axit

tricloaxetic (TCA) 50% để cố định các tế bào này trong 1 giờ ở nhiệt độ 4°C. TCA được rửa sạch bằng nước cất và 100µl thuốc nhuộm SRB (0,4% thể tích/trọng lượng trong axit axetic 1%) (Sigma-Aldrich, Poole, Dorset) được thêm vào mỗi lỗ của đĩa. Sau khi ủ với thuốc nhuộm SRB ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, các đĩa được rửa bằng axit axetic 1% và để khô. Protein đã nhuộm SRB, là kết quả số lượng tế bào trong một lỗ, được tái tạo hỗn dịch sau đó trong 100µl Tris 10mM-HCl (độ pH = 10,5) và hệ số hấp thụ ở bước sóng λ = 570nm được xác định trong mỗi lỗ bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa FluoStar Omega. Giá trị GI_{50} được tính bằng phương pháp phân tích dữ liệu hồi quy phi tuyến tính bằng cách sử dụng chương trình phần mềm thống kê Prism v4.0.

Quy trình B: thử nghiệm SJSA-1 và SN40R2

Thử nghiệm khả năng sống của tế bào phát quang CellTiter-Glo® là phương pháp đồng nhất để xác định số lượng tế bào còn sống trong môi trường trên cơ sở định lượng ATP có mặt, chất này truyền tín hiệu về sự có mặt của tế bào có hoạt tính chuyển hóa. Cả SJSA-1 và SN40R2 đều sinh trưởng trong môi trường RPMI 1640 (Life Technologies #61870) được bổ sung thêm FBS 10% (PAA #A15-204) và 10 U/ml penixilin/streptomyxin. 2000 tế bào trong 75µl được cấy vào mỗi lỗ của đĩa có 96 lỗ và để yên ở nhiệt độ 37°C trong tủ ấp được làm ẩm chứa 5% CO_2 trong 24 giờ. Sau đó, khoảng nồng độ chất đối kháng MDM2-p53 trong DMSO được thêm vào các tế bào để nồng độ DMSO cuối bằng 0,3%, và được ủ trong 72 giờ nữa để tế bào phát triển. 100µl chất phản ứng CTG (Promega #G7573) được thêm vào tất cả các lỗ và sự phát quang được xác định trên thiết bị Topcount. Giá trị EC_{50} được xác định từ việc điều chỉnh đường cong Sigmoid 4 thông số bằng cách sử dụng XLfit kết hợp với phần mềm Activity Base (IDBS; Guildford, Surrey, Vương Quốc Anh).

Hoạt tính chống tăng sinh

Việc ức chế sự phát triển tế bào được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm Alamar Blue (Nociari, M. M, Shalev, A., Benias, P., Russo, C. *Journal of Immunological Methods* 1998, 213, 157-167). Phương pháp này dựa trên khả năng của tế bào sống để khử resazurin thành sản phẩm phát quang của nó. Đối với mỗi thử nghiệm tăng sinh, các tế bào được cấy lên đĩa có 96 lỗ và để yên trong 16 giờ trước

khi cho thêm hợp chất ức chế (trong DMSO 0,1% theo thể tích) trong 72 giờ nữa. Khi kết thúc giai đoạn ủ, Phẩm xanh Alamar 10% (theo thể tích) được thêm vào và được ủ trong 6 giờ nữa trước khi xác định sản phẩm phát quang ở 535nM ex/590nM em. Hoạt tính chống tăng sinh của các hợp chất theo sáng chế có thể được xác định bằng cách xác định khả năng ức chế của hợp chất đối với sự phát triển của các dòng tế bào ung thư, ví dụ như có sẵn từ DSMZ, ECACC hoặc ATCC.

Kết quả

Bảng 1 – số liệu sinh học thu được từ các thử nghiệm như được mô tả ở đây

Ví dụ theo sáng chế	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (Quy trình A)	IC50 SJSA1 (μM) (Quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (Quy trình A)	IC50 SN40R2 (μM) (Quy trình B)
1	0,012	0,49	0,55	18	10% với 10
2	0,0046	0,33	0,46	17	22% với 10
3	0,093				
4	0,043				
5	0,14				
6	0,12				
7	0,0066				
8	0,0047	0,33		18	
9	0,011				
10	0,0037	0,14		7,5	
11	0,033				
12	0,0058	0,51	0,69	5,9	
13	0,12	4,6		5,9	
14	0,0050	0,83	0,49	10% với 30	9% với 10
15	0,019				
16	0,14	2,1		13	
17	0,063	0,95		8,1	
18	0,045	0,80		18	
19	0,022	0,62	2,0	13	13
20	0,011	0,33		11	

Ví dụ theo sáng chế	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (Quy trình A)	IC50 SJSA1 (μM) (Quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (Quy trình A)	IC50 SN40R2 (μM) (Quy trình B)
21	0,0078	0,23	0,39	15	51% với 10
22	0,0052	0,21		18	
24	0,0075	0,37	0,63	21	19% với 10
25	0,0072	0,71	1,1	25	14% với 10
26	0,032	1,7		17	
27	0,065	2,1		29% với 30	
28	0,026	0,93		26% với 30	
29	0,11	1,4		17	
30	0,086	2,4		27	
31	0,038	1,2		18	
32		0,87		15	
33	0,0019	9,1		7% với 30	
34	0,0046	0,093		9,9	
35	0,0018	0,16	0,69	23	13
36	0,0019	0,078		17	
37	0,041	1,2		13	
38	0,026	0,67		17	
39	0,068	2,0		18	
40	0,063	1,5		17	
41	0,0016	0,14		13	
42	34%@0,00030	0,011	0,03	12	10
43	47%@0,0010	0,57		12	
44	0,0058	0,83		6,8	
45	0,23				
46	10,78				
47	0,43				
48	0,0073	0,46	0,97	17	24% với 10
49	0,082	1,6		18	

Ví dụ theo sáng chế	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (Quy trình A)	IC50 SJSA1 (μM) (Quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (Quy trình A)	IC50 SN40R2 (μM) (Quy trình B)
50	0,00080	0,079	0,032	17	22% với 10
51	0,13				
52	0,15	1,8			
53	0,12	1,9			
54	0,15				
55		1,7		11	
56	0,12				
57	0,061	1,4		16	
58	0,018	0,59		15	
59	0,0041	0,25		19	
60	0,014				
61	0,016	0,69		44% với 30	
62	0,0023	0,055		55% với 30	
63	71%@0,0010		0,096		19% với 10
64	0,0021				
65	0,0018		0,26		
66	0,0030				
67	60%@0,0010		0,53		9,4
68	0,0070		1,8		13
69	0,00070	0,081	0,16	15	6,6
70	0,0057		0,68		4,9
71	0,0020	0,66	0,7	44	3% với 10
72	0,0015	0,14	0,17	16	45% với 10
73	0,012		3,6		39% với 30
74	0,00050	0,28	1,0	28	13
75	73%@0,0010	0,12	0,35	22	12
76	0,0095		1,0		13
77	61%@0,00030		0,46		3,7
78	0,0046	0,41	1,4	5,9	4,2

Ví dụ theo sáng chế	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (Quy trình A)	IC50 SJSA1 (μM) (Quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (Quy trình A)	IC50 SN40R2 (μM) (Quy trình B)
79	0,0022		8,1		10% với 30
80	73%@0,0010		0,83		13
81	0,0026				
82	0,0025	0,21		51% với 30	
83	0,0010		0,53		11
84	39%@0,00030	0,065		18	
85	0,00049		0,049		13
86	56%@0,10				
87	82%@0,0030		37% với 10		1% với 10
88	0,00079	0,15	0,23	39	11% với 10
89	0,012		3,6		3% với 10
90	39%@0,030		97% với 10		6% với 10
91	78%@0,0010	0,080	0,059	26	13% với 10
92	76%@0,0010	0,080	0,084	36	12% với 10
93	49%@0,030		3,3		12% với 10
94	64%@0,10				
95	87%@0,0010	0,036	0,022	16	21% với 10
96	0,00064	0,071	0,075	19	17% với 10
97	45%@0,10				
98	0,0008	0,081	0,13	33	11% với 10
99	0,012		3,2		4% với 10
100	0,0063		1,7		7% với 10
101	55%@0,00030	0,026	0,026	18	11% với 3
102	0,017		1,4		26% với 10
103	55%@0,030		0,8		18% với 10
104	70%@0,10		42% với 10		5% với 10
105	92%@0,0010	0,022	0,05	33	20% với 10
106	57%@0,030		3,2		8% với 10
107	78%@0,0010	0,021	0,038	24	18% với 10

Ví dụ theo sáng chế	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (Quy trình A)	IC50 SJSA1 (μM) (Quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (Quy trình A)	IC50 SN40R2 (μM) (Quy trình B)
108	0,0061		27% với 10		29% với 10
109	92%@0,0010	0,012	0,02	26	75% với 10
110	76%@0,0010	0,026	0,013	17	30% với 10
111	61%@0,0010	0,024	0,037	9	51% với 10
113	57%@0,0010		0,02		10% với 10
114	81%@0,0010	0,029	0,063	20	15% với 10
115	73%@0,0010		0,22		2% với 10
116	88%@0,0010	0,08	0,14	44	12% với 10
117	45% at 0,03		30% với 10		19% với 10
118	87%@0,0010		0,36		8% với 10
119	54%@0,0010	0,06	0,2	39	7% với 10
120	76%@0,0010	0,063	0,095	40% với 50	4% với 10
121	93%@0,0010	0,015	0,015	26	18% với 10
122	88%@0,0010		0,024		20% với 10
123	42%@0,030		107% với 10		16% với 10
124	80%@0,0010	0,023	0,027	23	55% với 10
125	18%@0,10				
126	0,0019	0,6	0,61	30	7% với 10
127	0,0045		1,4		14% với 10
128	39%@0,10				
129	90%@0,0010	0,047	0,048	6	112% với 10
130	98%@0,0010		0,23		87% với 10
131	89%@0,0010	0,044	0,093	22	-3% với 10
132	43%@0,030		0,75		34% với 10
133	6%@0,10		37% với 10		89% với 10
134	0,0011		0,78		2% với 10
135	40%@0,10		20% với 10		7% với 10
136	0,0013		0,056		86% với 10

Ví dụ theo sáng chế	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (Quy trình A)	IC50 SJSA1 (μM) (Quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (Quy trình A)	IC50 SN40R2 (μM) (Quy trình B)
137	0,00057		0,15		12% với 10

Khi thu được nhiều hơn một điểm số liệu, bảng trên đây thể hiện giá trị trung bình (ví dụ, số trung bình nhân hoặc số trung bình cộng) của các điểm số liệu này.

Tất nhiên là cần hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn bởi phần mô tả chi tiết của các phương án nêu trên, các phương án này chỉ được mô tả làm ví dụ.

Quy trình kết hợp đối với sự tăng sinh tế bào

Hiệu quả của hợp chất có công thức (I) (Hợp chất 1) kết hợp với chất trị bệnh ung thư (Hợp chất II) có thể được đánh giá bằng cách sử dụng kỹ thuật sau. Tế bào từ các dòng tế bào của người (ví dụ, SJSA-1) được cấy lên đĩa nuôi cấy mô có 96 lỗ với nồng độ $2,5x10^3$, $6,0 x10^3$, hoặc $4,0 x10^3$ tế bào/lỗ tương ứng. Các tế bào được để yên trong thời gian 24-48 giờ trước khi cho thêm (các) hợp chất hoặc chất đối chứng dẫn thuốc (DMSO 0,35-0,5%) như sau:

Các hợp chất được được cho thêm đồng thời trong khoảng thời gian từ 72 đến 96 giờ. Sau khi ủ hợp chất trong tổng thời gian từ 72 đến 96 giờ, các tế bào được cố định với axit tricloaxetic 10% (trọng lượng/thể tích) được làm lạnh bằng nước đá trong 1 giờ và sau đó được rửa bốn lần bằng nước cất (dH_2O) bằng cách sử dụng máy rửa bát (Labsystems Wellwash Ascent) và được làm khô trong không khí. Sau đó, các tế bào được nhuộm bằng Sulforhodamin B 0,4% (trọng lượng/thể tích) (Sigma) trong axit axetic 1% trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó rửa bốn lần bằng axit axetic 1% (theo thể tích) và được làm khô trong không khí trước khi cho thêm 10mM dung dịch dệm Tris để hòa tan thuốc nhuộm. Sản phẩm so màu được định lượng bằng cách đọc ở bước sóng Abs490nm hoặc Abs570nm trên thiết bị đọc đĩa Wallac Victor^2 (1420 multilabel counter, Perkin Elmer Life Sciences). Giá trị IC_{50} của Hợp chất II với sự có mặt của Hợp chất I với liều thay đổi được xác định. Tác dụng hiệp đồng được xác định khi giá trị IC_{50} giảm đi với sự có mặt của Hợp chất I với liều thấp hơn liều hữu hiệu. Tác dụng cộng tính được xác định khi sự đáp ứng với Hợp chất II và Hợp chất I cùng nhau tạo ra hiệu quả tương đương với tổng hiệu quả của hai hợp chất riêng

rẽ. Hiệu quả đối kháng được xác định khi hiệu quả gây ra IC_{50} tăng lên, nghĩa là hiệu quả đáp ứng với hai hợp chất là nhỏ hơn tổng hiệu quả của hai hợp chất riêng biệt.

Ví dụ về các dạng bào chế của dược phẩm

(i) Dạng viên nén

Chế phẩm dạng viên nén chứa hợp chất có công thức (I) được bào chế bằng cách trộn lẫn lượng thích hợp của hợp chất này (ví dụ, 50-250mg) với chất pha loãng, chất gây rã, chất ép và/hoặc chất gây trượt thích hợp. Một viên nén có thể chứa 50mg hợp chất này cùng với 197mg lactoza (BP) làm chất pha loãng, và 3mg magie stearat làm chất làm trơn và ép để tạo thành viên nén theo cách đã biết. Viên nén đã ép có thể được bao phim tùy ý.

(ii) Dạng viên nang

Dạng viên nang được bào chế bằng cách trộn lẫn 100-250mg hợp chất có công thức (I) với lượng tương đương của lactoza và nạp hỗn hợp tạo thành vào nang gelatin cứng chuẩn. Chất gây rã và/hoặc chất gây trượt thích hợp có thể được đưa vào thích hợp, nếu cần.

(iii) Dạng có thể tiêm được I

Chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa để sử dụng bằng cách tiêm có thể được bào chế bằng cách hòa tan hợp chất có công thức (I) (ví dụ, ở dạng muối) trong nước chứa propylen glycol 10% để thu được nồng độ của hợp chất có hoạt tính bằng 1,5% trọng lượng. Sau đó, dung dịch này được tạo đẳng trương, khử khuẩn bằng cách lọc hoặc bằng cách khử khuẩn cuối, nạp vào ampun hoặc lọ nhỏ hoặc bơm tiêm được nạp sẵn, và bịt kín.

(iv) Dạng có thể tiêm được II

Chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa bằng cách tiêm được bào chế bằng cách hòa tan hợp chất có công thức (I) trong nước (ví dụ, ở dạng muối) (2mg/ml) và manitol (50mg/ml), lọc vô khuẩn dung dịch hoặc bằng cách khử khuẩn cuối, và nạp vào lọ nhỏ 1ml có thể bịt kín hoặc các ampun hoặc bơm tiêm được nạp sẵn.

(v) Dạng có thể tiêm được III

Dạng bào chế để giải phóng qua đường trong tĩnh mạch (i.v.) bằng cách tiêm hoặc truyền có thể được bào chế bằng cách hòa tan hợp chất có công thức (I) (ví dụ, ở

dạng muối) trong nước với nồng độ 20mg/ml và sau đó điều chỉnh độ đẳng trương. Sau đó, lọ nhỏ này được bịt kín và khử khuẩn bằng cách hấp bằng nồi hấp hoặc nạp vào ampun hoặc lọ nhỏ hoặc bơm tiêm được nạp sẵn, khử khuẩn bằng cách lọc và bịt kín.

(vi) Dạng có thể tiêm được IV

Dạng bào chế để giải phóng qua đường trong tĩnh mạch (i.v.) bằng cách tiêm hoặc truyền có thể được bào chế bằng cách hòa tan hợp chất có công thức (I) (ví dụ, ở dạng muối) trong nước chứa dung dịch đệm (ví dụ, axetat 0,2M, độ pH = 4,6) với nồng độ 20mg/ml. Sau đó, lọ nhỏ, ống thuốc tiêm hoặc bơm tiêm được nạp sẵn được bịt kín và khử khuẩn bằng cách hấp bằng nồi hấp hoặc được khử khuẩn bằng cách lọc và bịt kín.

(vii) Dạng tiêm dưới da hoặc trong cơ

Chế phẩm để sử dụng dưới da hoặc trong cơ được bào chế bằng cách trộn hợp chất có công thức (I) với dầu ngô loại dùng trong dược phẩm để thu được nồng độ nằm trong khoảng từ 5 đến 50mg/ml. Chế phẩm này được khử khuẩn và nạp vào đồ chứa thích hợp.

(viii) Dạng bào chế đông khô nhanh I

Các phần phân ước của hợp chất có công thức (I) bào chế được được cho vào các lọ nhỏ có dung tích 50ml và được đông khô nhanh. Trong khi đông khô nhanh, các chế phẩm này được làm đông lạnh bằng cách sử dụng quy trình đông lạnh theo một bước (ở –45°C). Nhiệt độ này được tăng lên –10°C để ủ, sau đó giảm nhiệt độ để đông lạnh ở –45 °C, tiếp đó, làm khô làm khô lần thứ nhất ở nhiệt độ +25°C trong khoảng 3400 phút, sau đó làm khô lần thứ hai kèm theo bước tăng nhiệt nếu nhiệt độ tăng đến 50°C. Áp lực trong bước làm khô thứ nhất và thứ hai được điều chỉnh ở 80 millitor.

(ix) Dạng bào chế đông khô nhanh II

Các phần phân ước của hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng bào chế được như được xác định ở đây được cho vào các lọ nhỏ có dung tích 50ml và được đông khô nhanh. Trong khi đông khô nhanh, các chế phẩm này được làm đông lạnh bằng cách sử dụng quy trình đông lạnh theo một bước (ở –45 °C). Nhiệt độ này được

tăng lên đến –10°C để ủ, sau đó giảm nhiệt độ để đông lạnh ở –45 °C, tiếp đó làm khô lần thứ nhất ở +25°C trong khoảng 3400 phút, sau đó làm khô lần thứ hai có các bước tăng nhiệt độ nếu nhiệt độ tăng đến 50°C. Áp suất trong khi làm khô lần thứ nhất và làm khô lần thứ hai được thiết lạp ở 80 millitor.

(x) Dạng bào chế đông khô nhanh để sử dụng qua đường i.v. III

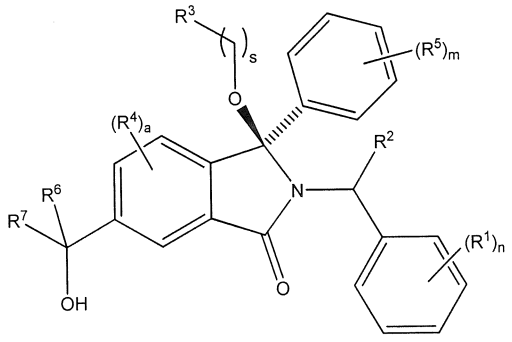
Dung dịch đệm trong nước được bào chế bằng cách hòa tan hợp chất có công thức I trong dung dịch đệm. Dung dịch đệm được nạp, kèm theo lọc để loại bỏ chất dạng hạt, vào đồ chứa (như lọ nhỏ bằng thủy tinh loại 1) mà sau đó được bịt kính một phần (ví dụ, bằng nắp đậy Fluorotec). Nếu hợp chất và dạng bào chế có đủ độ ổn định, dạng bào chế này được khử khuẩn bằng cách hấp bằng nồi hấp ở 121°C trong khoảng thời gian thích hợp. Nếu dạng bào chế này không ổn định với việc hấp bằng nồi hấp, dạng này có thể được khử khuẩn bằng cách sử dụng bộ lọc thích hợp trong điều kiện vô khuẩn vào các lọ nhỏ vô khuẩn. Dung dịch này được làm khô ở nhiệt độ thấp bằng cách sử dụng chu kỳ thích hợp. Khi kết thúc chu kỳ làm khô ở nhiệt độ thấp, các lọ nhỏ được nạp lại nitơ đến áp suất khí quyển, đậy nắp và siết chặt (ví dụ, bằng nắp nhôm). Để sử dụng qua đường trong tĩnh mạch, chất rắn đã làm khô ở nhiệt độ thấp có thể được hoàn nguyên bằng chất pha loãng dược dụng, như nước muối 0,9% hoặc dextroza 5%. Dung dịch này có thể dùng được ngay, hoặc có thể được pha loãng thêm vào túi truyền (chứa chất pha loãng dược dụng, như nước muối 0,9% hoặc dextroza 5%), trước khi sử dụng.

(xii) Bột trong chai

Chế phẩm để sử dụng qua đường miệng được bào chế bằng cách nạp hợp chất có công thức (I) vào chai hoặc lọ nhỏ. Chế phẩm này được hoàn nguyên bằng chất pha loãng thích hợp, ví dụ, nước, nước hoa quả, hoặc chất dẫn thuốc có bán trên thị trường như OraSweet hoặc Syrspend. Dung dịch hoàn nguyên có thể phân phối vào cốc định liều hoặc bơm tiêm dùng qua đường miệng để sử dụng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ hydroxy, halogen, nitro, nitril, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, $-O_{0,1}-(CR^xR^y)_v-CO_2H$, $-(CR^xR^y)_v-CO_2C_{1-4}$alkyl, $-(CR^xR^y)_v-CON(C_{1-4}alkyl)_2$, $-P(=O)(R^x)_2$, $-S(O)_d-R^x$, $-S(O)_d$-nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng và $-S(O)_d-N(R^8)_2$;

R^2 được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6}alkenyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^xR^y)_u-CO_2H$, $-(CR^xR^y)_u-CO_2C_{1-4}$alkyl, và $-(CR^xR^y)_u-CONR^xR^y$;

s được chọn từ 0 và 1;

R^3 là hydro hoặc $-(A)_t-(CR^xR^y)_q-X$;

t được chọn từ 0 và 1;

q được chọn từ 0, 1 và 2;

trong đó khi R^3 là $-(A)_t-(CR^xR^y)_q-X$ thì (i) ít nhất một trong số s, t và q là khác 0 và (ii) khi t là 0 thì s là 1 và q là khác 0;

A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl hoặc nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxi hóa của nó;

X được chọn từ hydro, halogen, -CN, -OR^9, -$(CH_2)_v$-CO_2H, -$(CH_2)_v$-CO_2C_{1-4}alkyl, -$S(O)_d$-R^x, -C(=O)-C_{1-4}alkyl, -$S(O)_d$-$N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, -$NR^xR^y$, -$NHSO_2R^x$, -NR^xCOR^y, và -$C(=O)NR^xR^y$;

R^4 và R^5 độc lập được chọn từ halogen, nitril, C_{1-4} alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy và haloC_{1-4}alkoxy;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, -$COOC_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_j$-O-C_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_j$-O-(hydroxyC_{1-6}alkyl), -C_{1-6}alkyl-NR^xR^y, -$(CR^xR^y)_p$-$CONR^xR^y$, -$(CR^xR^y)_p$-NR^xCOR^y, -$(CR^xR^y)_p$-O-CH_2-$CONR^xR^y$, nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -CH_2-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -CH_2-O-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -CH_2-NH-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -CH_2-N(C_{1-6}alkyl)-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -C(=O)NH-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, C_{3-8}xycloalkyl, -CH_2-C_{3-8}xycloalkyl, -CH_2-O-C_{3-8}xycloalkyl, và C_{3-8}xycloalkenyl, trong đó xycloalkyl, xycloalkenyl hoặc nhóm dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z, và trong đó trong mỗi trường hợp nhóm dị vòng chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxi hóa của nó;

hoặc các nhóm R^6 và R^7, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào, có thể nối để tạo thành nhóm C_{3-6}xycloalkyl hoặc heterocyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxi hóa của nó, và trong đó nhóm C_{3-6}xycloalkyl và heterocyclyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z;

R^8 và R^9 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_k$-O-C_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_k$-O-(hydroxyC_{1-6}alkyl), hydroxyC_{1-6}alkoxy, -$(CH_2)_k$-CO_2C_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_k$-CO_2H, -C_{1-6} alkyl-$N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, -$(CH_2)_j$-$C_{3-8}$xycloalkyl và -$(CH_2)_j$-$C_{3-8}$xycloalkenyl;

R^x và R^y độc lập được chọn từ hydro, halogen, nitro, nitril, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, -$(CH_2)_k$-O-C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, -$COOC_{1-6}$alkyl, -$N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, -$C_{1-6}$alkyl-$N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, -$(CH_2)_k$-C(=O)$N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, C_{3-8}xycloalkyl và C_{3-8}xycloalkenyl;

hoặc các nhóm R^x và R^y, cùng với nguyên tử cacbon hoặc nitơ mà chúng được gắn vào, có thể nối để tạo thành C_{3-6}xycloalkyl hoặc nhóm heterocyclyl bão hòa có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng mà có thể tùy ý được ngưng tụ với nhóm heterocyclyl thơm có từ 3 đến 5 cạnh trong vòng;

hoặc khi trên nguyên tử carbon các nhóm R^x và R^y có thể nối với nhau để tạo thành nhóm $=CH_2$; R^z độc lập được chọn từ halogen, nitro, nitril, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, =O, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, -$(CH_2)_k$-O-C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, -C(=O)C_{1-6}alkyl, -C(=O)C_{1-6}alkyl-OH, -C(=O)C_{1-6}alkyl-N$(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, -C(=O)N$(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, -$(CH_2)_r$-$CO_2C_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_r$-$CO_2H$, -N$(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, -$C_{1-6}$alkyl-N$(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, nhóm heterocyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, nhóm heterocyclyl có từ 3 đến 6 cạnh được thế bằng -C(=O)C_{1-4}alkyl, nhóm heterocyclyl có từ 3 đến 6 cạnh được thế bằng -C(=O)OC_{1-4}alkyl, nhóm heterocyclyl có từ 3 đến 6 cạnh được thế bằng -C(=O)N$(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, nhóm -C(=O) heterocyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, C_{3-8}xycloalkyl và C_{3-8}xycloalkenyl, trong đó nếu R^7 là pyridin thì R^z không phải là $-NH_2$;

a, j, d, e, n, r và p độc lập được chọn từ 0, 1 và 2;

k và m độc lập được chọn từ 1 và 2;

u được chọn từ 0, 1, 2 và 3; và

v được chọn từ 0 và 1.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl hoặc nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh, trong đó nhóm dị vòng này chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxi hóa của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, -COOC_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_j$-O-C_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_j$-O-(hydroxyC_{1-6}alkyl), -C_{1-6}alkyl-NR^xR^y, -$(CR^xR^y)_p$-$CONR^xR^y$, -$(CR^xR^y)_p$-NR^xCOR^y, -$(CR^xR^y)_p$-O-CH_2-$CONR^xR^y$, nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -CH_2-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -CH_2-O-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong

vòng, -CH_2-NH-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -CH_2-N(C_{1-6}alkyl)-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, -C(=O)NH-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, C_{3-8}xycloalkyl, -CH_2-C_{3-8}xycloalkyl, -CH_2-O-C_{3-8}xycloalkyl, và C_{3-8}xycloalkenyl, trong đó xycloalkyl, xycloalkenyl hoặc nhóm dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z, và trong đó trong mỗi trường hợp nhóm dị vòng chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxi hóa của nó; hoặc

các nhóm R^6 và R^7, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào, có thể nối để tạo thành C_{3-6}xycloalkyl hoặc nhóm heterocyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxi hóa của nó, và trong đó C_{3-6}xycloalkyl này và nhóm heterocyclyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z.

4. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^1 là halogen, hydroxy, nitril, C_{1-4}alkyl, C_{2-4}alkynyl, hoặc C_{1-4}alkoxy.

5. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó n là 1 và R^1 là clo hoặc nitril.

6. Hợp chất theo điểm 5 trong đó n là 1 và R^1 là clo.

7. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó n là 2 và các phần tử thế R^1 là ở các vị trí *ortho*- và *para*- của vòng phenyl.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 độc lập được chọn từ hydroxy, halogen, nitril, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{2-4}alkynyl, -$(CH_2)_v$-CO_2H, -$(CR^xR^y)_v$-CO_2C_{1-4}alkyl, -$(CH_2)_v$-CON(C_{1-4}alkyl)$_2$, -P(=O)$(R^x)_2$, -S(O)$_d$-C_{1-6}alkyl, -S(O)$_d$-nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng và -S(O)$_d$-N$(R^8)_2$.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó n là 2, và một R^1 là -$(CR^xR^y)_v$-CO_2C_{1-4}alkyl và một R^1 là halogen, nitril, hoặc C_{1-4} alkyl, cụ thể là clo, nitril hoặc metyl.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó n là 2 và một R^1 là -$(CR^xR^y)_v$-CO_2C_{1-4}alkyl và một R^1 là clo.

11. Hợp chất theo điểm 9 hoặc 10 trong đó n là 2 và một R^1 là Cl hoặc F.

12. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó R^2 được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-6}alkenyl, và hydroxyC_{1-4}alkyl.

13. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó R^2 là hydro hoặc $-(CR^xR^y)_u-CO_2H$. .

14. Hợp chất theo điểm 13 trong đó R^2 là -COOH, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2-CO_2H$, $-(CH(CH_3))-CO_2H$ hoặc $-(C(CH_3)_2)-CO_2H$.

15. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó R^3 là $-(A)_t-(CR^xR^y)_q-X$ và A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl ví dụ nhóm xyclopropyl.

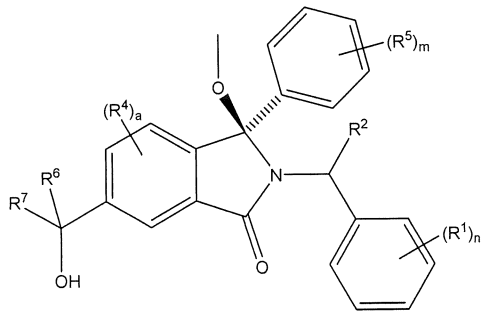
16. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó R^3 là $-(A)_t-(CR^xR^y)_q-X$ và A là nhóm dị vòng có từ 3 đến 5 cạnh trong vòng ví dụ nhóm dị vòng có 5 cạnh trong vòng.

17. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó s là 0.

18. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó s là 1.

19. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó X là hydro, halogen, -CN, $-OR^9$, hoặc $-C(=O)NR^xR^y$.

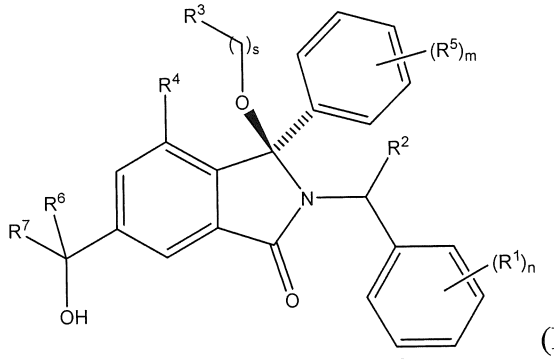
20. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức



hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó.

21. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, trong đó a là 1.

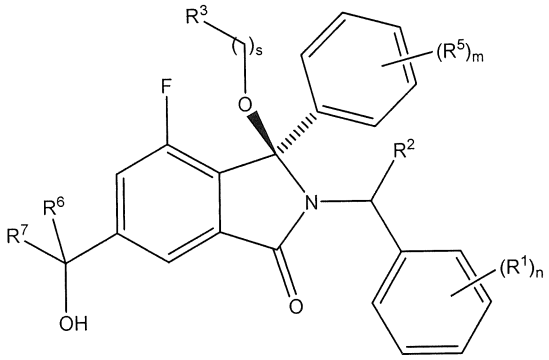
22. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, trong đó hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ir):



(Ir)

hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó.

23. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (Is):



(Is)

hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó..

24. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23, trong đó m là 1 và phần tử thế R^5 là ở vị trí *para* của nhóm phenyl.

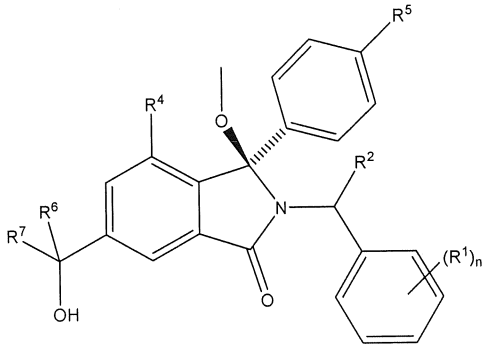
25. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24, trong đó R^5 là clo.

26. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, trong đó R^7 được chọn từ nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh và -CH_2-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z, và trong đó trong mỗi trường hợp nhóm dị vòng chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxi hóa của nó.

27. Hợp chất theo điểm 26, trong đó R^7 được chọn từ oxanyl, piperidinyl, pyrazolyl hoặc imidazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^z, trong đó R^z được chọn từ halo hoặc C_{1-4}alkyl.

28. Hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27, trong đó R^6 là metyl hoặc etyl.

29. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (VIIf):



(VIIf)

hoặc tautome hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

n là 1 và R^1 là clo hoặc nitril;

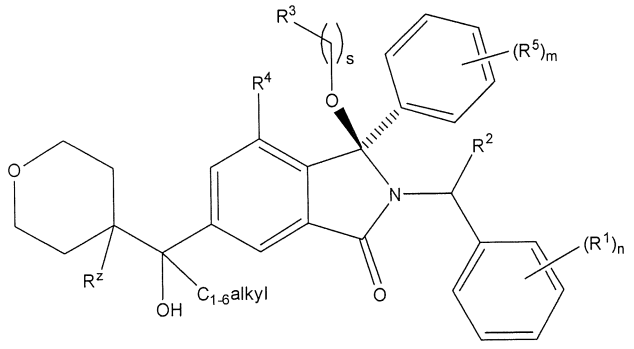
R^2 là hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2-CO_2H$ hoặc $-(CH(CH_3))-CO_2H$;

R^4 và R^5 là halogen;

R^6 là metyl hoặc etyl; và

R^7 là oxanyl, piperidinyl, pyrazolyl hoặc imidazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^z, trong đó R^z là halo hoặc C_{1-4}alkyl.

30. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (Iw):



(Iw)

hoặc tautome hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

n là 1 và R^1 là clo hoặc nitril;

R^2 là hydro, C_{1-4} alkyl, hoặc -CH_2COOH, -CH_2CH_2-CO_2H hoặc-(CH(CH_3))-CO_2H;

s là 1 và R^3 là hydro;
R^4 là halogen;

m là 1 hoặc 2 và R^5 là halogen; và

R_z là hydro hoặc flo.

31. Hợp chất có công thức (Iw) theo điểm 30, trong đó R^4 là flo.

32. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1 hoặc tautome hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

n là 1 hoặc 2 và R^1 là halogen, nitril, hoặc $O_{0,1}(CR^xR^y)_vCOOH$ trong đó v là 0 hoặc 1;

R^2 được chọn từ hydro và $-(CR^xR^y)_u$-CO_2H trong đó u là 0, 1 hoặc 2;

R^x và R^y là hydro hoặc metyl;

R^3 là hydro và s là 1;

a là 1 và R^4 là halogen;

m là 1 và R^5 là halogen;

R^6 là hydro hoặc C_{1-6}alkyl;

R^7 là C_{1-4}alkyl, hydroxylC_{1-4}alkyl, metoxyC_{1-4}alkyl, hoặc nhóm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó nhóm dị vòng này có 5 hoặc 6 cạnh có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^z độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl.

33. Hợp chất, hoặc tautome, muối dược dụng hoặc solvat của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ:

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-3-{[3-(hydroxymetyl)oxetan-3-yl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

Axit 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxylic;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(1S)-1-(4-clophenyl)etyl]-3-(2,3-dihydroxy-2-metylpropoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(1S)-1-(4-clophenyl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-6-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(1S)-1-(4-clophenyl)etyl]-6-(2-hydroxy-1-metoxypropan-2-yl)-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-6-[1-(dimetylamino)-2-hydroxypropan-2-yl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

Axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(1S)-1-(4-clophenyl)etyl]-6-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-3-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[(1H-pyrazol-4-yl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carbonitril;

N-{[1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropyl]metyl}metansulfonamit;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-etynylphenyl)metyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-etynylphenyl)metyl]-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-6-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-2-[(4-etynylphenyl)metyl]-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

4-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzonitril;

4-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzonitril;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

4-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-5-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzonitril;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-{[1-(metoxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-Clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclobutyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

Axit 5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzoic;

(3R)-2-{[4-clo-2-(morpholin-4-sulfonyl)phenyl]metyl}-3-(4-clophenyl)-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

1-({[(1R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit;

(3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-(oxolan-3-yloxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[(oxolan-3-yl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[2-hydroxy-1-(piperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(1S)-1-(4-clophenyl)etyl]-3-{[(3S,4R)-4-hydroxyoxolan-3-yl]oxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(1S)-1-(4-clophenyl)etyl]-3-{[(3R,4S)-4-hydroxyoxolan-3-yl]oxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-(3-hydroxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-3-(2,2-diflo-3-hydroxypropoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-3-{[2-(hydroxymetyl)xyclobutyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-oxo-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxy-N,N-dimetylpropanamit;

2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxy-N-metylpropanamit;

(3R)-2-{[4-clo-2-(metylsulfanyl)phenyl]metyl}-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-2-[(4-clo-2-metansulfinylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-(2-hydroxy-1-metoxypropan-2-yl)-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-6-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-[(3R)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

Axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic;

1-({[(1R)-2-{[4-clo-2-(hydroxymetyl)phenyl]metyl}-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carbonitril;

1-({[(1R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit;

(3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

Axit 5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-[(1-cyanoxyclopropyl)metoxy]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzoic;

(3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-2-{[4-clo-2-(dimetylphosphoryl)phenyl]metyl}-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[hydroxy(oxan-4-yl)metyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

1-({[(1R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit;

Axit 5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzoic;

Axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic;

4-[(1R)-1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-2-hydroxyetyl]benzonitril;

4-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}-3-(hydroxymetyl)benzonitril;

4-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzonitril;

4-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzonitril;

Axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxyetyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic;

Axit (4S)-4-(4-clophenyl)-4-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]butanoic;

Axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic;

Axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-5-(1-xyclobutyl-1-hydroxyetyl)-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic;

Axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic;

Axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1R)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic;

Axit (4S)-4-(4-clophenyl)-4-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]butanoic;

Axit (4S)-4-(4-clophenyl)-4-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1R)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]butanoic;

Axit (4S)-4-(4-Clophenyl)-4-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1R)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]butanoic;

Axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1R)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-trideuterometoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic;

Axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-etoxy-7-flo-5-[(1R)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic;

Axit (4S)-4-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1R)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-4-(4-metoxyphenyl)butanoic;

Axit (4S)-4-(4-clophenyl)-4-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-{1-hydroxy-1-[trans-4-hydroxyxyclohexyl]propyl}-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]butanoic;

Axit 2-(5-clo-2-{[1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1R)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}phenoxy)axetic;

Axit 5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzoic;

Axit 5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1R)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzoic;

Axit 5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-etoxy-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzoic;

Axit 2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1R)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}-5-metylbenzoic;

Axit 2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1R)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}-5-metoxybenzoic;

Axit 2-(5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}phenyl)-2-metylpropanoic;

Axit 2-(5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}phenyl)axetic;

Axit 2-(5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1R)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}phenyl)axetic;

Axit (2S,3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-2-metylpropanoic;

Axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]-5-(2-hydroxybutan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic;

Axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(pyridin-2-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic;

(3R)-2-[(4-clo-2-metansulfonylphenyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-(4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

4-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzonitril;

Axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic;

tert-butyl 2-{4-[(1S)-1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1-hydroxypropyl]piperidin-1-yl}axetat;

tert-butyl 2-{4-[(1R)-1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1-hydroxypropyl]piperidin-1-yl}axetat;

Axit 2-{4-[(1S)-1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1-hydroxypropyl]piperidin-1-yl}axetic;

Axit 2-{4-[(1R)-1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1-hydroxypropyl]piperidin-1-yl}axetic;

Metyl 3-{4-[(1S)-1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1-hydroxypropyl]piperidin-1-yl}propanoat; và

Axit 3-{4-[(1S)-1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1-hydroxypropyl]piperidin-1-yl}propanoic.

34. Hợp chất, hoặc tautome, muối dược dụng hoặc solvat của nó, trong đó hợp chất này là 2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(4-clophenyl)metyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}-N,N-dimetylaxetamit.

35. Hợp chất theo điểm 1, hoặc tautome, muối dược dụng hoặc solvat của nó, trong đó hợp chất này là axit (2S,3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-2-metylpropanoic.

36. Hợp chất theo điểm 1, hoặc tautome, muối dược dụng hoặc solvat của nó, trong đó hợp chất này là axit (3S)-3-(4-clophenyl)-3-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic.

37. Hợp chất theo điểm 1, hoặc tautome, muối dược dụng hoặc solvat của nó, trong đó hợp chất này là axit 2-(5-clo-2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-

hydroxy-1-(oxan-4-yl)propyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}phenyl)-2-metylpropanoic.

38. Hợp chất theo điểm 1, hoặc tautome, muối dược dụng hoặc solvat của nó, trong đó hợp chất này là 4-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}benzonitril.

39. Hỗn hợp chứa hợp chất như được xác định theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 38 với một hoặc nhiều dược chất khác.

40. Hỗn hợp theo điểm 39 trong đó một hoặc nhiều dược chất khác là chất chống ung thư.

41. Hỗn hợp theo điểm 39 hoặc 40 trong đó một hoặc nhiều dược chất khác là chất chống ung thư được chọn từ nhóm từ (i) đến (xlix) như được xác dịnh dưới đây:

i. hợp chất platin;
ii. hợp chất taxan;
iii. chất ức chế topoisomeraza I;
iv. chất ức chế topoisomeraza II;
v. vinca alkaloit;
vi. dẫn xuất nucleosit;
vii. chất chống chuyển hóa;
viii. tác nhân alkylat hóa;
ix. anthracyclin và anthracenedion;
x. epothilon;
xi. chất ức chế ADN metyl transferaza;
xii. chất kháng folat;
xiii. chất kháng sinh gây độc tế bào;
xiv. chất liên kết tubulin;
xv. chất ức chế truyền tín hiệu;
xvi. chất ức chế aurora kinaza;
xvii. chất ức chế CDK;
xviii. chất ức chế PKA/B và chất ức chế con đường PKB (akt);

xix. chất ức chế hsp90;

xx. kháng thể đơn dòng (không được tiếp hợp hoặc được tiếp hợp với chất đồng vị phóng xạ, độc tố hoặc chất khác) và các dẫn xuất kháng thể;

xxi. chất đối kháng thụ thể estrogen hoặc chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (SERM) hoặc chất ức chế sự tổng hợp estrogen;

xxii. chất ức chế aromataza;

xxiii. chất đối kháng androgen (nghĩa là chất đối kháng thụ thể androgen);

xxiv. hormon và chất tương tự của nó;

xxv. steroit;

xxvi. chất ức chế steroit cytochrom P450 17alpha-hydroxylaza-17,20-lyaza (CYP17);

xxvii. chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin (GnRA);

xxviii. glucocorticoid;

xxix. tác nhân biệt hóa;

xxx. chất ức chế farnesyltransferaza;

xxxi. liệu pháp đích chromatin;

xxxii. dược phẩm đích con đường ubiquitin-proteasom bao gồm chất ức chế proteasom;

xxxiii. dược chất quang động;

xxxiv. chất chống ung thư có nguồn gốc từ sinh vật biển;

xxxv. dược chất được đánh dấu phóng xạ để dùng cho liệu pháp miễn dịch phóng xạ;

xxxvi. chất ức chế telomeraza;

xxxvii. chất ức chế metalloproteinaza nền;

xxxviii. interferon và interlokin tái tổ hợp;

xxxix. chất điều biến đáp ứng miễn dịch chọn lọc;

xl. vacxin điều trị;

xli. tác nhân hoạt thóa xytokin;

xlii. arsen trioxit;

xliii. chất ức chế thụ thể được nối với G-protein (GPCR);

xliv. enzym;

xlv. chất ức chế sửa chữa ADN;

xlvi. chất chủ vận của thụ thể chết;

xlvii. liệu pháp miễn dịch;

xlviii. các chất điều hòa của chất đối kháng gây chết tế bào (chết tế bào theo chương trình);

xlix. tác nhân phòng bệnh (tá dược).

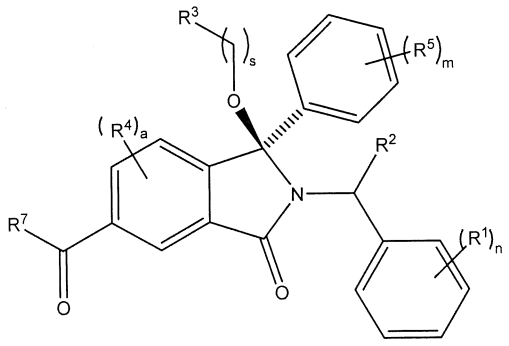
42. Dược phẩm chứa hợp chất như được xác định theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 38 hoặc hỗn hợp như được xác định theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 39 đến 41.

43. Dược phẩm chứa hợp chất như được xác định theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 38, một hoặc nhiều dược chất khác, và chất mang dược dụng.

44. Dược phẩm theo điểm 43 trong đó một hoặc nhiều dược chất khác là chất chống ung thư.

45. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 33 hoặc từ 35 đến 38, hoặc tautome, muối dược dụng, hoặc solvat của nó bao gồm:

(a) cho hợp chất có công thức sau phản ứng với chất phản ứng hữu cơ kim loại có công thức R^6M (trong đó M là kim loại), ví dụ chất phản ứng Grignard có công thức R^6MgBr:



trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, a, s m và n như được xác định theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 32; và/hoặc

(b) hoán chuyển hợp chất có công thức (I) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của nó thành hợp chất có công thức (I) tiếp hoặc dẫn xuất được bảo vệ của nó; và/hoặc

(c) loại bỏ bảo vệ dẫn xuất được bảo vệ hợp chất có công thức (I); và/hoặc

(d) cung cấp hợp chất có công thức (I) và tạo thành muối được dụng của hợp chất này.