(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) **1-0046018**

(51)[7] **C07D 401/14**; C07D 487/08; A61K 35/00; C07B 59/00; C07D 401/06; C07D 403/06; C07D 403/14; C07D 405/14; C07D 407/14; C07D 409/14; C07D 413/14; C07D 417/14; C07D 487/04; A61K 31/454; A61K 31/506

(13) **B**

(21) 1-2018-01772
(22) 29/09/2016
(86) PCT/GB2016/053041 29/09/2016
(87) WO/2017/055859 06/04/2017
(30) 1517216.6 29/09/2015 GB
(45) 26/05/2025 446
(43) 25/12/2018 369A

(73) 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

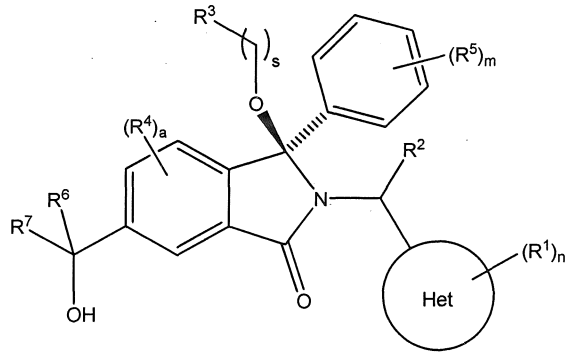
(72) CHESSARI, Gianni (GB); HOWARD, Steven (GB); BUCK, Ildiko Maria (GB); CONS, Benjamin David (GB); JOHNSON, Christopher Norbert (GB); HOLVEY, Rhian Sara (GB); REES, David Charles (GB); ST. DENIS, Jeffrey David (GB); TAMANINI, Emiliano (GB); GOLDING, Bernard Thomas (GB); HARDCASTLE, Ian Robert (GB); CANO, Celine Florence (GB); MILLER, Duncan Charles (GB); NOBLE, Martin Edward Mäntylä (GB); GRIFFIN, Roger John (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, HỖN HỢP CHỨA HỢP CHẤT NÀY, DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2018-01772

(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 cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và quy trình điều chế các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất isoindolin-1-on và dược phẩm chứa hợp chất này để 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 mầm. 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 môi trường 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 nồng độ protein MDM2, điều này tạo ra vòng liên hệ ngược âm tính. Tính chất cơ bản của sự điều hòa p53 bằng MDM2 và MDMX được chứng minh bằng mô hình chuột tách gen. MDM2-/- chuột tách gen là các trường hợp gây chết bằng phôi ở thời điểm cấy. Tỷ lệ gây chết được giảm đi khi tách gen hai lần đối với 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 của protein p14ARF, sản phẩm khung đọc xen kẽ (alternate reading frame: ARF) của locus p16INK4a, cũng là cơ chế của sự điều hòa âm tính đối với sự tương tác p53-MDM2. p14ARF tương tác trực tiếp với MDM2 và dẫn đến sự điều hòa tăng của đáp ứng phiên mã p53. Sự mất p14ARF bằng cách đột biến đồng hợp tử trong gen CDKN2A (INK4A) sẽ dẫn đến nồng độ 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 rõ 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 tách 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 tách 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 heterodime 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 của sự tương tác protein-protein sẽ giải phóng p53 từ sự kiểm soát ức chế của 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 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.

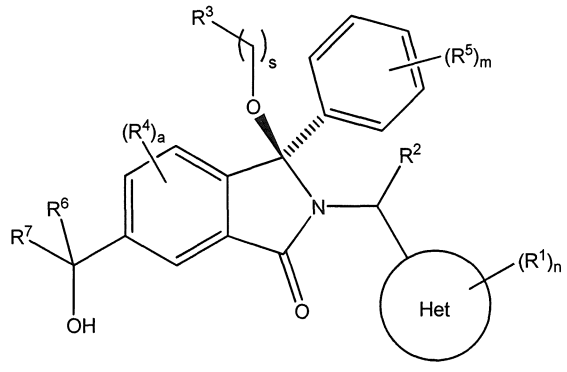
Khoảng 50% tế bào nuôi dưỡng bệnh ung thư trong đó *TP53*, gen mã hóa của p53, được đột biến dẫn đến sự mất chức năng của gen ức chế khối u của protein và đôi khi ngay cả trong các phiên bản protein p53 cũng có chức năng gây ung thư mới.

Các bệnh ung thư trong đó có mức độ khuếch đại của 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:

Het là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl, hoặc N-oxit của chúng

R^1 được gắn với nguyên tử cacbon và 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 nếu 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 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^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 để tạo thành $=CH_2$ nhóm;

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 $-NH_2$;

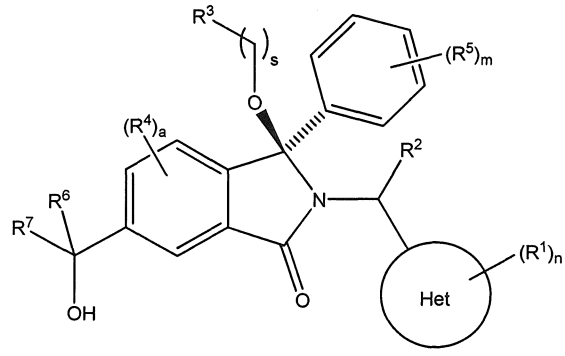
a, j, d, e, n, r và p độc lập được chọn từ 0, 1 và 2;

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:

Het là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl, hoặc N-oxit của chúng

R^1 được gắn với nguyên tử cacbon và 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 nếu 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 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^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 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 if 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).

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 tính 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, liệu pháp, việc điều trị hoặc can thiệp khác nhau mà thuật ngữ này được áp dụng là thuật ngữ 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 của 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 đối với bệnh. Việc phòng bệnh bao gồm cả sự ức chế bao gồm cả việc ức chế hoàn toàn và toàn bộ 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 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 chất/hợp chất 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 hai 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 chất, nhằm xác định vật liệu trong đó hai hoặc nhiều chất 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/chất 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/chất 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/chất 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/chất được đóng gói đồng thời về mặt hóa học/hóa lý (ví dụ, được lắng phủ trên hoặc 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/chất 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/chất 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/chất 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 lý học của hai hoặc nhiều hợp chất/chất này;
- nguyên liệu (ví dụ, không ở dạng đơn vị) chứa ít nhất một trong hai hoặc nhiều hợp chất/chất cùng với các hướng dẫn về liệu pháp kết hợp với hai hoặc nhiều hợp chất/chất này;
- nguyên liệu chứa ít nhất một trong hai hoặc nhiều hợp chất/chất cùng với các hướng dẫn sử dụng cho nhóm bệnh nhân trong đó (các) hợp chất/chất còn lại của hai hoặc nhiều hợp chất/chất này đã (hoặc đang) được sử dụng;
- nguyên liệu chứa ít nhất một trong hai hoặc nhiều hợp chất/chất với lượng hoặc trong ở dạng đã được làm thích ứng đặc biệt để sử dụng kết hợp với các) hợp chất/chất còn lại của hai hoặc nhiều hợp chất/chất 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/chất (như được xác định trên đây). Do đó, sự viện dẫn đến "liệu pháp kết hợp", "sự kết hợp" và sử dụng hợp chất/chất "theo cách kết hợp" trong đơn sáng chế này có thể để chỉ hợp chất/chất được sử dụng dưới dạng một phần của chính toàn bộ phác đồ điều trị này. Do đó, liều lượng của mỗi hợp chất/chất trong hai hoặc nhiều hợp chất/chất này có thể khác nhau: mỗi hợp chất/chất này có thể được sử dụng đồng thời hoặc ở các thời điểm khác nhau. Do đó, cần hiểu rằng các hợp chất/chất 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/chất trong hai hoặc nhiều hợp chất/chất 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 dùng liều (ví dụ, dụng cụ định lượng) và/hoặc phương tiện cung cấp (ví dụ, ống hít hoặc bơm tiêm),

tùy ý tất cả các chi tiết này được chứa trong bao gói ngoài thông thường. Trong kit dược phẩm chứa hỗn hợp của hai hoặc nhiều hợp chất/chất, các hợp chất/chất riêng lẻ có thể ở dạng đơn vị hoặc không phải dạng đơn vị. (Các) liều dùng đơn vị có thể được chứa trong vỉ bấm. 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 đơn vị liều 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/chất, các hợp chất/chất riêng biệt có thể pử dạng đơn vị hoặc không ở dạng đơn vị. (Các) liều đơn vị có thể được chứa trong vỉ bấm. 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 nhóm để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 2 đến 4, hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon, tương ứng, 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 nhóm để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 4 hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon, tương ứng, 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 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) (các) 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 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 nguyên tử hydro hoặc nhiều hơn được thay thế bằng nhóm hydroxyl, vì thế hydroxyC_{1-4}alkyl có thể có một, hai, ba nhóm hydroxyl hoặc nhiều hơn. 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 nguyên tử hydro hoặc nhiều hơn được

thay thế bằng halogen, vì thế haloC$_{1-4}$alkyl có thể có một, hai, ba halogen hoặc nhiều hơn. 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 nguyên tử hydro hoặc nhiều hơn được thay thế bằng halogen, vì thế haloC$_{1-4}$alkoxy có thể có một, hai, ba halogen hoặc nhiều hơn. 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 thành phần 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 1 hoặc 2) nhóm thế như được xác định ở đây.

Nhóm heteroxyclyl có thể là, ví dụ, vòng có một vòng, có 5 hoặc 6 cạnh vòng

hoặc cấu trúc có hai vòng được tạo ra từ các vòng có 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ hoặc hai vòng có 6 cạnh ngưng tụ, hoặc hai vòng có 5 cạnh ngưng tụ. Mỗi vòng có thể chứa tối đa 5 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 tối đa 4 nguyên tử khác loại, cụ thể hơn là tối đa 3 nguyên tử khác loại, phổ biến hơn là tối đa 2 nguyên tử khác loại, ví dụ, một nguyên tử khác loại. Theo một phương án, vòng heteroxyclyl sẽ chứa 1 hoặc 2 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 5.

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 5 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 heteroxyclyl thơm có 6 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 5 đến 12 cạnh trong vòng, và phổ biến hơn là từ 5 đến 10 cạnh trong vòng.

Ví dụ về nhóm heteroaryl có 5 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 6 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 gần như 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 pyridinyl, 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.

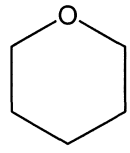
Trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ theo cách khác, thuật ngữ "không thơm" bao gồm các hệ vòng không no không có đặc tính nguyên tử, no một phần và các hệ vòng heteroxyclyl no. Các thuật ngữ "không no" và "no một phần" để chỉ các vòng trong đó (các) cấu trúc vòng chứa các nguyên tử có chung một liên kết hóa trị, nghĩa là vòng chứa ít nhất một liên kết nhiều nhánh, ví dụ, liên kết C=C, C≡C hoặc N=C. Thuật ngữ "no" để chỉ các vòng trong đó không có liên kết nhiều nhánh 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 trong nguyên tử khác loại (phổ biến hơn là có 1, 2, hoặc 3 cạnh trong vòng của 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 hỗn 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 heterocylic 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-dioxid 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 piperazins 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 của nguyên tử khác loại cạnh trong vòng, 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 xyclic 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 trong hợp chất chung, ví dụ, hợp chất spiro.

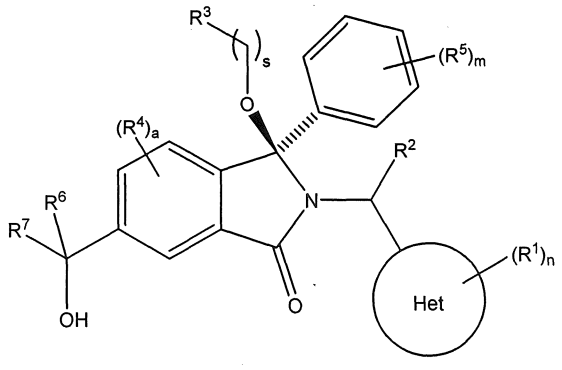
Mỗi nhóm heteroxyclyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm thế. Ví dụ, các nhóm heteroxyclyl hoặc carboxyclyl có thể không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế và cụ thể là nó không được thế hoặc có 1, 2 hoặc 3 nhóm thế như được xác định ở đây. Khi nhóm vòng là nhóm no, có thể có 2 nhóm thế được liên kết với cùn cacbon (trong đó các nhóm thế 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 hợp chất tạo ra 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.

Mô tả chi tiết sáng chế

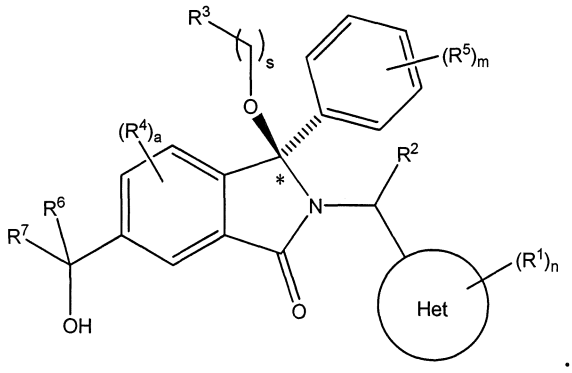
Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



(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.

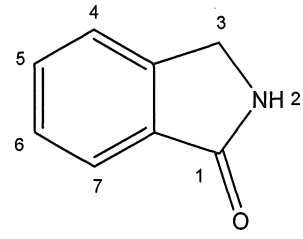
Thông thường, ít nhất 55% (ví dụ, ít nhất 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%,

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 đơn lập thể.

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 Het

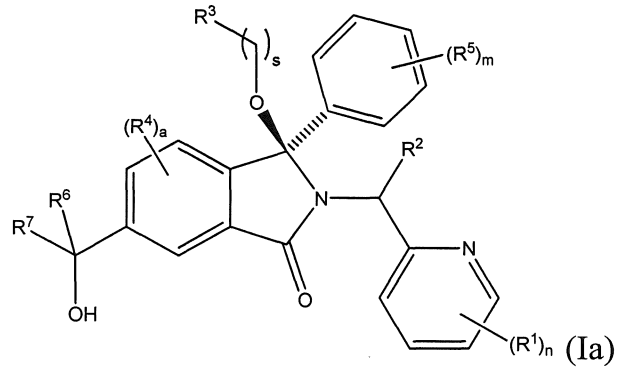
Het là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl, hoặc N-oxit của chúng.

Theo một phương án, Het là pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyridazinyl, hoặc N-oxit của chúng.

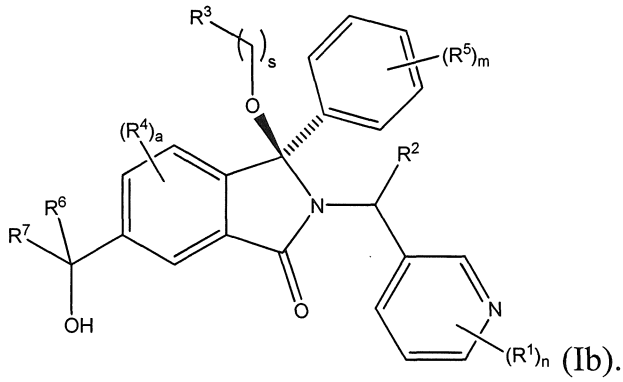
Theo một phương án, Het là pyridinyl hoặc pyrimidinyl, hoặc N-oxit của chúng. Theo một phương án, Het là pyridinyl hoặc pyrimidinyl. Theo một phương án, Het là pyrimidin-2-yl tùy ý được thế.

Theo một phương án, điểm gắn của nhóm nhóm Het là ở vị trí 2 của nhóm Het và Het là pyridin-2-yl, pyrimidin-2-yl, hoặc pyridazin-2yl. Nói theo cách khác, vòng Het được gắn với phần còn lại của phân tử bằng nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử nitơ trong vòng Het.

Theo một phương án, Het là pyridinyl. Cụ thể, Het có thể pyridin-2-yl và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ia) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó, hoặc pyridin-3-yl và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ib) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:

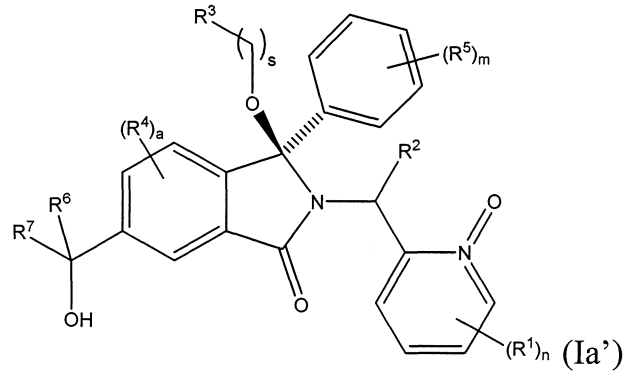


(Ia)



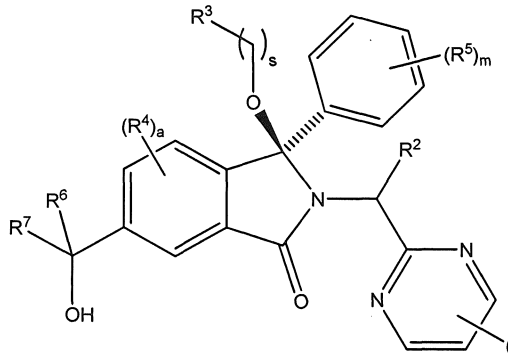
(Ib).

Theo một phương án, Het là N-oxit pyridinyl. Cụ thể, Het có thể là N-oxit pyridin-2-yl và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ia') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



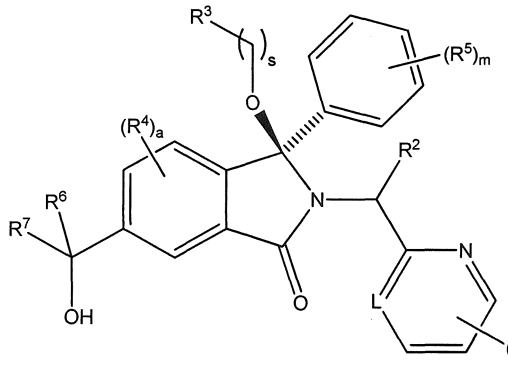
(Ia')

Theo một phương án, Het là pyrimidinyl. Cụ thể, Het có thể là pyrimidin-2-yl và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ic) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(Ic).

Theo một phương án hợp chất có công thức (I) có thể là pyridin-2-yl hoặc pyrimidin-2-yl và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Id) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:

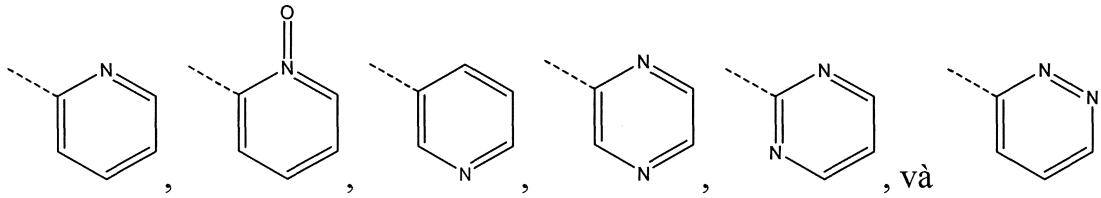


(Id).

trong đó L là CR^1, CH hoặc N. Theo một phương án của hợp chất có công thức (Ic), L là CH hoặc N.

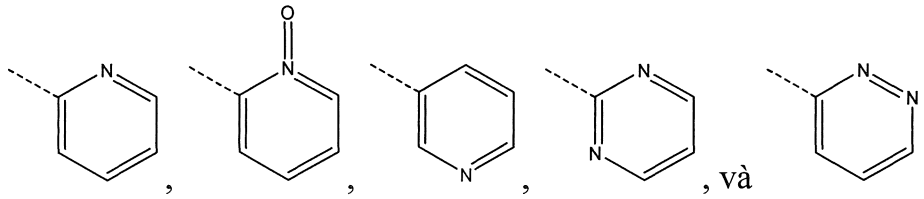
Theo một phương án, Het là pyrid-2-yl hoặc pyrimidin-2-yl.

Theo một phương án, Het được chọn từ nhóm bao gồm (đường nét đứt thể hiện sự liên kết của nguyên tử cacbon với nhóm CHR^2):



, và .

Theo một phương án, Het được chọn từ nhóm bao gồm (đường nét đứt thể hiện sự liên kết của nguyên tử cacbon với nhóm CHR^2):



, và .

Nhóm R^1 và n

R^1 là (các) nhóm thế trên nhóm Het. R^1 được gắn với nguyên tử cacbon (không là nguyên tử nitơ) của nhóm Het.

n bằng 0, 1, 2 hoặc 3. Nói theo cách khác, nhóm Het 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 Het 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 gắn với nguyên tử cacbon ở vị trí ortho (hoặc *o*-), meta (hoặc *m*-) hoặc para (hoặc *p*-) của nhóm Het có 6 cạnh, trong đó vị trí này được xác định so với điểm gắn của nhóm Het có 6 cạnh 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, $-(CR^xR^y)_v-CON(C_{1-4}alkyl)_2$, $-P(=O)(R^x)_2$, $-S(O)_d-R^x$, $-S(O)_d$-nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng và $-S(O)_d-N(R^8)_2$.

Theo một phương án, 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 $-S(O)_d-N(R^8)_2$.

Theo một phương án, R^1 được gắn với nguyên tử cacbon và 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, $-(CR^xR^y)_v-CO_2C_{1-4}$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 $-S(O)_d-N(R^8)_2$;

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 flo, 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 (nghĩa là *p*-NO_2).

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

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 này (khi n=1) ở vị trí *para* (nghĩa là *para* với điểm gắn kết của vòng có 6 cạnh). 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, n bằng 2. Theo một phương án khi n bằng 2, nhóm Het 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.

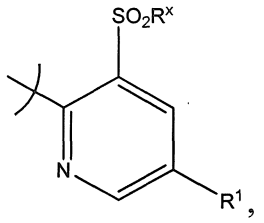
Theo phương án khác, một hoặc nhiều nhóm R^1 là $-SO_2CH_3$, hoặc $-SO_2-$nhóm dị vòng có 6 cạnh trong vòng ví dụ, $-SO_2-$(morpholinyl), cụ thể là $-SO_2-$(1-morpholinyl).

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, n bằng 2 và R^1 là (i) $-SO_2CH_3$ và (ii) clo.

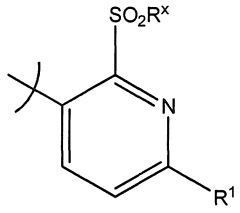
Theo một phương án n bằng 2 và R^1 là (i) $-SO_2CH_3$ và (ii) clo, nitril hoặc metyl.

Theo một phương án, Het và R^1 tạo thành nhóm có công thức:



trong đó cụ thể R^1 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, Het và R^1 tạo thành nhóm có công thức:



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

Theo một phương án, khi n bằng 2, nhóm Het 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 Het 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 Het 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 Het).

Theo một phương án, R^1 là halogen (ví dụ,Cl hoặc F), C_{1-4}alkynyl (ví dụ, $-C\equiv CH$), 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, n bằng 1 và R^1 là Cl (ví dụ, *p*-Cl), CN (ví dụ, *p*-CN), F ví dụ, (*p*-F), CH_3 (ví dụ, *p*-CH_3), hoặc OCH_3 (*p*-OCH_3), hoặc n bằng 2 và (i) R^1 là *p*-F; *o*-F, hoặc (ii) *p*-CH_3; *o*-OCH_3; hoặc (iii) *p*-Cl, *o*-SO_2CH_3 hoặc (iv) *p*-Cl, *o*-OH.

Theo một phương án, n bằng 1 và R^1 là Cl (ví dụ, *p*-Cl), CN (ví dụ, *p*-CN), F ví dụ, (*p*-F), CH_3 (ví dụ, *p*-CH_3), hoặc OCH_3 (*p*-OCH_3).

Theo một phương án, n bằng 2 và (i) R^1 là *p*-F; *o*-F, hoặc (ii) *p*-CH_3; *o*-OCH_3; hoặc (iii) *p*-Cl, *o*-SO_2CH_3 hoặc (iv) *p*-Cl, *o*-OH.

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

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

Theo một phương án, n bằng 1 và R^1 là -Cl, -CN, –OMe, -$O_{0,1}(CR^xR^y)_vCOOH$ (ví dụ, -COOH) hoặc C_{1-4} alkyl (ví dụ, -CH_3) (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 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, R^1 độc lập được chọn từ hydroxy, halogen (ví dụ, clo), nitril, C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl), C_{1-4}alkoxy (ví dụ, metoxy), và -$O_{0,1}$-$(CR^xR^y)_v$-CO_2H (ví dụ, -CO_2H).

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 -CO_2H.

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 $-(CH_2)_uCOOH$ (ví dụ, $-CH_2COOH$).

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

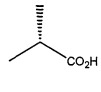
Theo một phương án, R^2 được chọn từ hydro, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH=CH_2$ và $-CH(OH)CH_2OH$.

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.

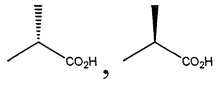
Theo một phương án, R^2 được chọn từ hydro và $-(R^xR^y)_u-CO_2H$ (ví dụ, $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2-CO_2H$, $-(CH(CH_3))-CO_2H$ và $-(C(CH_3)_2-CO_2H)$.

Theo một phương án, R^2 là $-(R^xR^y)_uCOOH$ (ví dụ, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2-CO_2H$, $-(CH(CH_3))-CO_2H$ (ví dụ, ) hoặc $-(C(CH_3)_2-CO_2H)$.

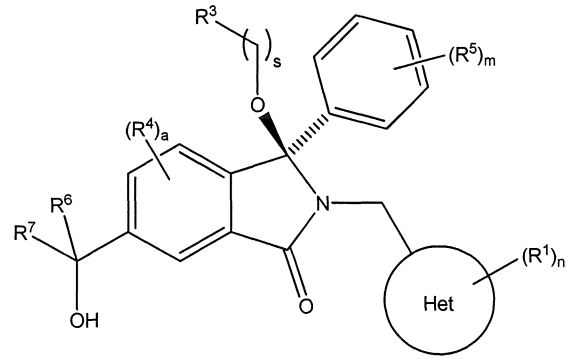
Theo một phương án, R^2 là hydro, C_{1-4} alkyl (ví dụ, $-CH_3$) hoặc $-(CH_2)_uCOOH$ (ví dụ, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2-CO_2H$ or$-(CH(CH_3))-CO_2H$).

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

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

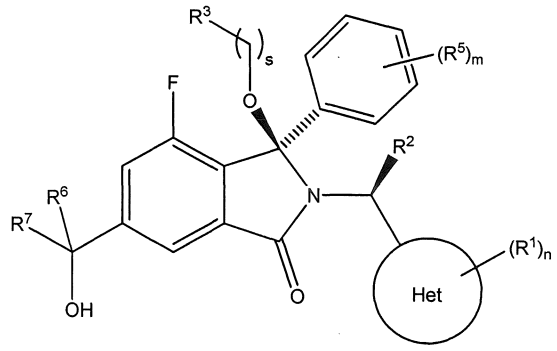
Theo phương án khác, R^2 được chọn từ $-(CH(CH_3))-CO_2H$ và $-(C(CH_3)_2-CO_2H)$ (ví dụ,  or $-(C(CH_3)_2-CO_2H$.

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:

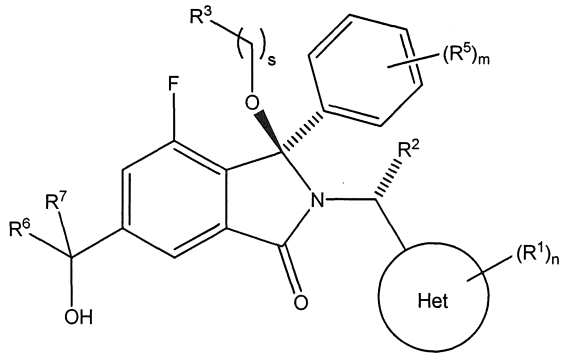


(Ie)

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 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 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, -$(R^xR^y)_u$-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 =CH nhóm;

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 nhóm. 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 piperazins 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 piperazins 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 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 xyclopropyl, oxetanyl và tetrahydrofuranyl.

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

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

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, nhóm $-(CR^xR^y)_q-$ 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 nhóm $-(CR^xR^y)_q-$ là $-CH_2-$. Theo một phương án t bằng 0, s bằng 0, nhóm $-(CR^xR^y)_q-$ 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 $-C(=O)NH_2$.

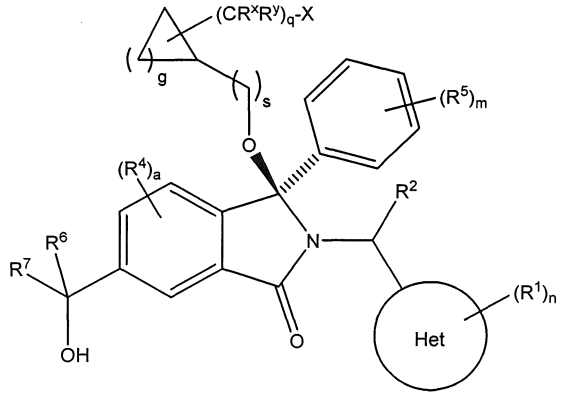
Theo một phương án, X được chọn từ -OH và $-C(=O)NH_2$, ví dụ, -OH.

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.

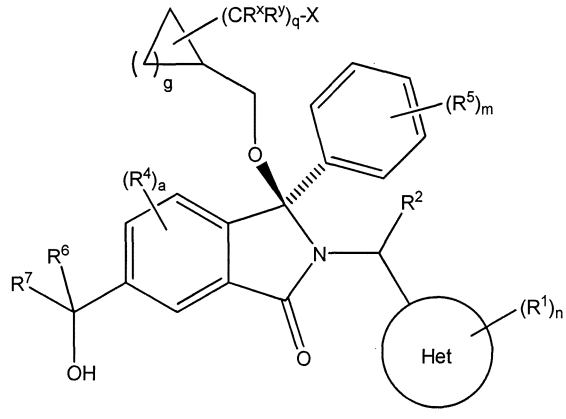
Theo một phương án, R^x và R^y là hydro và metyl. Theo một phương án, R^x và R^y cùng nhau tạo thành nhóm heteroxyclyl no có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng.

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:



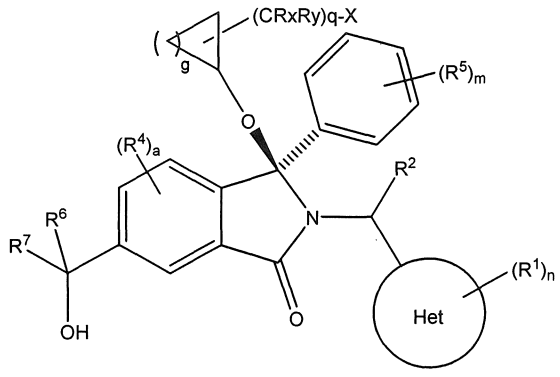
(If).

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)

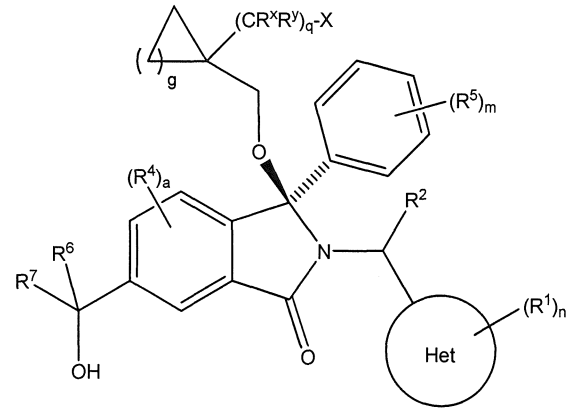
Theo một phương án, A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl (nghĩa là g bằng 1, 2 hoặc 3) và t bằng 1 và s bằng 0, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ig') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(Ig')

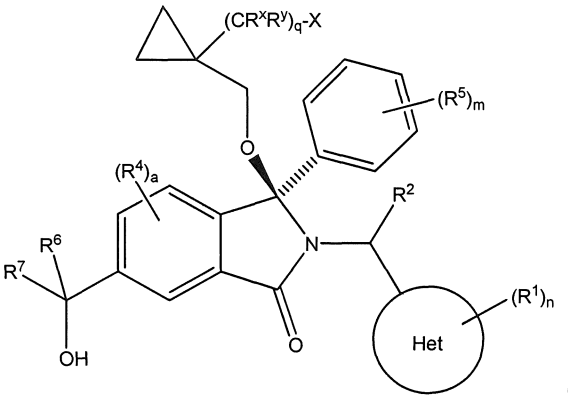
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ig') và g bằng 2.

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 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:



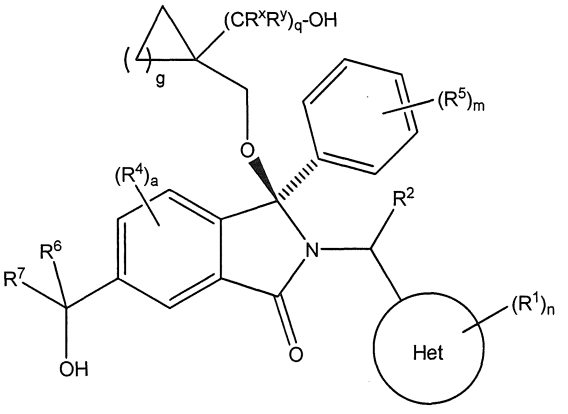
(Ih)

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:



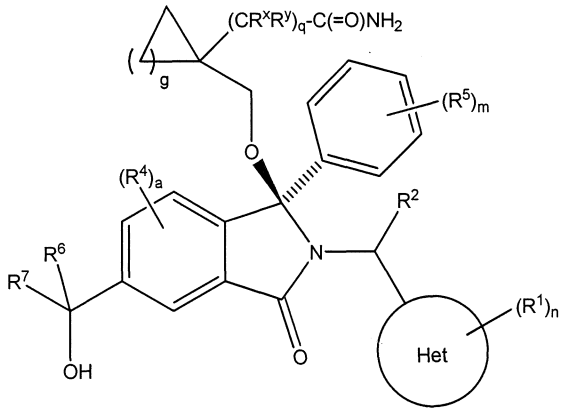
(Ii).

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:



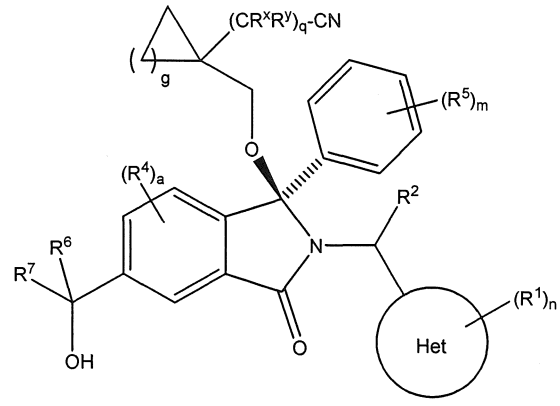
(Ij).

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:



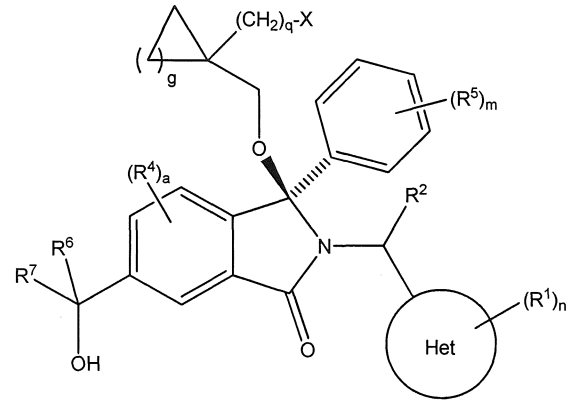
(Ik)

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:



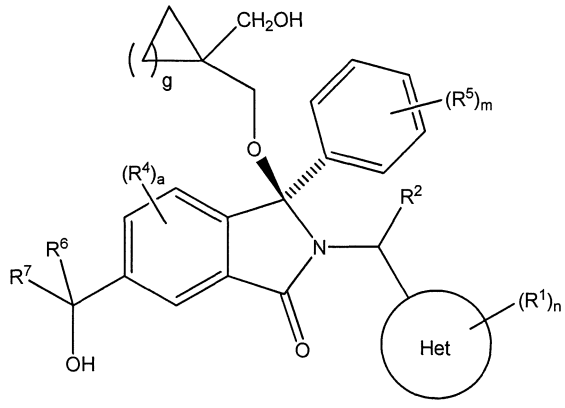
(Ik')

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:



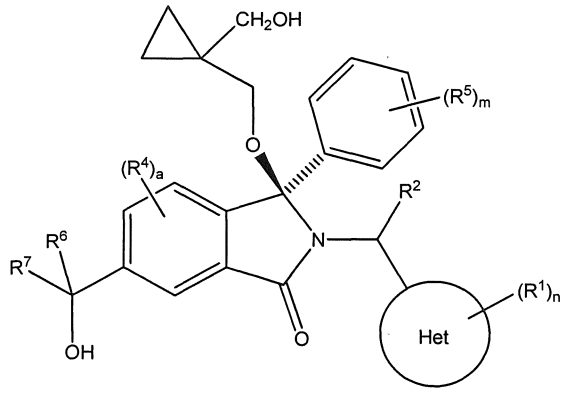
(IL)

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:



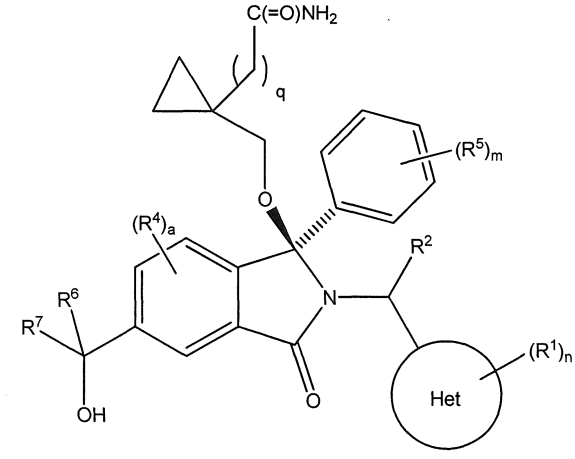
(Im).

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').

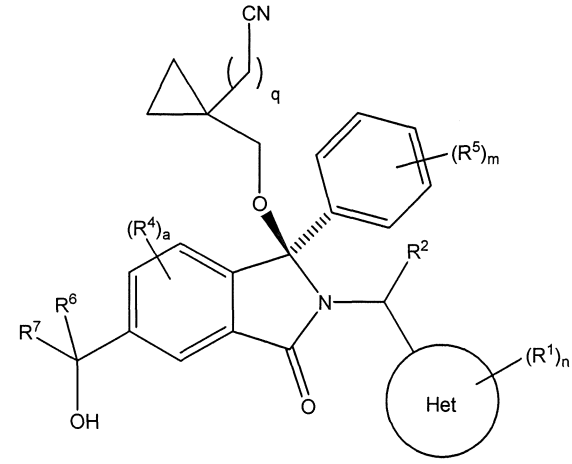
Theo một phương án, A là nhóm C_3-xycloalkyl (nghĩa là g bằng 1), t bằng 1, s bằng 1 và X là nhóm -C(=O)NH_2 và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (In) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(In).

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



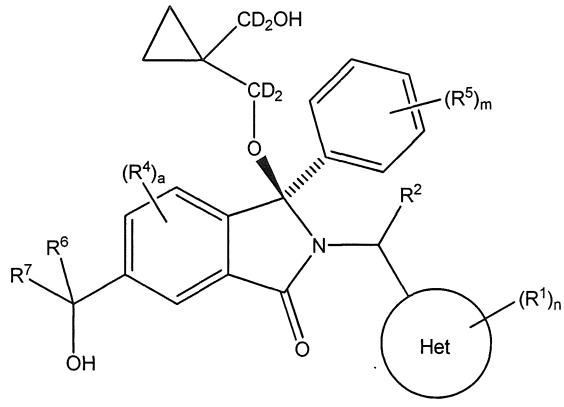
(In').

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

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

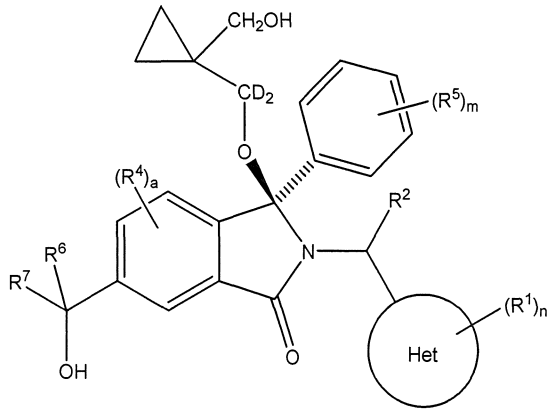
Theo một phương án, q bằng 0 hoặc 1 và R^x và R^y là hydro hoặc đơteri.

Theo một phương án, A là nhóm xyclopropyl (nghĩa là g bằng 1), t bằng 1, s bằng 1, X là hydroxy và các nguyên tử 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:

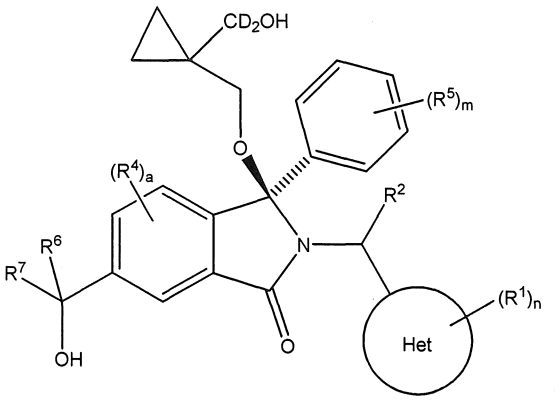


(Io)

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:

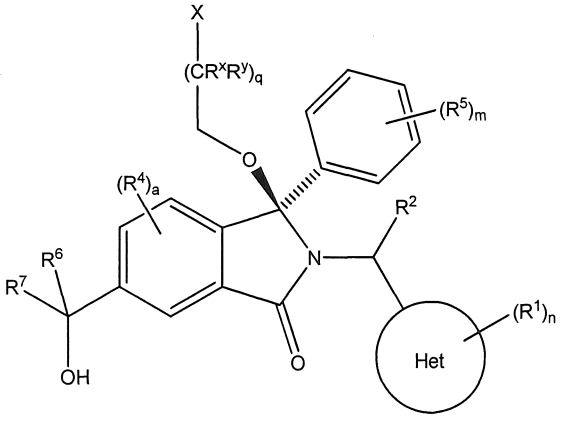


(Io') hoặc



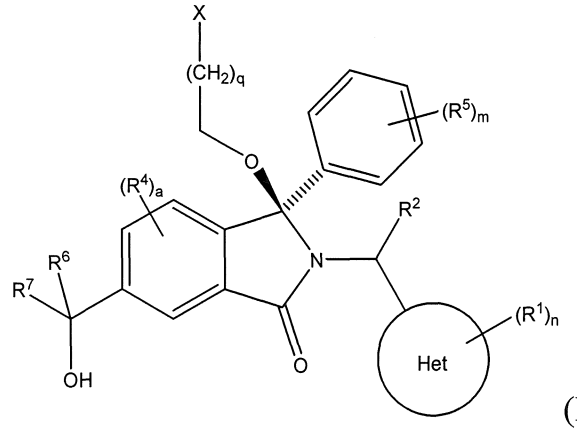
(Io'')

Theo một phương án, R^3 là nhóm $-(CR^xR^y)_q-X$ 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):



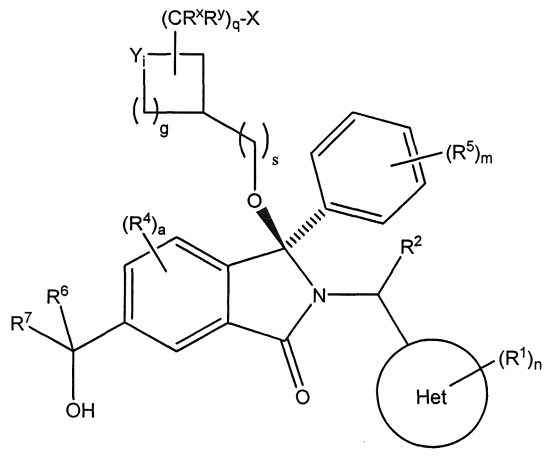
(Ip).

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:



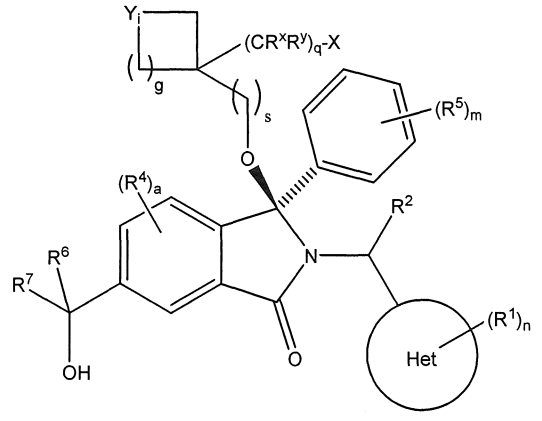
(Ip')

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')

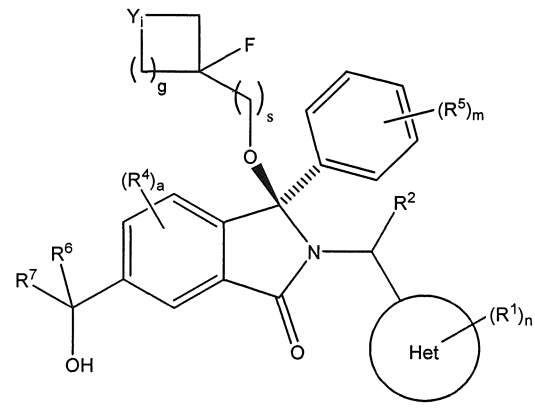
Theo một phương án, hợp chất có công thức (Iq') là hợp chất trong đó q bằng 1 và R^x, R^y và X là hydro.

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.

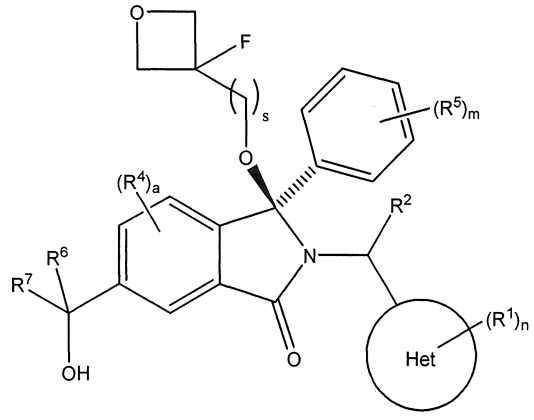
Theo một phương án, q bằng 0 và X là F và hợp chất có công thức (Iq') là hợp chất có công thức (Iq'') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(Iq'')

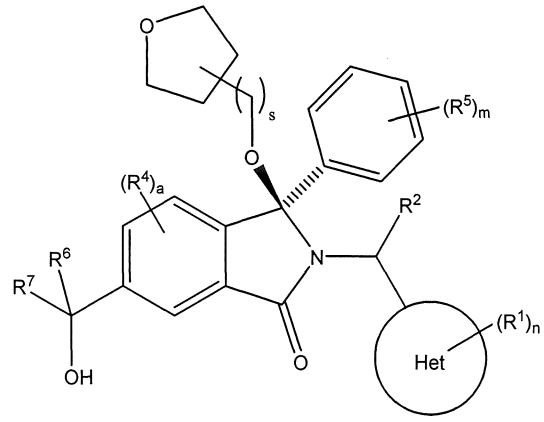
Theo một phương án của hợp chất có công thức (Iq') hoặc hợp chất có công thức (Iq''), g bằng 1, i bằng 1 và Y là O.

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:

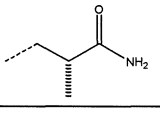
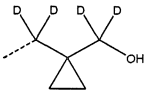
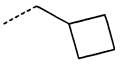
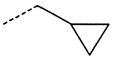
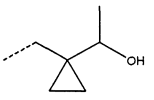
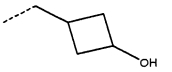
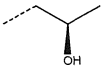
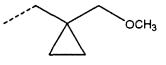
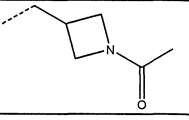
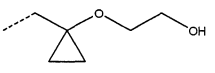
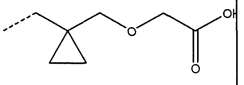
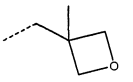
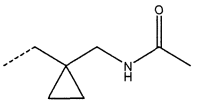
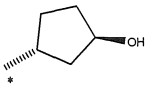
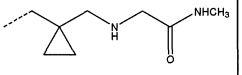
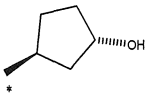
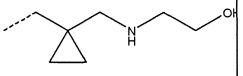
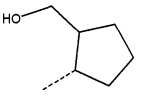
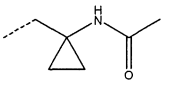
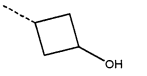
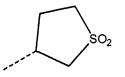
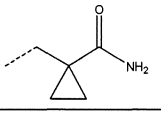
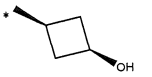
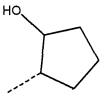
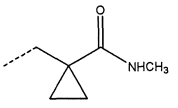
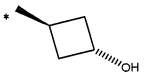
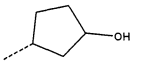
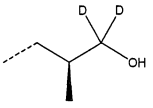
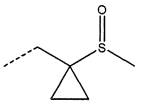
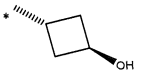
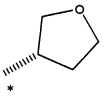
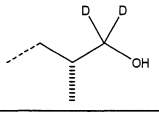
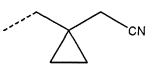
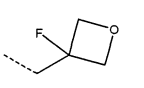
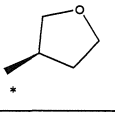
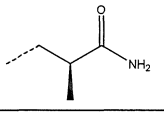
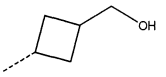


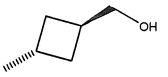
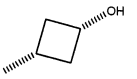
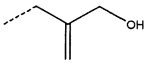
(Iq'''').

Theo một phương án, s bằng 0, t bằng 1, A là nhóm tetrahydofuranyl, q bằng 0

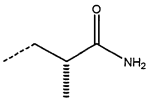
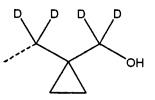
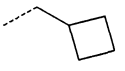
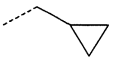
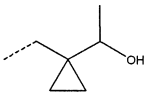
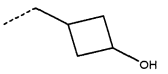
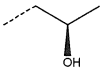
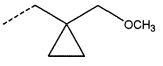
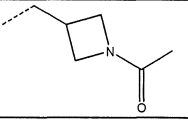
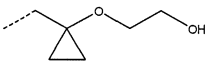
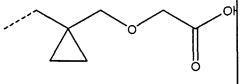
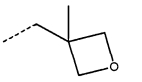
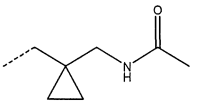
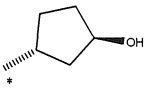
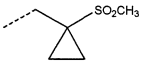
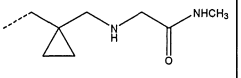
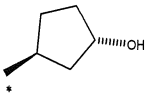
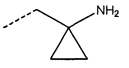
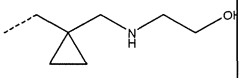
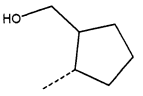
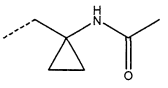
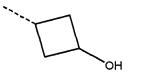
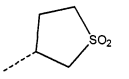
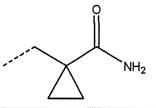
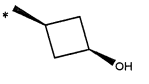
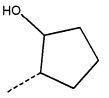
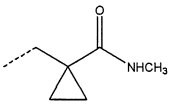
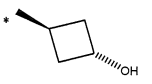
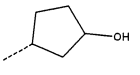
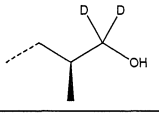
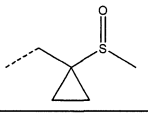
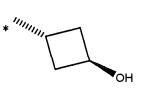
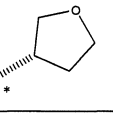
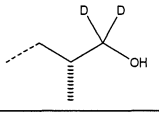
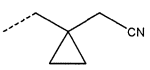
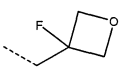
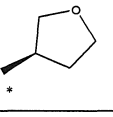
và X là hydro. Theo một phương án, R^3 là nhóm tetrahydrofuranyl và s bằng 0.

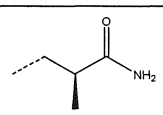
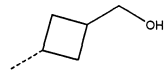
Theo một phương án, $-(CH_2)_sR^3$ được chọn từ các nhóm trong bảng sau (điểm gắn với oxy được thể hiện bằng liên kết nét đứt hoặc các điểm liên kết được đánh dấu bằng ký hiệu "*"):

$-CH_3$			
$-CH_2CH_2OH$			
			
$-CH_2C(CH_3)(CH_2OH)_2$			
$-CH_2CH_2CH_2OH$			
$-CH_2CH_2OCH_3$			
$-CH_2C(CH_3)_2OH$			
$-CH_2CH(OH)CH_2CH_3$			
$-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$			
$-CH_2CH_2SO_2CH_3$			
			
			
			H

-CD_2CD_2OH			

Theo một phương án, -$(CH_2)_sR^3$ được chọn từ các nhóm 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			
			
-$CH_2C(CH_3)(CH_2OH)_2$			
-$CH_2CH_2CH_2OH$			
-$CH_2CH_2OCH_3$			
-$CH_2C(CH_3)_2OH$			
-$CH_2CH(OH)CH_2CH_3$			
-$CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$			
-$CH_2CH_2SO_2CH_3$			
			
			

			H

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.

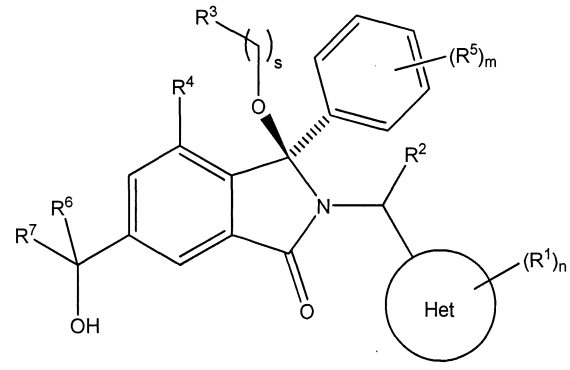
Nhóm R^4 và a

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:



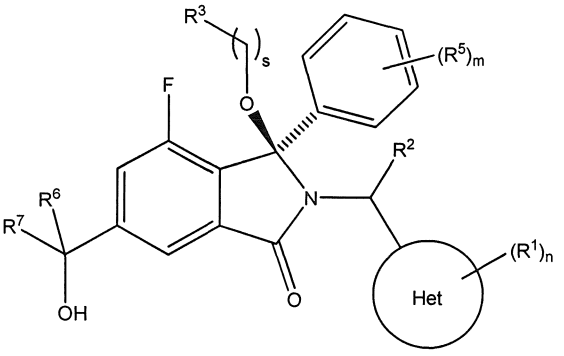
(Ir)

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.

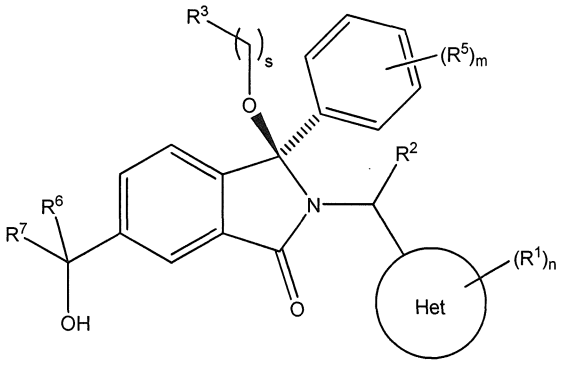
Theo một phương án, a bằng 1, nhóm thế R^4 là ở vị trí 4 của isoindolin-1-on, và

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 R^4 không có mặt (nghĩa là hydrogen).

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

Nhóm R^5 và m

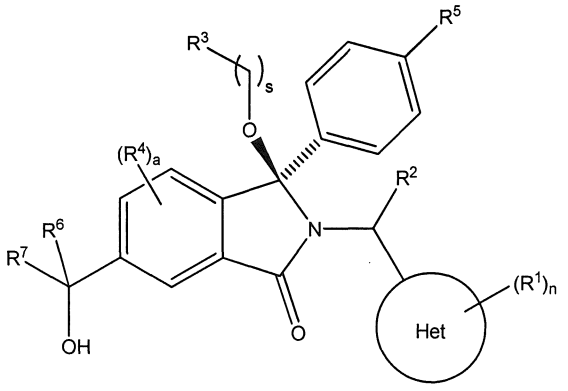
m bằng 1 hoặc 2. Nói theo cách khác, nhóm phenyl có thể có 1 hoặc 2 nhóm thế R^5.

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, *p*-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.

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, 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 để tạo thành C_{3-6}xycloalkyl hoặc heteroxyclyl 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, 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 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;

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

k được chọn từ 1 và 2.

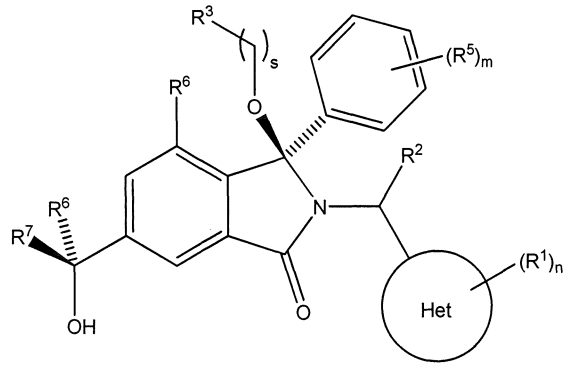
Theo một phương án, R^6 và R^7 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, -COOC_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_j$-O-C_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_j$-O-(hydroxyC_{1-6}alkyl), -C_{1-6}alkyl-NR^xR^y, -$(CR^xR^y)_p$-$CONR^xR^y$, -$(CR^xR^y)_p$-NR^xCOR^y,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

Theo một phương án, R^7 là nhóm xycloalkyl, nhóm 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).

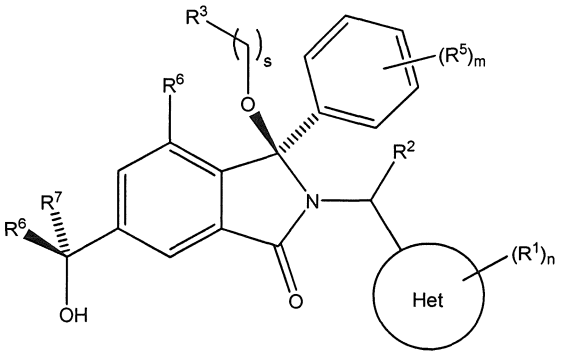
Theo một phương án, R^7 là nhóm xycloalkyl hoặc nhóm xycloalkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z trong đó R^z là hydroxy.

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



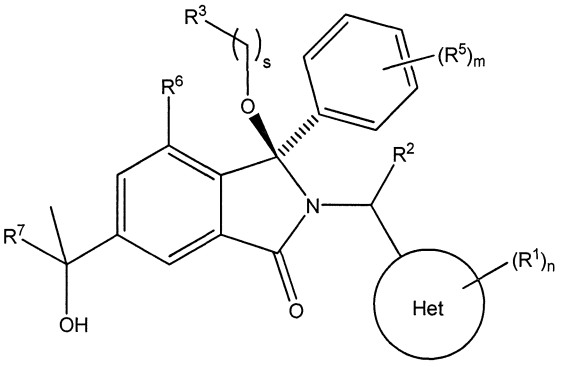
Chất đồng phân không đối quang 2B

Để tránh hiểu nhầm, hợp chất có công thức chung (I) và tất cả các công thức phụ bao gồm cả các 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), nhóm 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.

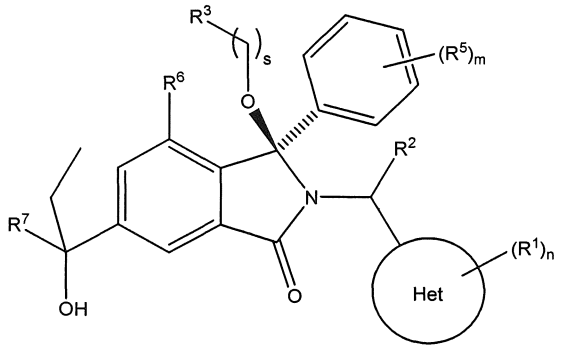
Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), nhóm R^6 và R^7 là khác nhau và hợp chất là chất đồng phân không đối quang 2B hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó.

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 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, -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 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(CH_3)-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_{3-6}xycloalkyl, và -CH_2-C_{3-6}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) trong đó nhóm dị vòng này 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 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 này 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 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 R^z, ví dụ, được chọn từ halogen (ví dụ, flo), C_{1-6}alkyl (ví dụ, metyl), C_{1-6}alkoxy (ví dụ, metoxy),and -C(=O)C_{1-6}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 các nhóm dị vòng có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z và trong đó nhóm dị vòng này 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),and -C(=O)C_{1-6}alkyl (ví dụ, -C(=O)CH_3).

Theo một phương án, R^7 được chọn từ các nhóm heteroxyclyl chứa 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 heteroxyclyl 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 pyrazolyl (ví dụ, pyrazol-4-yl hoặc pyrazol-3-yl).

Theo một phương án, R^7 được chọn từ nhóm heteteroxyclyl 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, where R^z là hydroxy. Theo một phương án, R^7 là nhóm xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy. Theo một phương án, R^7 là nhóm 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 nhóm -$(CR^xR^y)_p$-$CONR^xR^y$ 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 nhóm -$(CR^xR^y)_p$-$CONR^xR^y$. Theo một phương án, R^7 là nhóm -$(CR^xR^y)_p$-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 nhóm -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 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 nhóm -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

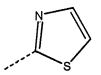
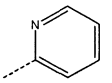
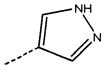
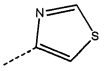
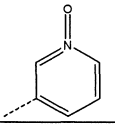
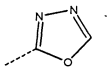
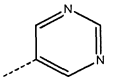
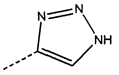
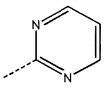
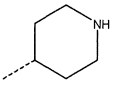
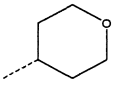
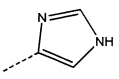
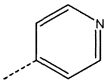
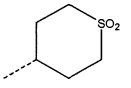
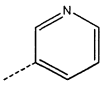
dụ, triflometyl), C_{2-6}alkenyl (ví dụ, C_2alkenyl), hydroxyC_{1-6}alkyl (ví dụ, -CH_2OH, -CH_2CH_2OH), -C_{1-6}alkyl-NR^xR^y (ví dụ, -CH_2NH_2, -CH_2NHCH_3, -$CH_2N(CH_3)_2$, hoặc -CH_2-NH-xyclopropyl), -$(CR^xR^y)_p$-$CONR^xR^y$ (ví dụ, -$(CO)NHCH_3$, -$(CO)NHCH_2CH_3$, -$(CO)NHCH_2CH_2NH_2$ hoặc -$(CO)NH(CH(CH_3)_2)$), -$(CH_2)_j$-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).

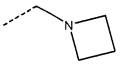
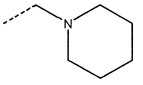
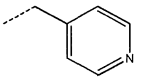
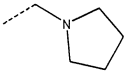
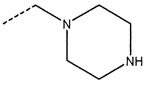
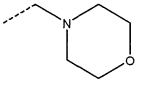
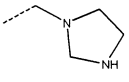
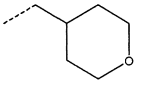
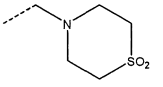
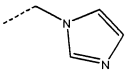
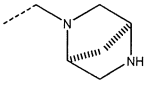
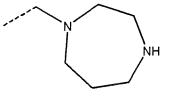
Theo một phương án, R^6 được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl (ví dụ, -CH_3 hoặc -CH_2CH_3), C_{2-6}alkenyl (ví dụ, -$CH=CH_2$) và haloC_{1-6}alkyl (ví dụ, -CF_3).

Theo một phương án, R^7 là C_{1-6}alkyl (ví dụ, -CH_3 hoặc -CH_2CH_3), C_{3-8}xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclohexyl), C_{2-6}alkenyl (ví dụ, -$CH=CH_2$), haloC_{1-6}alkyl (ví dụ, -CF_3), hydroxyC_{1-6}alkyl (ví dụ, -CH_2OH hoặc -CH_2CH_2OH), -C_{1-6}alkyl-NR^xR^y (ví dụ, -CH_2NH_2, -$CH_2N(CH_3)_2$, -CH_2NHCH_3, hoặc -CH_2NH(xyclopropyl)), -$(CR^xR^y)_p$-$CONR^xR^y$ (ví dụ, -C(=O)$NHCH_3$, -$(CO)NHCH_2CH_3$, -$(CO)NHCH_2CH_2NH_2$, -C(=O)$NH(CH(CH_3)_2)$), hoặc -$(CH_2)_j$-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, $-CH_2NHC(=O)CH_3$), $-(CR^xR^y)_p-O-CH_2-CONR^xR^y$ (ví dụ, $-CH_2OCH_2C(=O)N(CH_3)_2$), $-(CH_2)_j-O-$(hydroxyC_{1-6}alkyl) (ví dụ, $-CH_2OCH_2CH_2OH$), nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng ví dụ,
(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt):

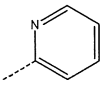
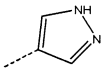
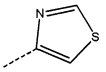
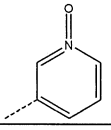
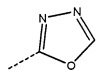
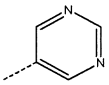
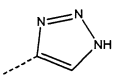
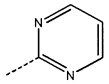
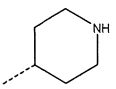
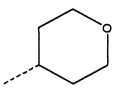
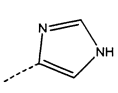
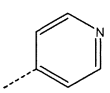
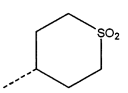
		
		
		
		
		
		
		

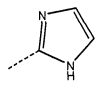
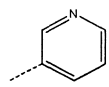
hoặc $-CH_2-$nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng ví dụ,
(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt)

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), hydroxyalkyl (ví dụ, $-CH_2CH_2OH$), halogen (ví dụ, flo), =O, C_{1-6}alkoxy (ví dụ, metoxy), $-C(=O)C_{1-6}$alkyl (ví dụ, $-C(=O)CH_3$), $-C(=O)$hydroxyC_{1-6}alkyl (ví dụ, $-C(=O)CH_2OH$), nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng (ví dụ, oxetanyl hoặc pyrimidinyl), và $-S(O)_d-C_{1-4}$alkyl trong đó d được chọn từ 0, 1 và 2 (ví dụ, $-SO_2-CH_3$).

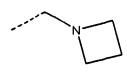
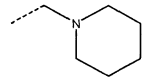
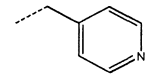
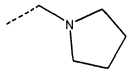
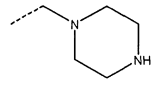
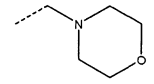
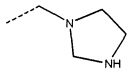
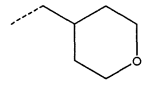
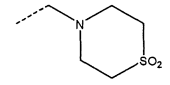
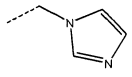
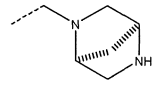
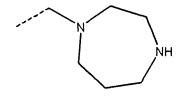
Theo một phương án, R^7 là C_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$), C_{3-8}xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclohexyl), C_{2-6}alkenyl (ví dụ, $-CH=CH_2$), haloC_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CF_3$), hydroxyC_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CH_2OH$ hoặc $-CH_2CH_2OH$), $-C_{1-6}$alkyl-NR^xR^y (ví dụ, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NHCH_3$, hoặc $-CH_2NH$(xyclopropyl)), $-(CR^xR^y)_p-CONR^xR^y$ (ví dụ, $-C(=O)NHCH_3$, $-(CO)NHCH_2CH_3$, $-(CO)NHCH_2CH_2NH_2$, $-C(=O)NH(CH(CH_3)_2)$), hoặc $-(CH_2)_j-O-C_{1-6}$alkyl (ví dụ, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$ hoặc $-CH_2OCD_3$), $-(CR^xR^y)_p-NR^xCOR^y$ (ví dụ, $-CH_2NHC(=O)CH_3$), $-(CR^xR^y)_p-O-CH_2-CONR^xR^y$ (ví dụ, $-CH_2OCH_2C(=O)N(CH_3)_2$), $-(CH_2)_j-O-$(hydroxyC_{1-6}alkyl) (ví dụ, $-CH_2OCH_2CH_2OH$), 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,

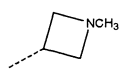
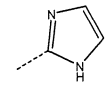
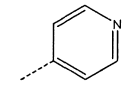
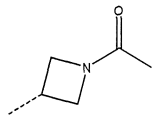
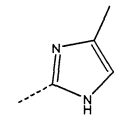
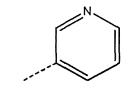
(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt)

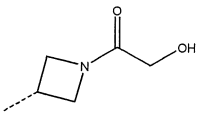
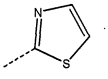
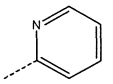
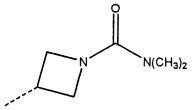
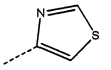
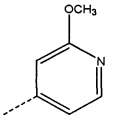
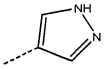
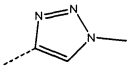
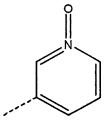
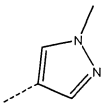
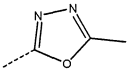
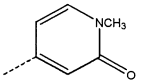
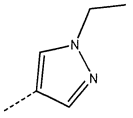
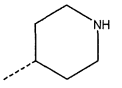
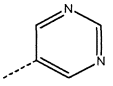
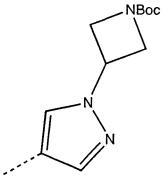
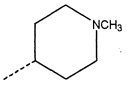
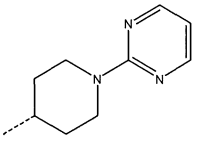
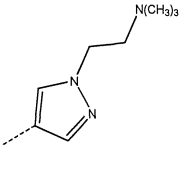
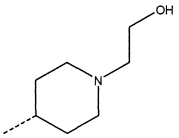
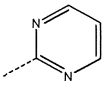
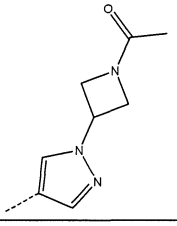
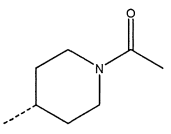
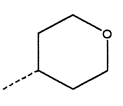
		
		
		
		

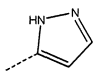
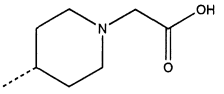
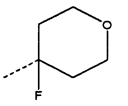
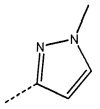
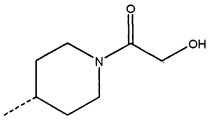
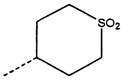
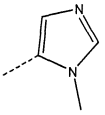
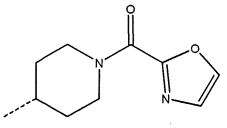
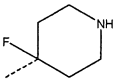
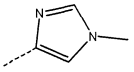
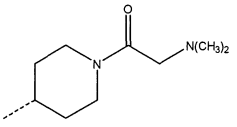
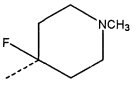
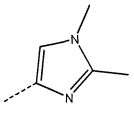
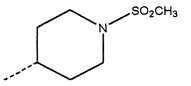
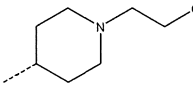
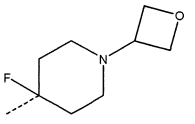
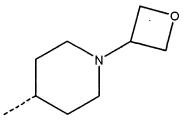
trong đó khi gốc R^7 chứa nhóm dị vòng, nhóm dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z được chọn từ C_{1-6}alkyl (ví dụ, metyl), halogen (ví dụ, flo), =O, C_{1-6}alkoxy (ví dụ, metoxy), -C(=O)C_{1-6}alkyl (ví dụ, -C(=O)CH_3), -C(=O)hydroxyC_{1-6}alkyl (ví dụ, -C(=O)CH_2OH), nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng (ví dụ, pyrimidinyl), và -$S(O)_d$-C_{1-4}alkyl trong đó d được chọn từ 0, 1 và 2 (ví dụ, -SO_2-CH_3).

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)

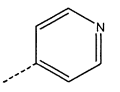
		
		

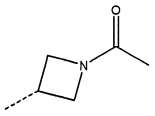
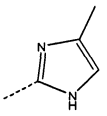
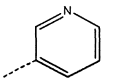
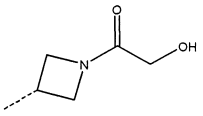
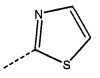
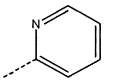
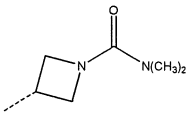
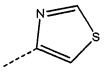
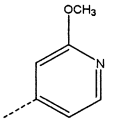
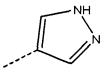
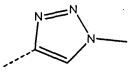
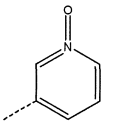
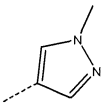
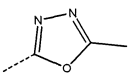
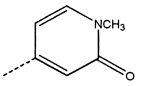
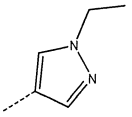
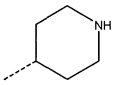
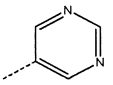
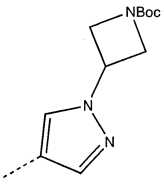
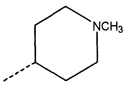
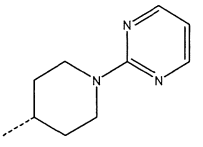
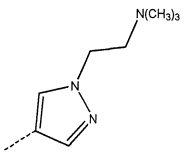
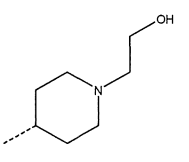
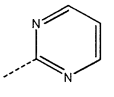
		
		
		
		
		
		
		
		

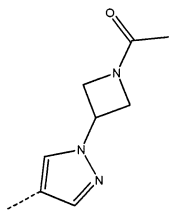
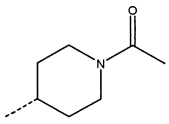
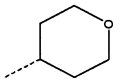
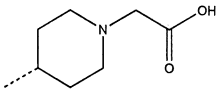
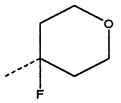
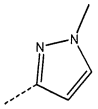
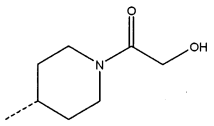
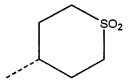
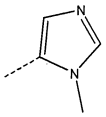
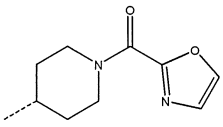
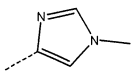
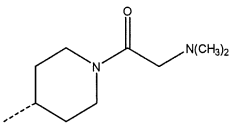
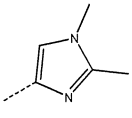
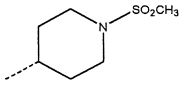
		
		
		
		
		
		

Theo một phương án của công thức (I), R^7 là nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z ví dụ,

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

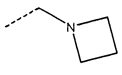
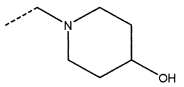
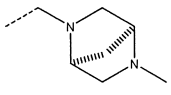
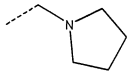
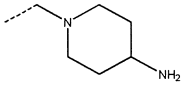
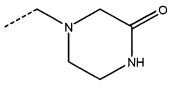
		

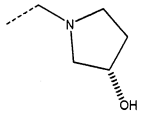
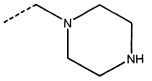
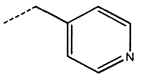
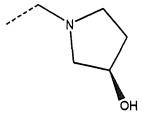
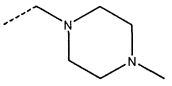
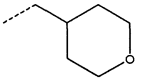
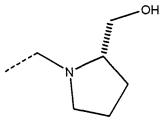
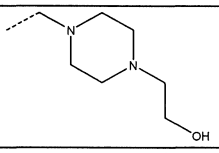
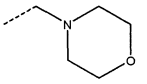
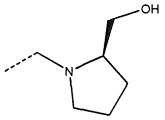
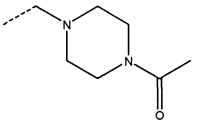
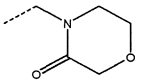
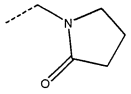
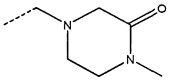
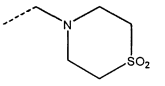
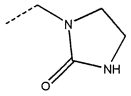
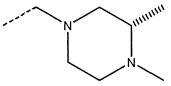
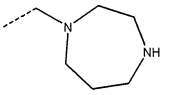
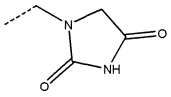
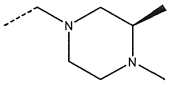
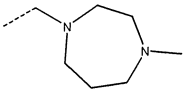
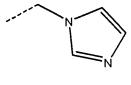
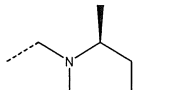
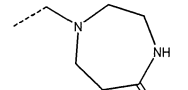
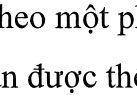
		
		
		
		
		
		
		
		

Theo một phương án, R^7 là -CH_2-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z ví dụ,

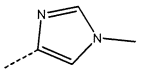
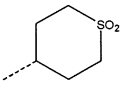
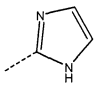
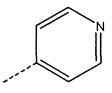
(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt)

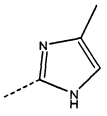
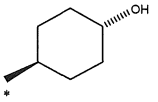
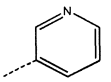
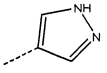
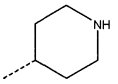
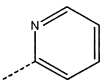
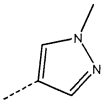
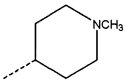
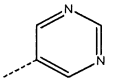
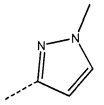
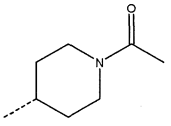
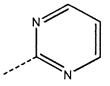
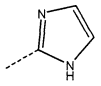
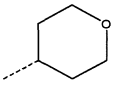
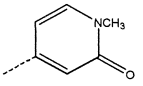
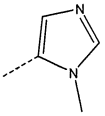
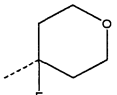
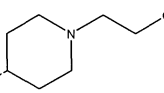
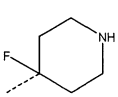
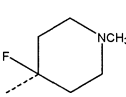
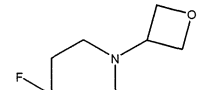
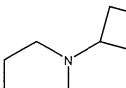
		
		

Theo một phương án, R^7 được chọn từ:

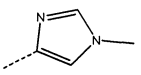
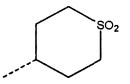
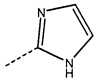
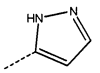
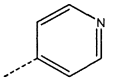
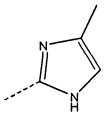
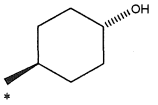
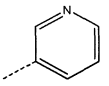
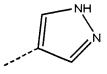
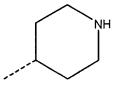
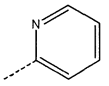
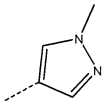
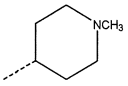
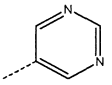
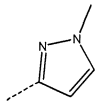
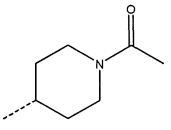
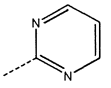
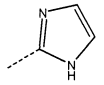
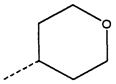
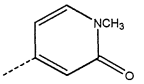
(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt):

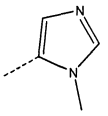
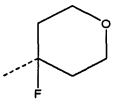
-CH_3		
		

Theo một phương án R^7 được chọn từ:

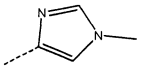
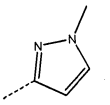
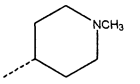
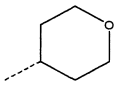
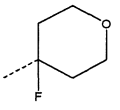
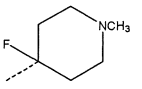
(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt):

-CH_3		
		
		
		
		
		
		

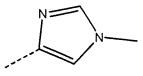
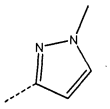
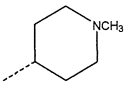
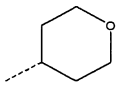
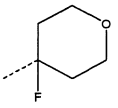
Theo một phương án, R^7 được chọn từ:

(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 $C_{1\text{-}6}$alkyl (như $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ hoặc $-CH_2CH_2CH_3$, ví dụ, $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$). Theo một phương án, R^6 là $C_{1\text{-}6}$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 $C_{1\text{-}6}$alkyl (như metyl hoặc etyl ví dụ, metyl) và R^7 được chọn từ hydroxy$C_{1\text{-}6}$alkyl và $-(CH_2)$-O-$C_{1\text{-}6}$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

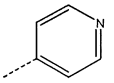
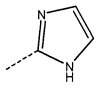
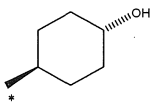
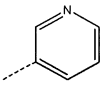
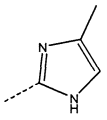
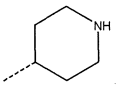
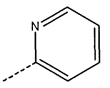
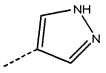
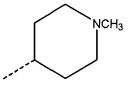
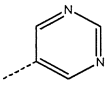
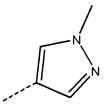
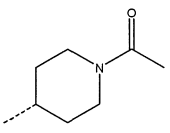
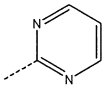
metyl.

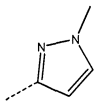
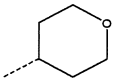
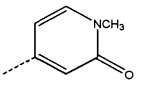
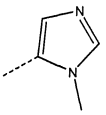
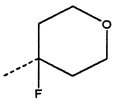
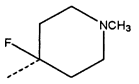
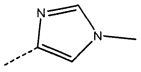
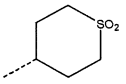
Theo một phương án, R^6 là C_{1-6}alkyl hoặc haloC_{1-6}alkyl (ví dụ, metyl, monoflometyl, triflometyl hoặc etyl).

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 (ví dụ, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ hoặc $-CH_2CH_2CH_3$ như metyl hoặc etyl ví dụ, etyl) và R^7 được chọn từ:

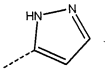
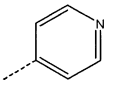
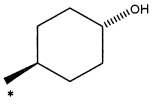
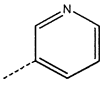
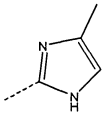
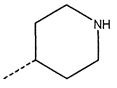
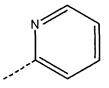
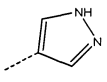
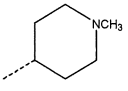
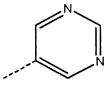
(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt hoặc các điểm liên kết được đánh dấu bằng ký hiệu "*"):

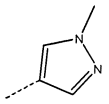
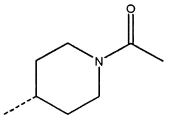
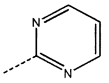
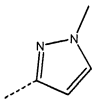
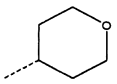
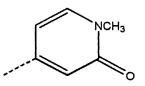
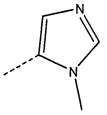
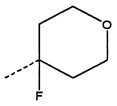
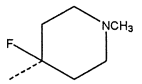
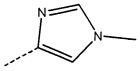
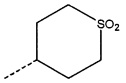
$-CH_3$		
		
		
		
		

Theo một phương án, R^6 là $C_{1\text{-}6}$alkyl (ví dụ, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ hoặc $-CH_2CH_2CH_3$ như metyl hoặc etyl ví dụ, etyl) và R^7 được chọn từ:

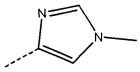
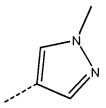
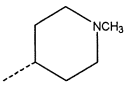
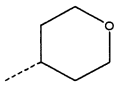
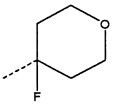
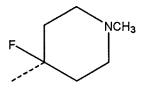
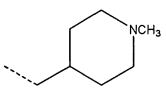
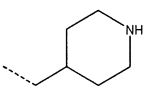
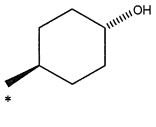
(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt hoặc các điểm liên kết được đánh dấu bằng ký hiệu "*"):

$-CH_3$		
		
		
		

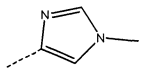
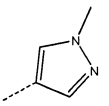
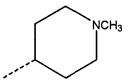
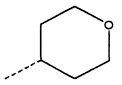
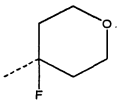
Cụ thể, nhóm R^7 là:

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

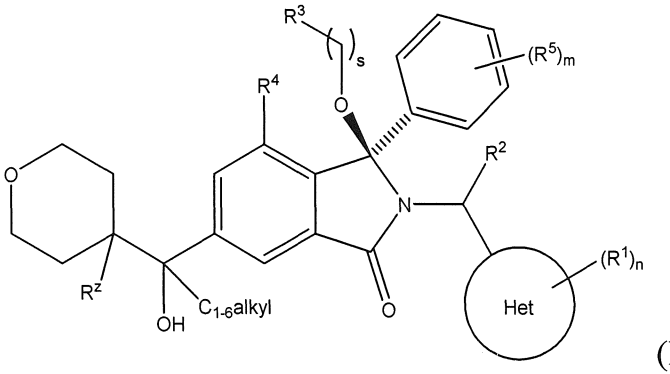
		
		
		

Cụ thể, nhóm R^7 là:

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

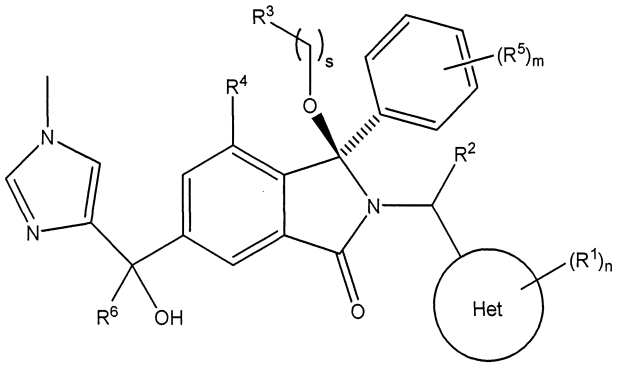
Theo một phương án, R^6 là C_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ hoặc $-CH_2CH_2CH_3$) như metyl hoặc etyl ví dụ, metyl) và R^7 là oxanyl, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Iw):



(Iw)

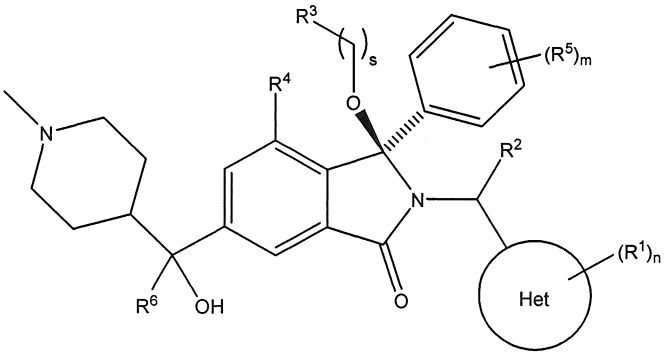
Theo một phương án của công thức (Iw), R_z là hydro hoặc flo.

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:



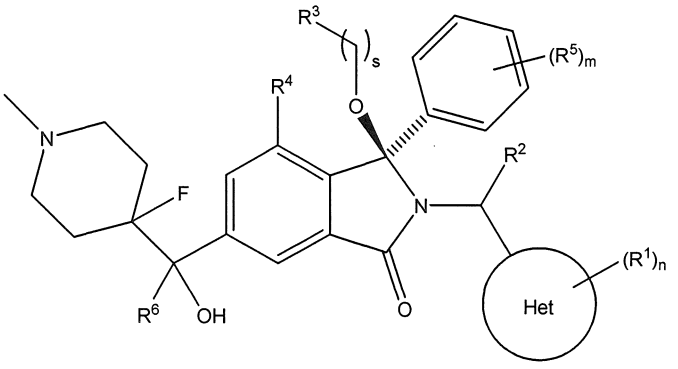
(Ix)

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 nhóm 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 nêu trên 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

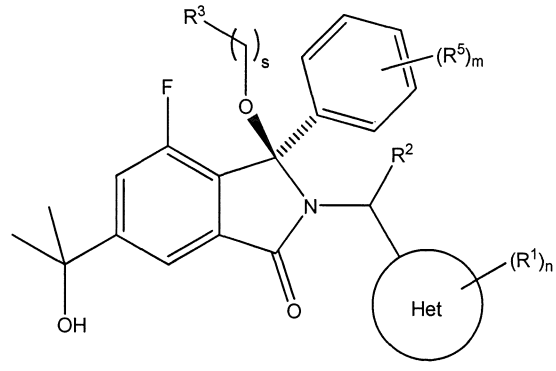
nhiều nhóm R^z (ví dụ, metyl imidazolyl).

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 nhóm C_{3-6}xycloalkyl 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 nhóm R^6 và R^7 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:

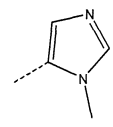
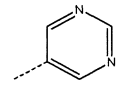


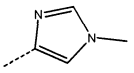
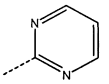
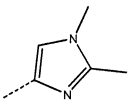
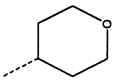
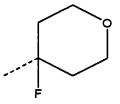
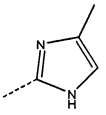
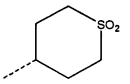
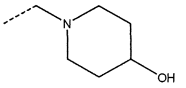
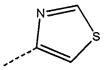
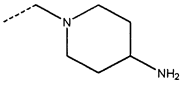
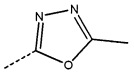
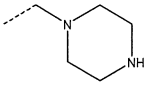
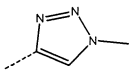
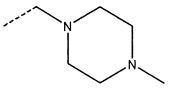
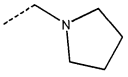
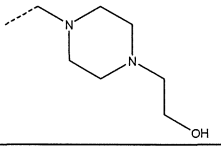
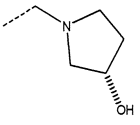
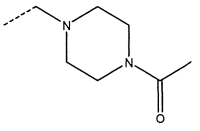
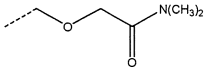
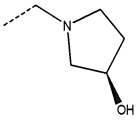
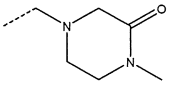
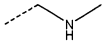
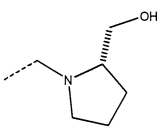
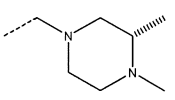
(Iy).

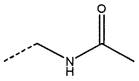
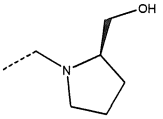
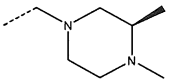
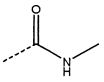
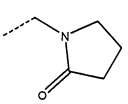
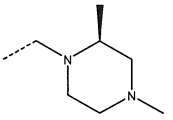
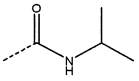
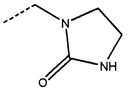
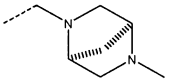
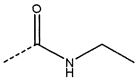
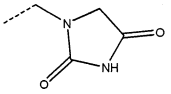
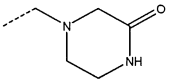
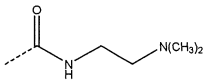
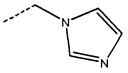
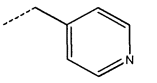
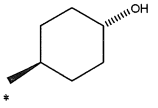
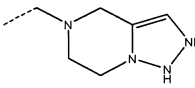
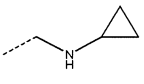
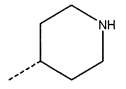
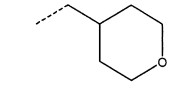
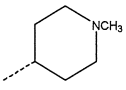
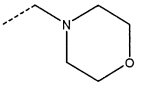
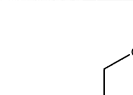
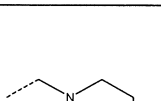
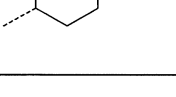
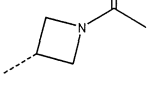
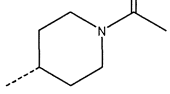
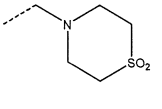
Theo một phương án, nhóm $-CR^6R^7OH$ không là nhóm $-C(CH_3)_2OH$.

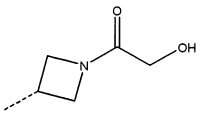
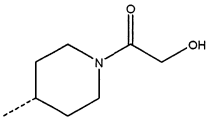
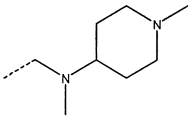
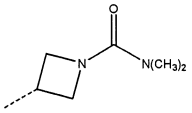
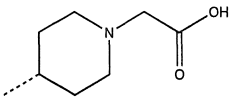
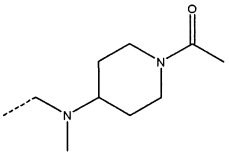
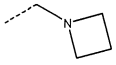
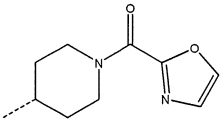
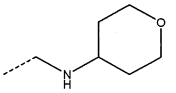
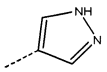
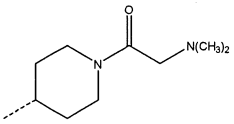
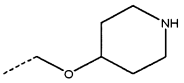
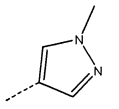
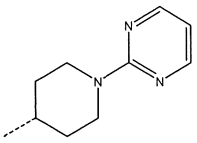
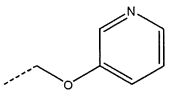
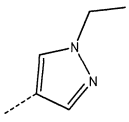
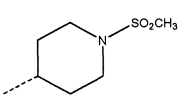
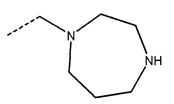
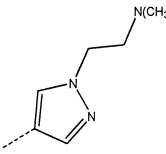
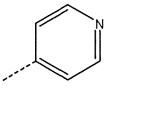
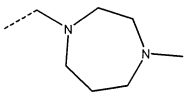
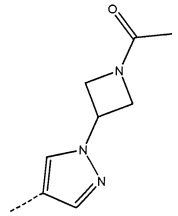
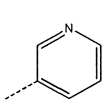
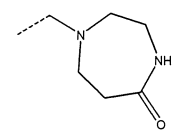
Theo một phương án, R^7 được chọn từ nhóm bao gồm:

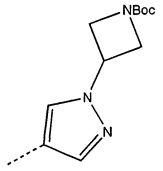
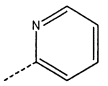
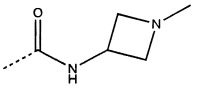
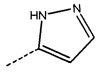
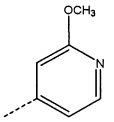
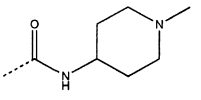
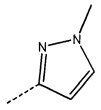
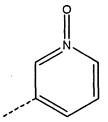
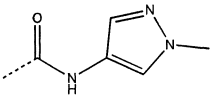
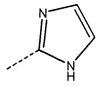
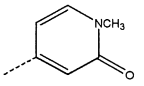
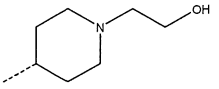
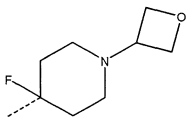
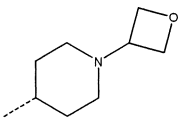
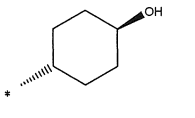
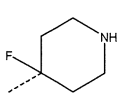
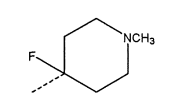
(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt hoặc điểm liên kết được thể hiện bằng ký hiệu "*"):

$-CH_3$		

-CH_2OH		
-CF_3		
-$CH_2N(CH_3)_2$		
-CH_2OCH_3		
-CH_2OCD_3		
-$CH_2OCH_2CH_3$		
-$CH_2OCH_2CH_2OH$		
-CH_2CH_2OH		
-CH_2CH_3		
-$CH=CH_2$		
		
		

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 dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng -C(=O)C_{1-4}alkyl, nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế

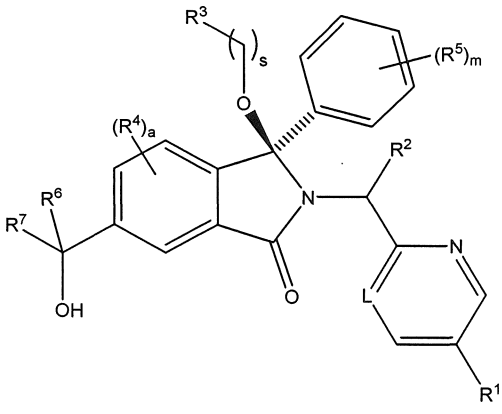
bằng -C(=O)OC$_{1-4}$alkyl, nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng -C(=O)N(H)$_e$(C$_{1-4}$alkyl)$_{2-e}$, -C(=O)nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, C$_{3-8}$xycloalkyl và C$_{3-8}$xycloalkenyl.

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, nếu 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:



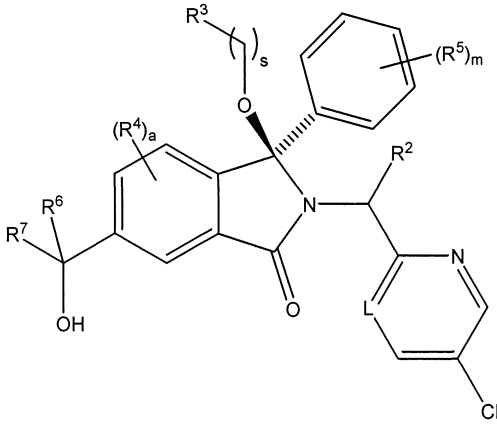
(II).

trong đó L là CR^1, CH hoặc N và 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, L là CH. Theo một phương án, L là N. Theo một phương án, L là CR^1 như C-OH hoặc C- hydroxyC_{1-4}alkyl (ví dụ, C-OH hoặc C-CH_2OH).

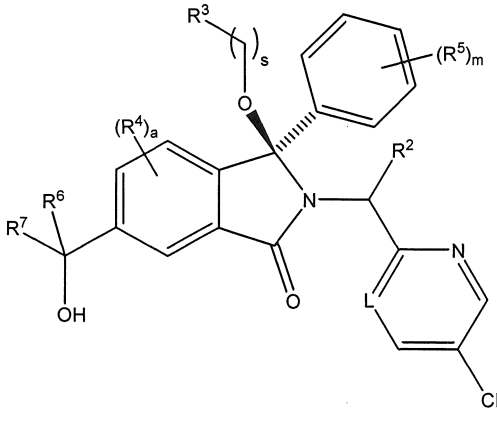
Theo một phương án, R^1 là clo, nitril, metyl hoặc metoxy. Theo một phương án, R^1 là hydroxy hoặc hydroxyC_{1-4}alkyl (ví dụ, hydroxyl).

Theo một phương án, R^1 là $O_{0,1}(CR^xR^y)_vCOOH$ (ví dụ, -COOH, -CH_2COOH, -OCH_2COOH hoặc -$C(CH_3)_2$COOH.

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:



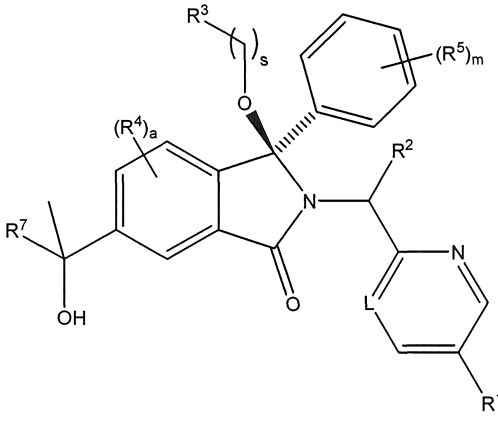
(IIa)



(IIb)

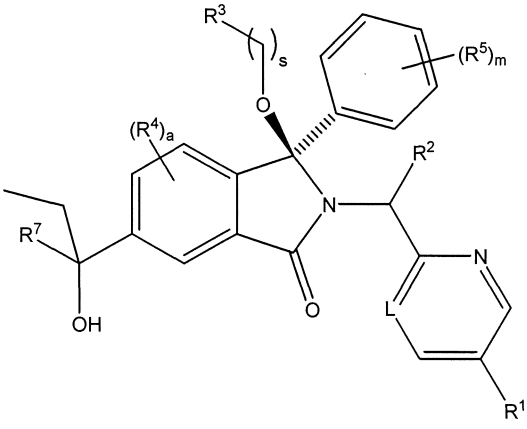
trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, m và s là như được xác định ở đây.

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



(IIIa)

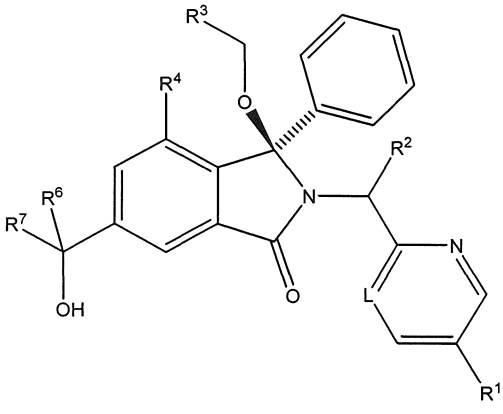
trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, m và s là như được xác định ở đây.



(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.

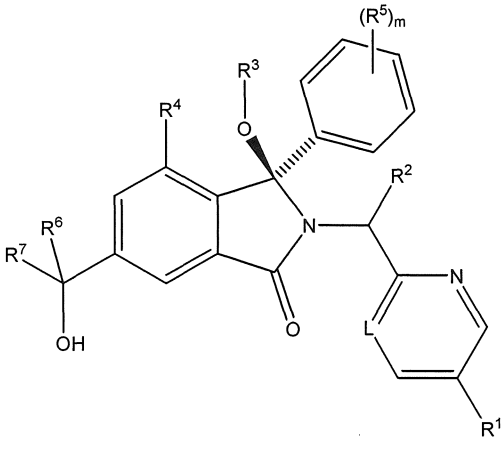
Theo một phương án, a bằng 1 và hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức (IVa) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(IVa).

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

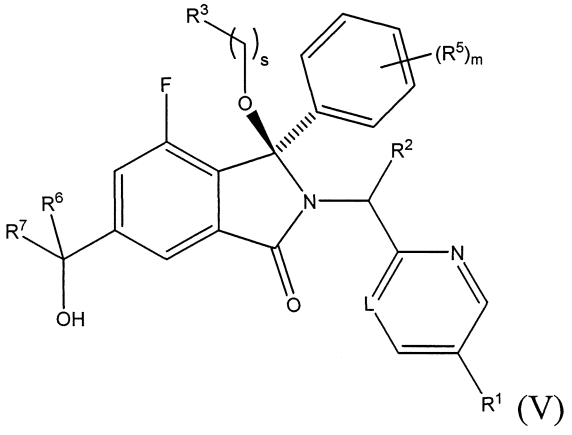
Theo một phương án, s bằng 0 và hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức (IVb) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(IVb).

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

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

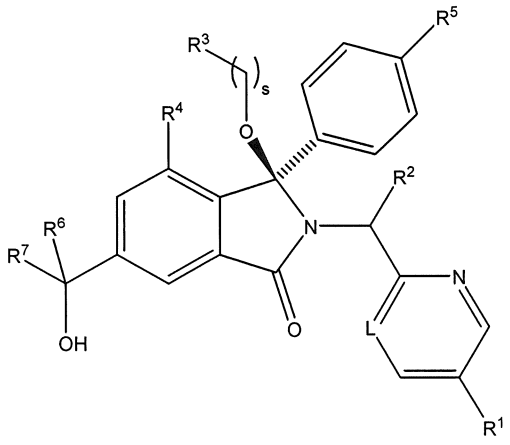


(V)

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

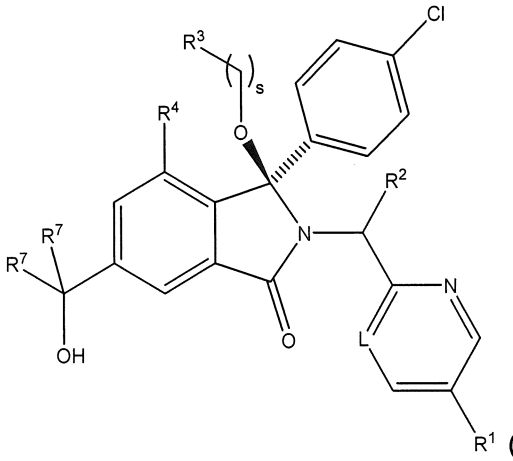
Theo một phương án, m bằng 1 và nhóm thế R^4 là ở vị trí 4 của nhóm phenyl,

và hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức (VI) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



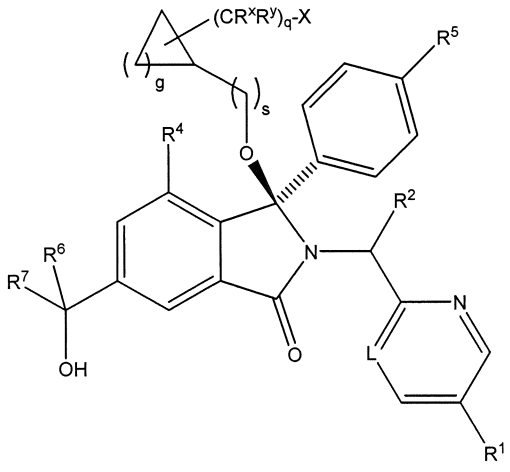
(VI).

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:



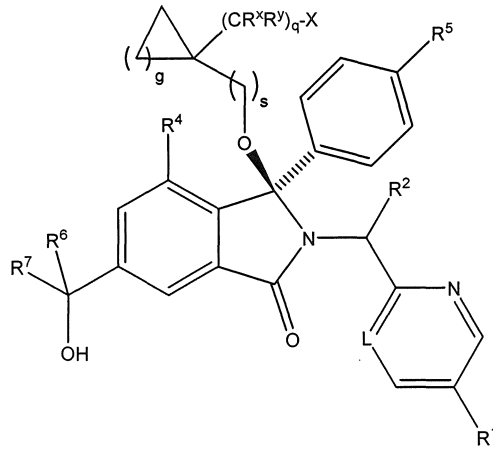
(VIa).

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:



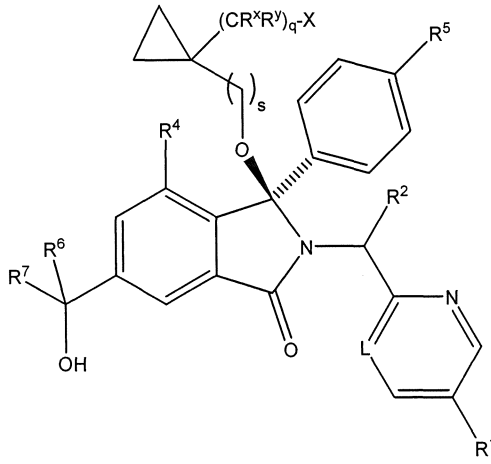
(VII).

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 (khi s bằng 1) hoặc nguyên tử oxy (khi 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:



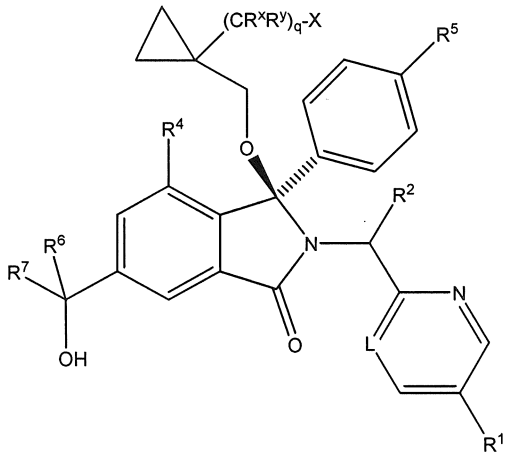
(VIIa)

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:



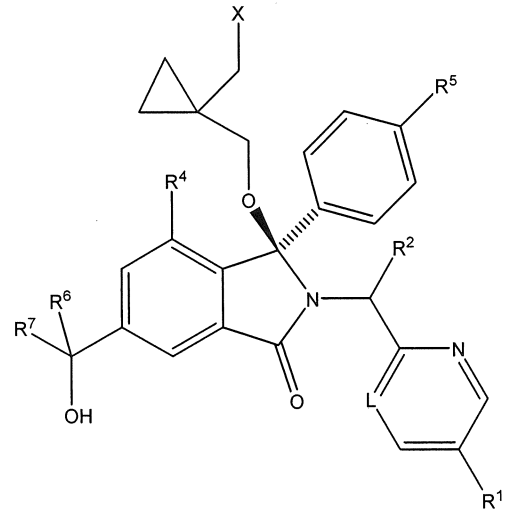
(VIIb).

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:



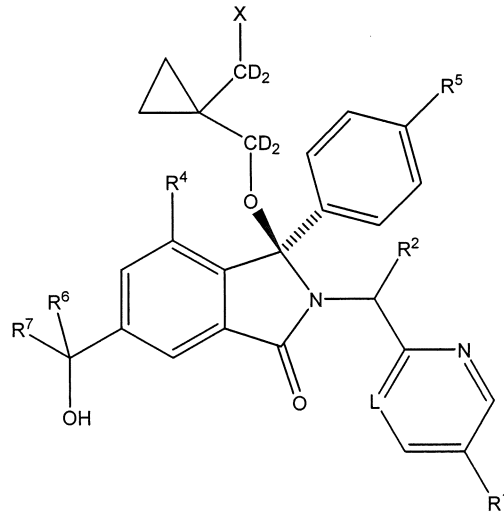
(VIIc).

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).

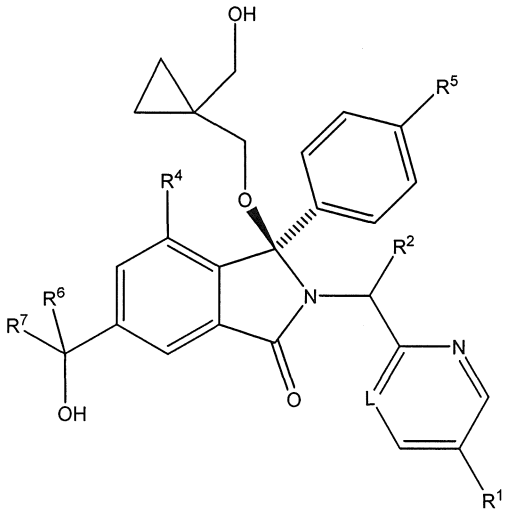
Theo một phương án, hợp chất có công thức (VIId) là hợp chất có công thức (VIId') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(VIId')

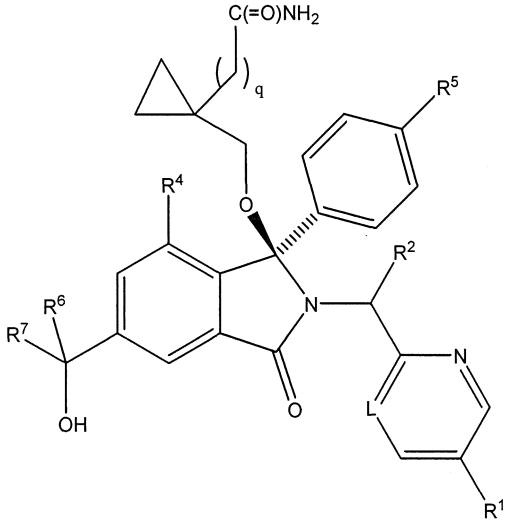
Theo một phương án, hợp chất có công thức (VIId) là hợp chất có công thức (VIId') và X là hydroxy.

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).

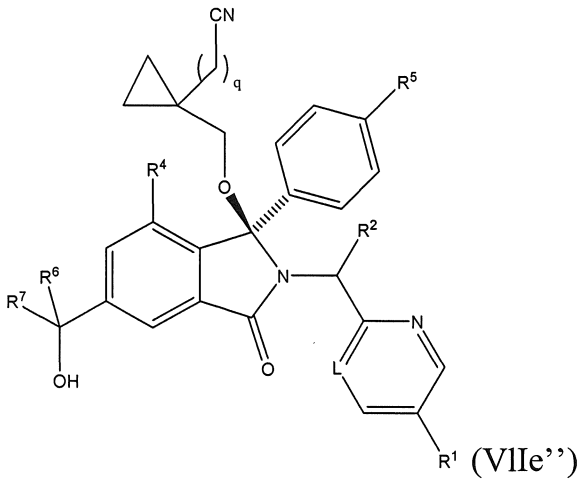
Theo một phương án, X là -C(=O)NH_2 và hợp chất có công thức (VIIe) là hợp chất có công thức (VIIe') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(VIIe')

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

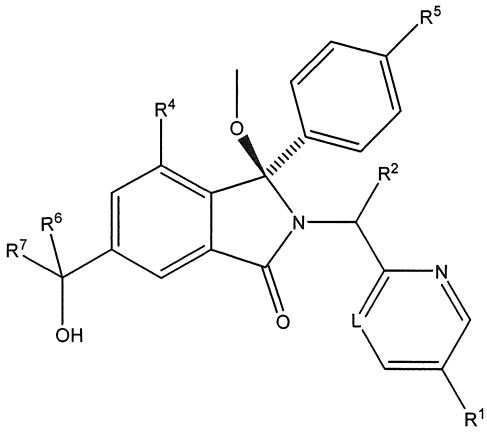
Theo một phương án, X là nhóm -CN và hợp chất có công thức (VIId) là hợp chất có công thức (VIIe'') hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



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

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

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

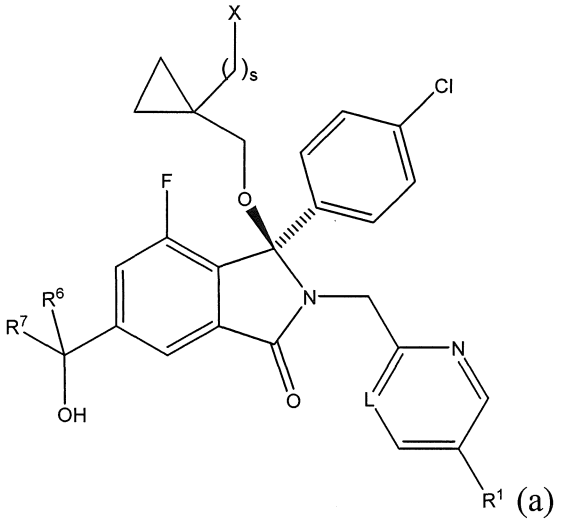
Theo một phương án của hợp chất có công thức (VIIa-e'), R^7 được chọn từ oxanyl và metyl.

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).

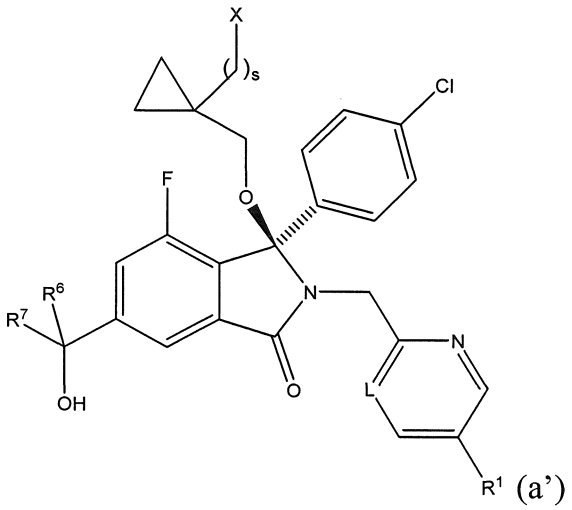
Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (a) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(a)

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

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, X là hydroxyl khi s bằng 1 hoặc X là nhóm -CN khi s bằng 0.

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.

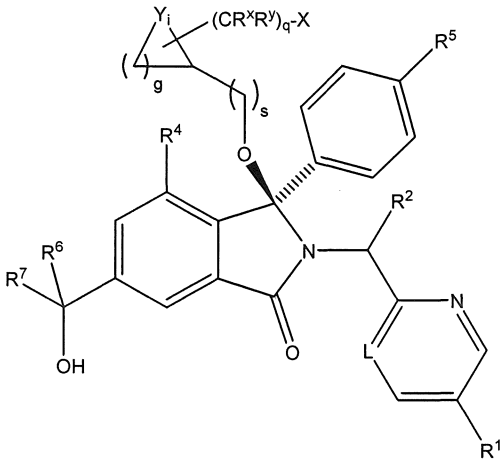
Theo một phương án của hợp chất có công thức (a), R^7 là piperidinyl, tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl) và/hoặc halo (ví dụ, flo).

Theo một phương án của hợp chất có công thức (a'), 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.

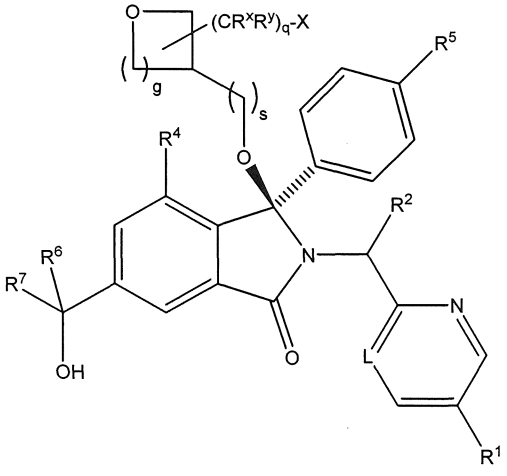
Theo một phương án của hợp chất có công thức (a'), R^7 là piperidinyl, tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl) và/hoặc halo (ví dụ, flo).

Theo một phương án, A là 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 (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:



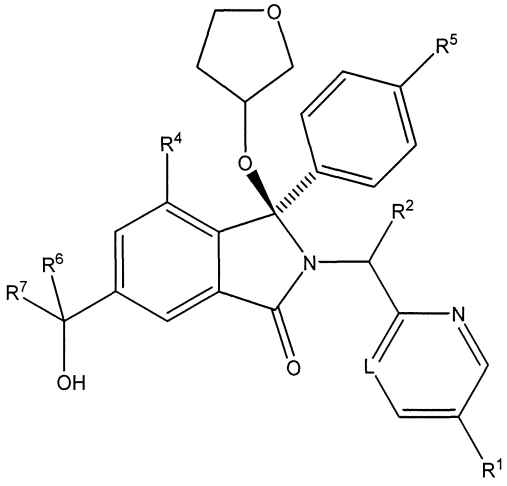
(b).

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).

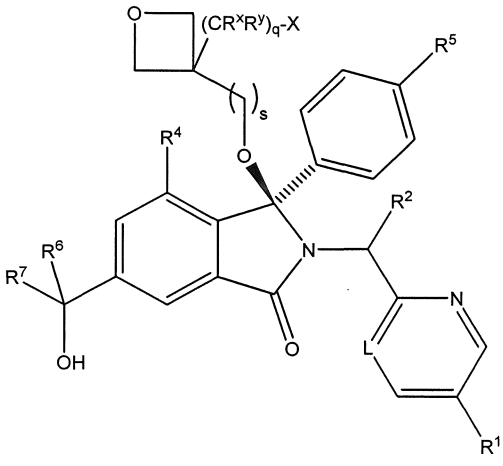
Theo một phương án, s bằng 0, g bằng 2, q bằng 0 và X là hydro, và hợp chất có công thức (b) là hợp chất có công thức (bb) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(bb).

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

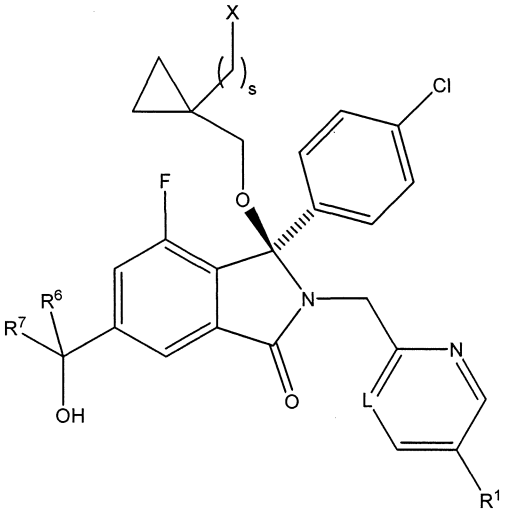
công thức (b) là hợp chất có công thức (bc) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(bc).

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

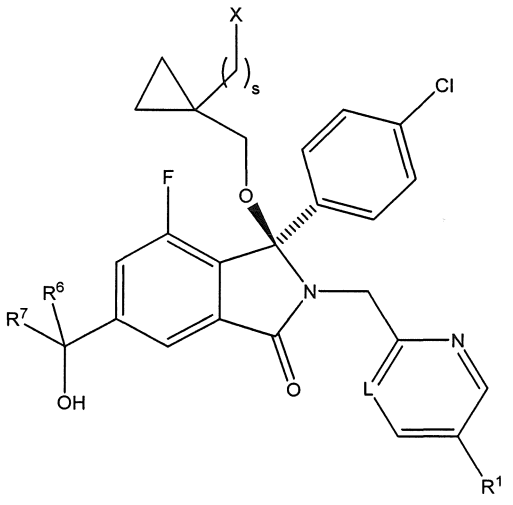
Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (c) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó:



(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 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'), 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 hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (II), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIIb), (IVa), (IVb), (V), (VI), (VIa), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId), (VIId'), (VIIe), (VIIe'), (a), (b), (ba), (bb), (bc) hoặc (c) và L là CH. Theo một phương án hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (II), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIIb), (IVa), (IVb), (V), (VI), (VIa), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId), (VIId'),

(VIIe), (VIIe'), (a), (b), (ba), (bb), (bc) hoặc (c) và L là N.

Theo một phương án hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (II), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIIb), (IVa), (IVb), (V), (VI), (VIa), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId), (VIId'), (VIIe), (VIIe'), (VIIe''), (VIIf), (a), (a'), (b), (ba), (bb), (bc), (c) hoặc (c') và L là CH. Theo một phương án hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (II), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIIb), (IVa), (IVb), (V), (VI), (VIa), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId), (VIId'), (VIIe), (VIIe'), (a), (b), (ba), (bb), (bc) hoặc (c) và L là N.

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:

Het là pyridinyl, pyrimidinyl, hoặc pyridazinyl, hoặc N-oxit của chúng

R^1 được gắn với nguyên tử cacbon và 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 $-CH_2CO_2H$;

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 nếu 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, 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, 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;

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:

Het là pyridinyl hoặc pyrimidinyl;

R^1 được gắn với nguyên tử cacbon và 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 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, 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:

Het là pyridinyl hoặc pyrimidinyl

R^1 được gắn với nguyên tử cacbon và 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:

Het là pyridinyl hoặc pyrimidinyl

R^1 được gắn với nguyên tử cacbon và 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 hydro hoặc -$(A)_t$-$(CR^xR^y)_q$-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 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;

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, 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;

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:

Het là pyridinyl hoặc pyrimidinyl

R^1 được gắn với nguyên tử cacbon và 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;

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:

Het là pyridinyl hoặc pyrimidinyl

R^1 được gắn với nguyên tử cacbon và 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 hydro và s bằng 1;

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;

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

n is, 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:

Het là pyridinyl, pyrimidinyl, hoặc pyridazinyl, hoặc N-oxit của chúng;

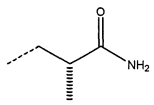
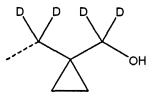
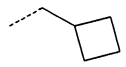
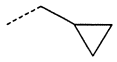
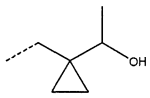
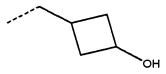
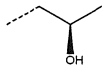
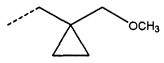
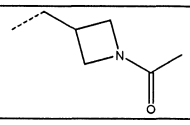
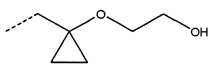
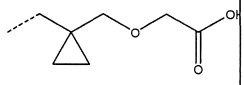
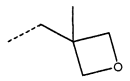
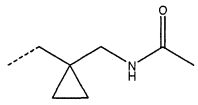
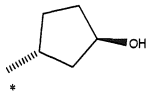
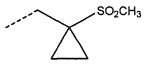
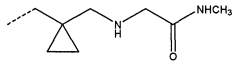
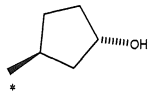
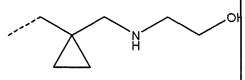
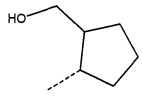
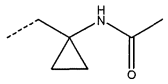
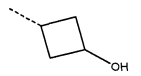
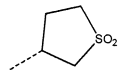
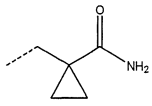
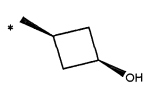
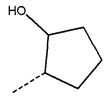
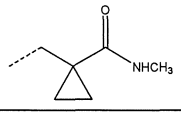
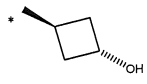
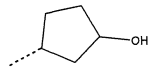
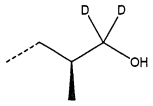
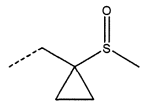
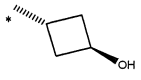
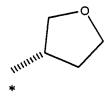
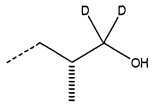
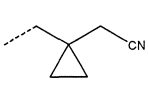
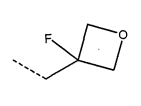
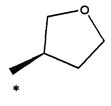
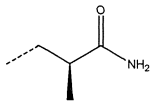
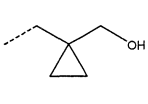
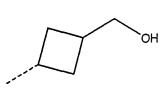
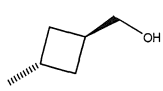
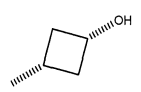
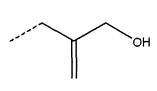
R^1 là halogen (ví dụ,Cl), nitril, hydroxy, C_{1-4}alkoxy (ví dụ, $-OCH_3$), C_{1-4}alkyl (ví dụ, CH_3) hoặc $-S(O)_d$-C_{1-4}alkyl;

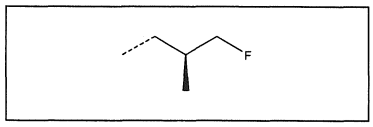
n bằng 1 hoặc 2;

R^2 được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl (ví dụ, $-CH_3$), hydroxyC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_2OH$ hoặc $-CH(OH)CH_2OH$), $-CH_2CO_2H$ và C_{2-6}alkenyl (ví dụ, $-CH=CH_2$);

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			
			
-$CH_2C(CH_3)(CH_2OH)_2$			
-$CH_2CH_2CH_2OH$			
-$CH_2CH_2OCH_3$			
-$CH_2C(CH_3)_2OH$			
-$CH_2CH(OH)CH_2CH_3$			
-$CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$			
-$CH_2CH_2SO_2CH_3$			
			
			
			-H
-CD_2CD_2OH			



R^4 là C_{1-4} alkyl (ví dụ, $-CH_3$), hoặc halogen (ví dụ, F hoặc Cl);

a bằng 0 hoặc 1;

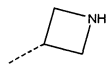
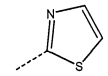
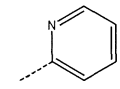
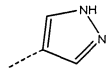
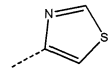
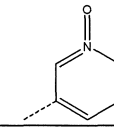
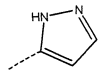
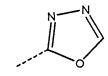
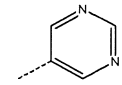
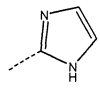
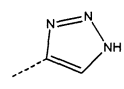
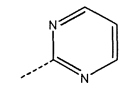
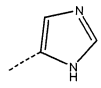
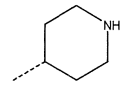
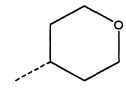
R^5 là halogen (ví dụ, Cl hoặc F), C_{1-4} alkyl (ví dụ, $-CH_2CH_3$), nitril, haloC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CF_3$, hoặc $-CF_2CH_3$), hoặc haloC_{1-4}alkoxy (ví dụ, $-OCF_3$);

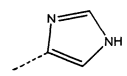
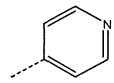
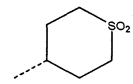
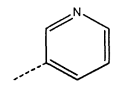
m bằng 1 hoặc 2;

R^6 là hydro, C_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$), C_{2-6}alkenyl (ví dụ, $-CH=CH_2$) và haloC_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CF_3$ hoặc $-CH_2F$);

R^7 là C_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$), C_{3-8}xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclohexyl), C_{2-6}alkenyl (ví dụ, $-CH=CH_2$), haloC_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CF_3$), hydroxyC_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CH_2OH$ hoặc $-CH_2CH_2OH$), $-C_{1-6}$alkyl-NR^xR^y (ví dụ, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NHCH_3$, hoặc $-CH_2NH$(xyclopropyl)), $-(CR^xR^y)_p-CONR^xR^y$ (ví dụ, $-C(=O)NHCH_3$, $-(CO)NHCH_2CH_3$, $-(CO)NHCH_2CH_2NH_2$, $-C(=O)NH(CH(CH_3)_2)$), hoặc $-(CH_2)_j-O-C_{1-6}$alkyl (ví dụ, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$ hoặc $-CH_2OCD_3$), $-(CR^xR^y)_p-NR^xCOR^y$ (ví dụ, $-CH_2NHC(=O)CH_3$), $-(CR^xR^y)_p-O-CH_2-CONR^xR^y$ (ví dụ, $-CH_2OCH_2C(=O)N(CH_3)_2$), $-(CH_2)_j-O-$(hydroxyC_{1-6}alkyl) (ví dụ, $-CH_2OCH_2CH_2OH$), nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng ví dụ,

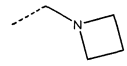
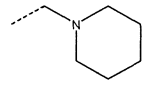
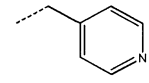
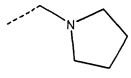
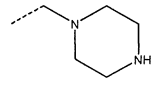
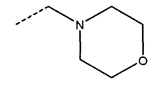
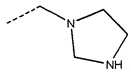
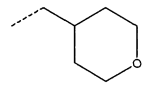
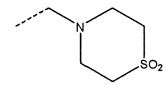
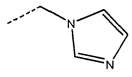
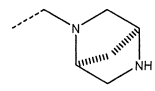
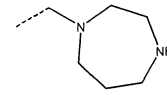
(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt):

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

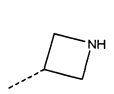
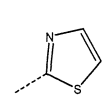
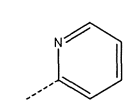
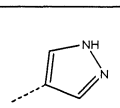
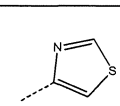
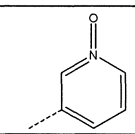
(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt)

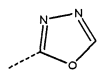
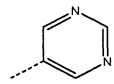
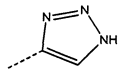
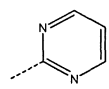
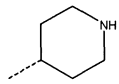
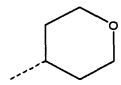
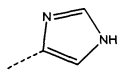
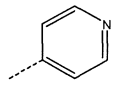
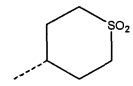
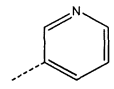
		
		
		
		

trong đó khi gốc R^7 chứa nhóm dị vòng, nhóm dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z được chọn từ C_{1-6}alkyl (ví dụ, metyl), hydroxyalkyl (ví dụ, -CH_2CH_2OH), halogen (ví dụ, flo), =O, C_{1-6}alkoxy (ví dụ, metoxy), -C(=O)C_{1-6}alkyl (ví dụ, -C(=O)CH_3), -C(=O)hydroxyC_{1-6}alkyl (ví dụ, -C(=O)CH_2OH), nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng (ví dụ, oxetanyl hoặc pyrimidinyl), và -$S(O)_d$-C_{1-4}alkyl trong đó d được chọn từ 0, 1 và 2 (ví dụ, -SO_2-CH_3).

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

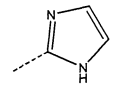
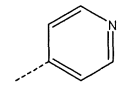
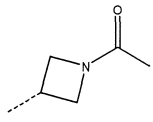
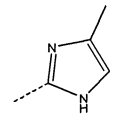
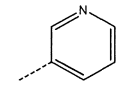
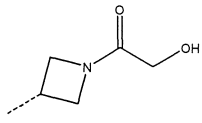
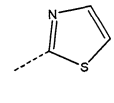
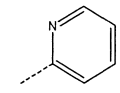
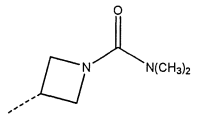
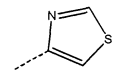
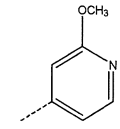
(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt)

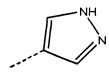
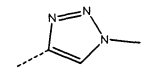
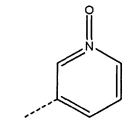
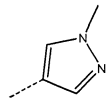
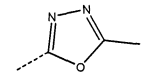
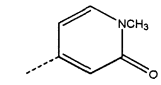
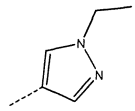
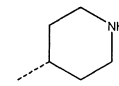
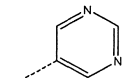
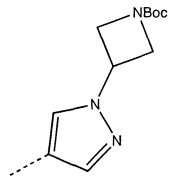
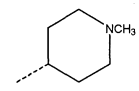
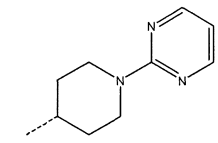
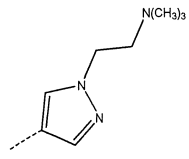
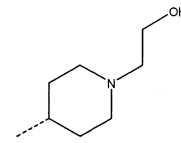
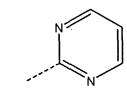
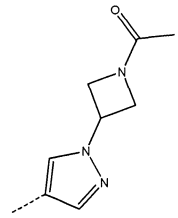
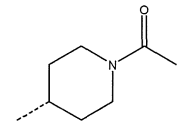
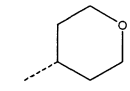
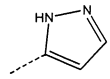
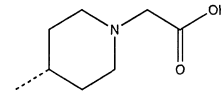
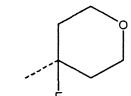
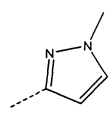
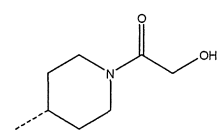
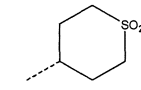
		
		

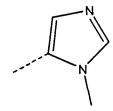
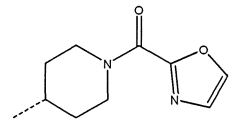
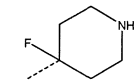
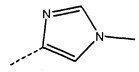
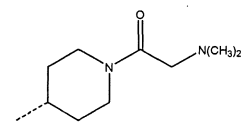
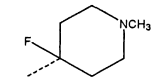
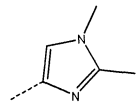
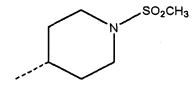
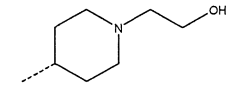
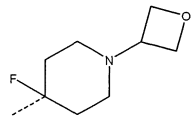
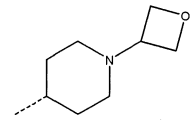
		
		
		
		
		

Theo một phương án của công thức (I), R^7 là nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z ví dụ,

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

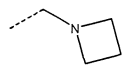
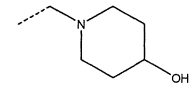
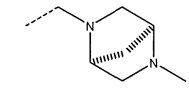
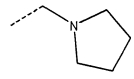
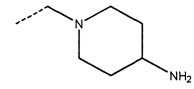
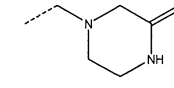
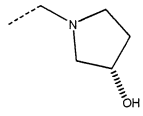
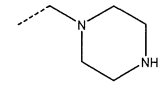
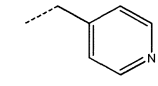
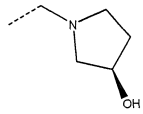
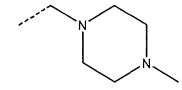
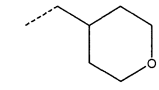
		
		
		
		

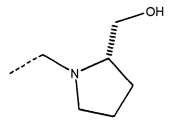
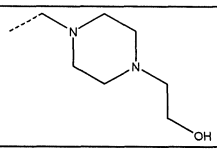
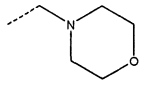
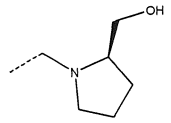
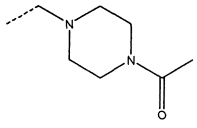
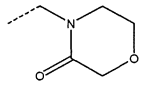
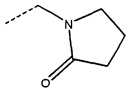
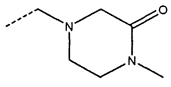
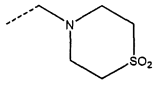
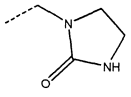
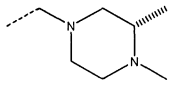
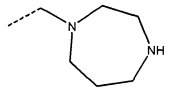
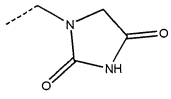
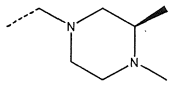
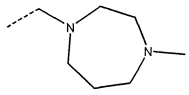
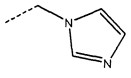
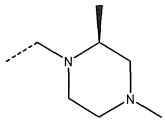
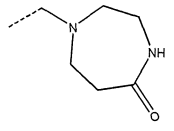
		
		
		
		
		
		
		
		

hoặc -CH_2-nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z ví dụ,

(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:

Het là pyridinyl, pyrimidinyl, hoặc pyridazinyl, hoặc N-oxit của chúng;

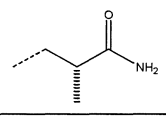
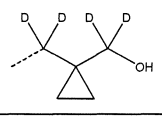
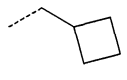
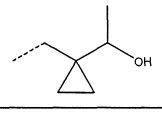
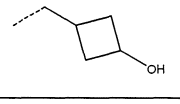
R^1 là halogen (ví dụ,Cl), nitril, hydroxy, C_{1-4}alkoxy (ví dụ, $-OCH_3$), C_{1-4}alkyl (ví dụ, CH_3) hoặc $-S(O)_d-C_{1-4}$alkyl;

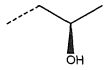
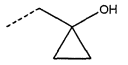
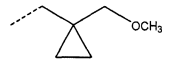
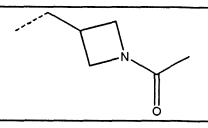
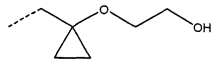
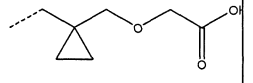
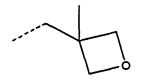
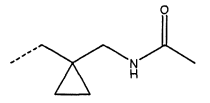
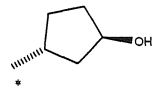
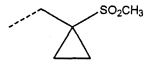
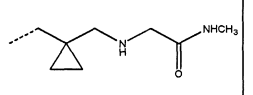
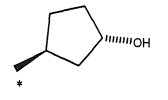
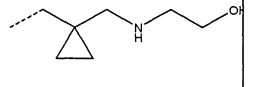
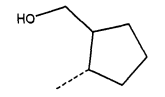
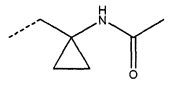
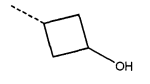
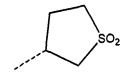
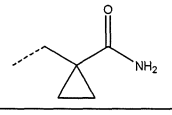
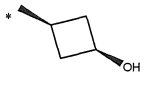
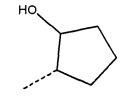
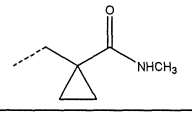
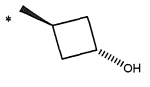
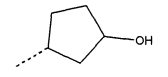
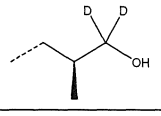
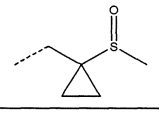
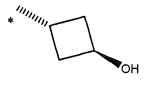
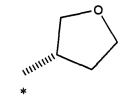
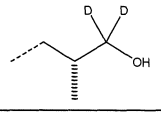
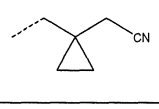
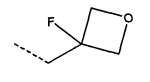
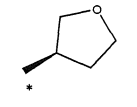
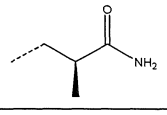
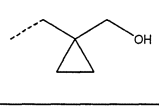
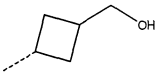
n bằng 1 hoặc 2;

R^2 được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl (ví dụ, $-CH_3$), hydroxyC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_2OH$ hoặc $-CH(OH)CH_2OH$), $–CH_2CO_2H$ và C_{2-6}alkenyl (ví dụ, $-CH=CH_2$);

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 *):

$-CH_3$			
$-CH_2CH_2OH$			

			
-$CH_2C(CH_3)(CH_2OH)_2$			
-$CH_2CH_2CH_2OH$			
-$CH_2CH_2OCH_3$			
-$CH_2C(CH_3)_2OH$			
-$CH_2CH(OH)CH_2CH_3$			
-$CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$			
-$CH_2CH_2SO_2CH_3$			
			
			
			-H

R^4 là C_{1-4} alkyl (ví dụ, $-CH_3$), hoặc halogen (ví dụ, F hoặc Cl);

a bằng 0 hoặc 1;

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, $-OCF_3$);

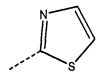
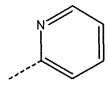
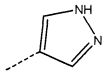
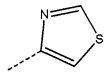
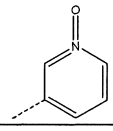
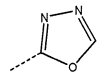
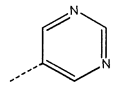
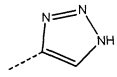
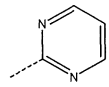
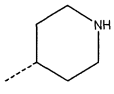
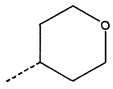
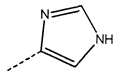
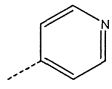
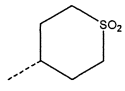
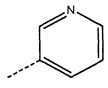
m bằng 1 hoặc 2;

R^6 là hydro, C_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$), C_{2-6}alkenyl (ví dụ, $-CH=CH_2$) và haloC_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CF_3$ hoặc $-CH_2F$);

R^7 là C_{1-6}alkyl (ví dụ, $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$), C_{3-8}xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl,

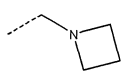
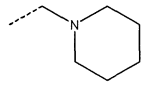
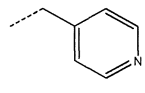
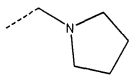
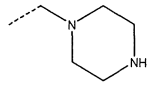
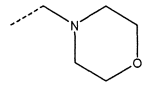
xyclobutyl hoặc xyclohexyl), C_{2-6}alkenyl (ví dụ, -CH=CH_2), haloC_{1-6}alkyl (ví dụ, -CF_3), hydroxyC_{1-6}alkyl (ví dụ, -CH_2OH hoặc -CH_2CH_2OH), -C_{1-6}alkyl-NR^xR^y (ví dụ, -CH_2NH_2, -$CH_2N(CH_3)_2$, -CH_2NHCH_3, hoặc -CH_2NH(xyclopropyl)), -$(CR^xR^y)_p$-$CONR^xR^y$ (ví dụ, -C(=O)$NHCH_3$, -(CO)$NHCH_2CH_3$, -(CO)$NHCH_2CH_2NH_2$, -C(=O)NH(CH(CH_3)$_2$)), hoặc –$(CH_2)_j$-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, -$CH_2NHC(=O)CH_3$), -$(CR^xR^y)_p$-O-CH_2-$CONR^xR^y$ (ví dụ, -$CH_2OCH_2C(=O)N(CH_3)_2$), -$(CH_2)_j$-O-(hydroxyC_{1-6}alkyl) (ví dụ, -$CH_2OCH_2CH_2OH$), nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng ví dụ,

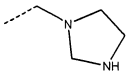
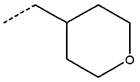
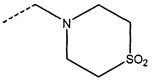
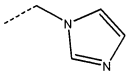
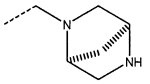
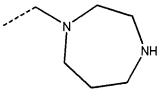
(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt):

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)

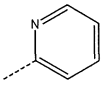
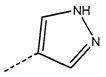
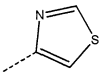
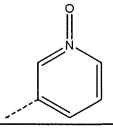
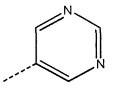
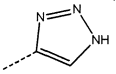
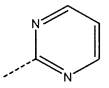
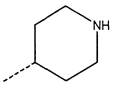
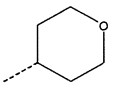
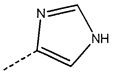
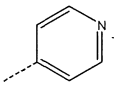
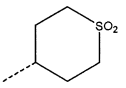
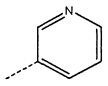
		
		

trong đó khi R^7 chứa nhóm dị vòng, nhóm dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z được chọn từ C_{1-6}alkyl (ví dụ, metyl), halogen (ví dụ, flo), =O, C_{1-6}alkoxy (ví dụ, metoxy), -C(=O)C_{1-6}alkyl (ví dụ, -C(=O)CH_3), -C(=O)hydroxyC_{1-6}alkyl (ví dụ, -C(=O)CH_2OH), nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng (ví dụ, pyrimidinyl), và -S(O)$_d$-C_{1-4}alkyl trong đó d được chọn từ 0, 1 và 2 (ví dụ, -SO_2-CH_3).

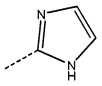
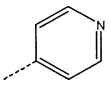
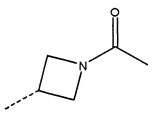
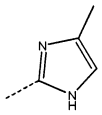
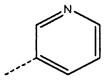
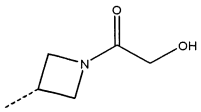
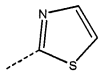
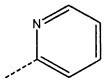
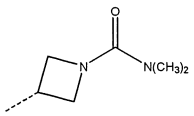
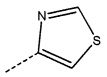
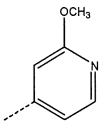
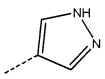
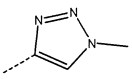
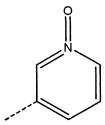
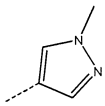
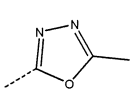
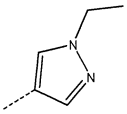
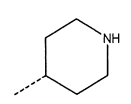
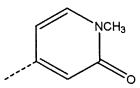
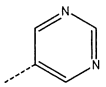
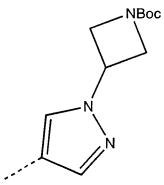
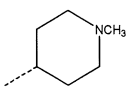
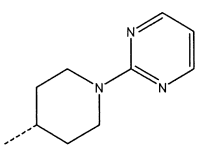
Theo một phương án của công thức (I), R^7 là nhóm dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng ví dụ,

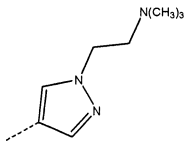
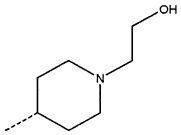
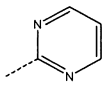
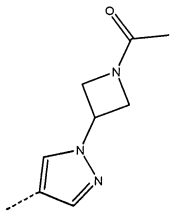
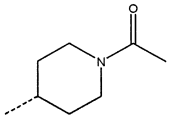
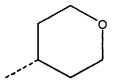
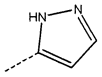
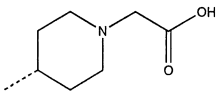
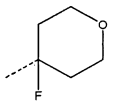
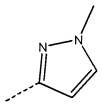
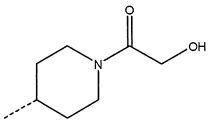
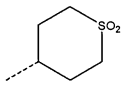
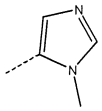
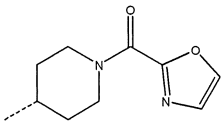
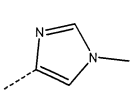
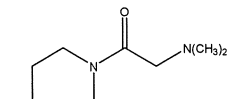
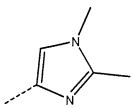
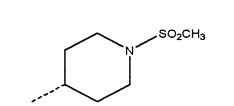
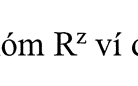
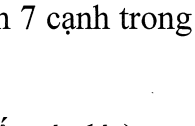
(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt)

Theo một phương án của công thức (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,

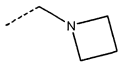
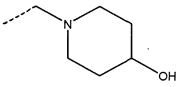
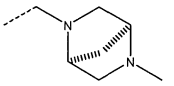
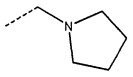
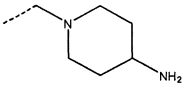
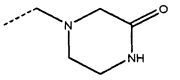
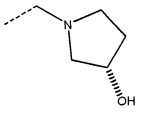
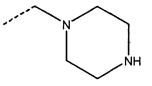
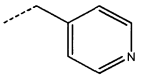
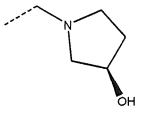
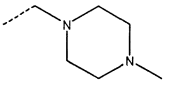
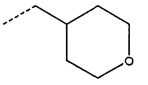
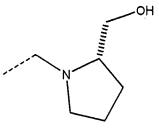
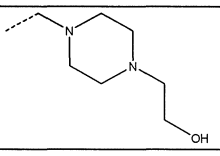
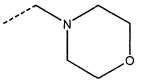
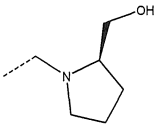
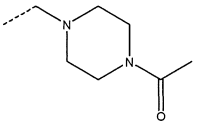
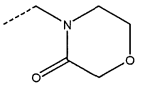
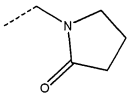
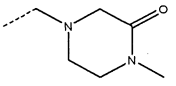
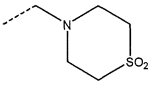
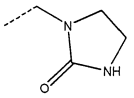
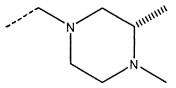
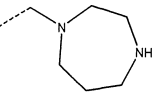
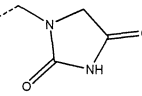
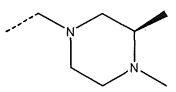
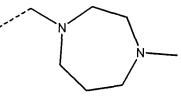
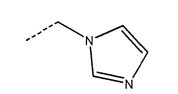
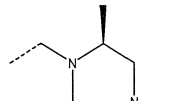
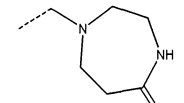
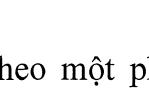
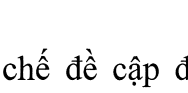
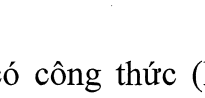
(điểm gắn được thể hiện bằng liên kết nét đứt)

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:

Het là pyridin-2-yl hoặc pyrimidin-2-yl;

R^1 là -Cl, -CN, -OH hoặc -OMe;

n bằng 1;

R^2 là hydrogen;

R^3 là $-(A)_t-(CR^xR^y)_q-X$;

s bằng 0 hoặc 1;

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 các 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:

Het là pyridin-2-yl hoặc pyrimidin-2-yl;

R^1 là -Cl, -CN, -OH hoặc -OMe;

n bằng 1;

R^2 là hydrogen;

R^3 là hydro và s bằng 1;

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 các nhóm C_{3-6}xycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^z nhóm 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) là một trong số các hợp chất của các ví dụ từ 1 đến 580 hoặc được chọn từ các hợp chất của các ví dụ từ 1 đến 580 hoặc tautomer, *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 một trong số các hợp chất của các ví dụ từ 1 đến 460 hoặc được chọn từ hợp chất theo các Ví dụ từ 1 đến 460 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 một trong số các hợp chất của các ví dụ 1-459 hoặc được chọn từ hợp chất theo các Ví dụ từ 1 đến 459 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 hợp chất được chọn từ các hợp chất sau, hoặc tautome, *N-oxit*, muối dược dụng hoặc solvat của chúng:

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-{1-hydroxy-1-[*trans*-4-hydroxyxyclohexyl]etyl}-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

2-{[(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}pyrimidin-5-cacbonitril;

(3R)-2-[(5-clo-3-hydroxypyridin-2-yl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-({1-

[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril; và

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on.

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:

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-{1-hydroxy-1-[*trans*-4-hydroxyxyclohexyl]etyl}-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

2-{[(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}pyrimidin-5-cacbonitril;

(3R)-2-[(5-clo-3-hydroxypyridin-2-yl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril; và

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on.

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:

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-{1-hydroxy-1-[*trans*-4-hydroxyxyclohexyl]etyl}-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

2-{[(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}pyrimidin-5-cacbonitril;

(3R)-2-[(5-clo-3-hydroxypyridin-2-yl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril; và

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on.

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

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)butan-2-yl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-

metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on; và

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-[(2R)-2-hydroxypropoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) là hợp chất 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril, 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 hợp chất (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on, 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 chất đồng phân không đối quang 2A và là hợp chất 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril, 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 chất đồng phân không đối quang 2A và là hợp chất (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on, 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 chất đồng phân không đối quang 2B và là hợp chất 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril, 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 chất đồng phân không đối quang 2B và là hợp chất (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-

clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on, hoặc tautome, *N-oxit*, muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1S)-1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on, hoặc tautome, *N-oxit*, muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1R)-1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on, hoặc tautome, *N-oxit*, muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[(1S)-1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril, hoặc tautome, *N-oxit*, muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[(1R)-1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril, 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, công thức I(a), I(a'), I(b), I(c), I(d), I(e), 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(r), I(s), I(t), I(u), I(v), I(v'), I(w), I(x), I(x'), I(y), (II), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIIb), (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, công thức I(a), I(a'), I(b), I(c), I(d), I(e), 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(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), (IIIIb), (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 lactat (ví dụ, muối của axit L-(+)-lactic) hoặc muối hydroclorua.

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,

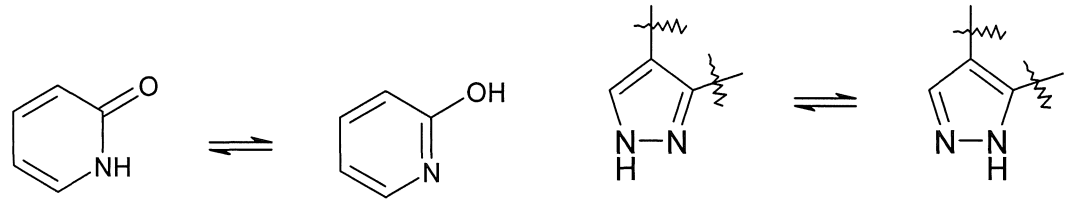
Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages. Cụ thể hơn, N-oxit có thể được điều chế bằng quy trình của L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) trong đó hợp chất amin được cho phản ứng với axit *m*-cloperoxybenzoic (MCPBA), ví dụ, trong dung môi trơ như diclometan.

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

Chất đồng phân dị hình và tautome

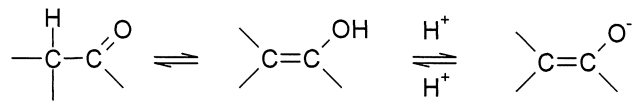
Các hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại trong nhiều dạng chất đồng phân dị hình, và tautome khác nhau và sự viện dẫn đến các hợp chất có công thức (I) bao gồm tất cả các dạng này. Để tránh hiểu nhầm, khi hợp chất có thể tồn tại trong một trong vài chất đồng phân dị hình hoặc dạng tautome và chỉ 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

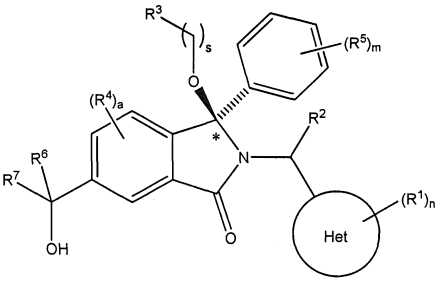
Ví dụ khác về dạng tautome bao gồm, ví dụ, các dạng keto-, enol-, và enolat-, như trong, ví dụ, các cặp tautome sau: keto/enol (được thể hiện dưới đây), imin/enamin, amit/rượu imino, amidin/enediamin, nitroso/oxime, thioketon/enethiol, và nitro/aci-nitro.



keto enol enolate

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, chất đồng phân đơn 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 gốc 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 giữhợp 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 đoteri, 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 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 thực hiện bất solvat 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)

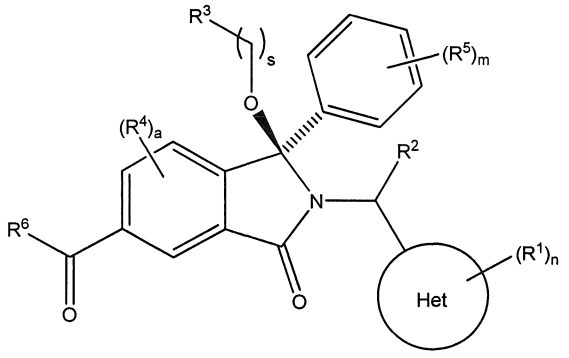
Trong phần này, như trong tất cả các phần khác của đơn sáng chế này, trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ theo cách khác, sự viện dẫn đến công thức (I) cũng bao gồm tất cả công thức phụ khác (ví dụ, các công thức I(a), I(a'), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g), I(g'), I(h), I(i), I(j), I(k), I(L), I(m), I(m'), I(n), 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), (IIIIb), (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, N-oxit, muối dược dụng, hoặc solvat của nó, quy trình nay bao gồm:

(a) cho hợp chất có công thức (XXXIII) 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 :



(XXXIII)

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

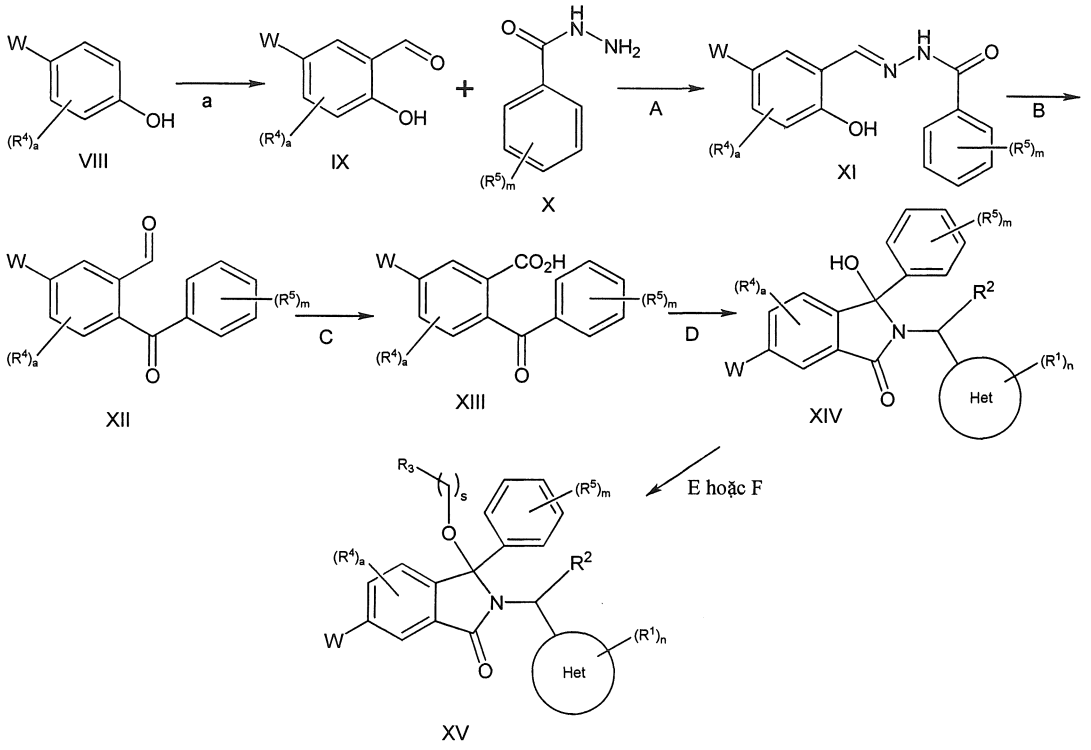
(b) chuyển hóa lẫn nhau giữa hợp chất có công thức (I) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của nó với hợp chất khác có công thức (I) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của nó; và/hoặc

(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 nhóm 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

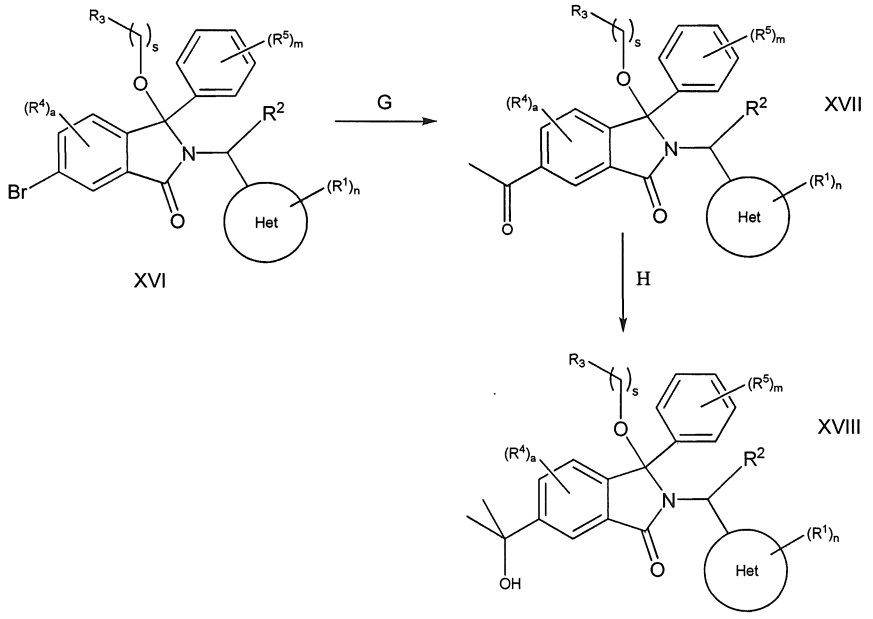
Các chất phản ứng và điều kiện làm ví dụ cho Sơ đồ 1: **a**) NaOH, H_2O, $CHCl_3$, 85 °C; **A**) AcOH, rt; **B**) $Pb(OAc)_4$, THF, 0°C; **C**) $NaClO_2$, H_2NSO_3H, CH_3CN, H_2O, rt; **D**) i) $SOCl_2$, DMF, THF, ii) amine, *i*-Pr_2EtN, THF; **E**) i) $SOCl_2$, DMF, THF, ii) $R^3(CH_2)_S$-OH, K_2CO_3, 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, bromo, 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 R^3 – mạch bên chứa 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).

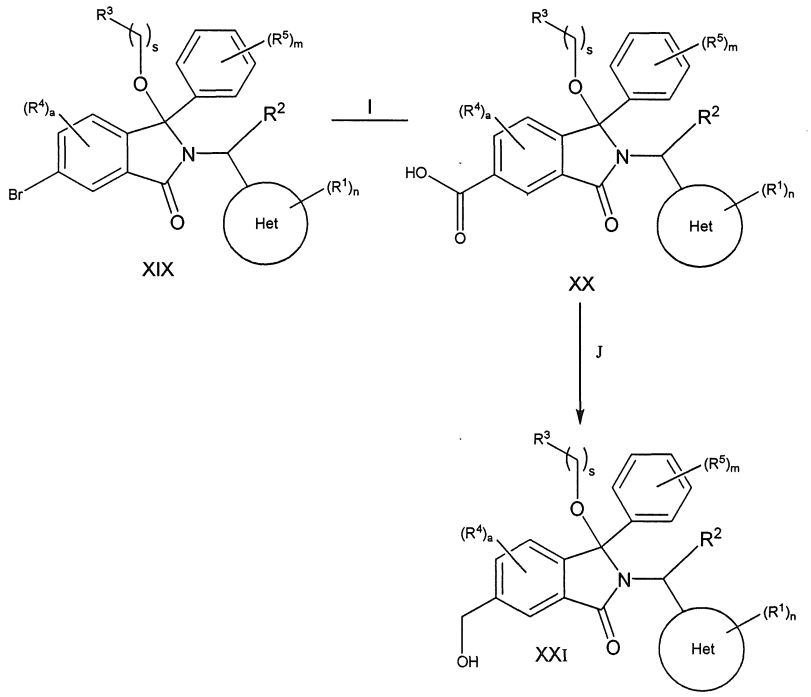


Sơ đồ 2

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).

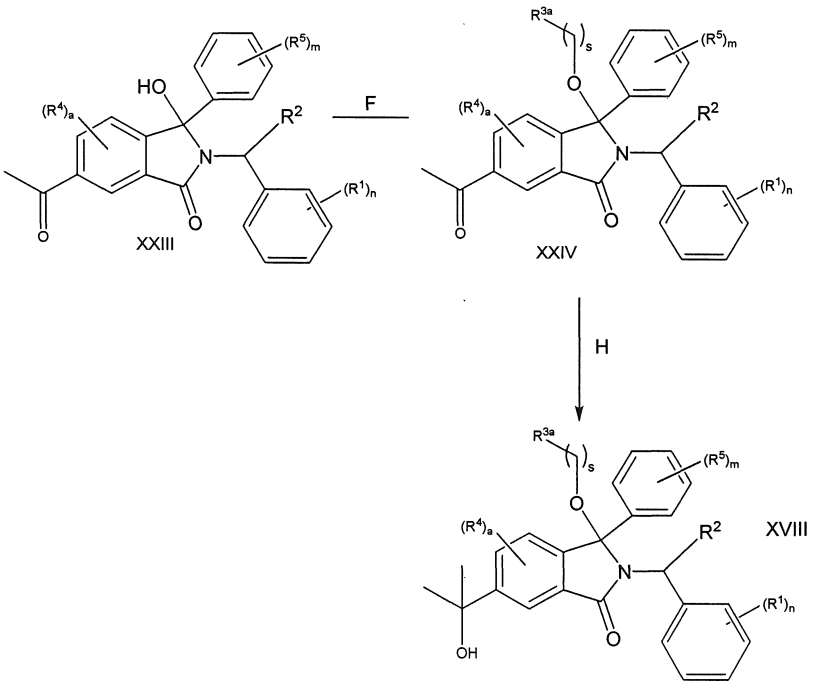


Sơ đồ 3

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. Sự tách và phân lập chất đồng phân đối ảnh 3(*R*) có thể đạt được ở giai đoạn bất kỳ bằng HPLC không đối xứng.

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.

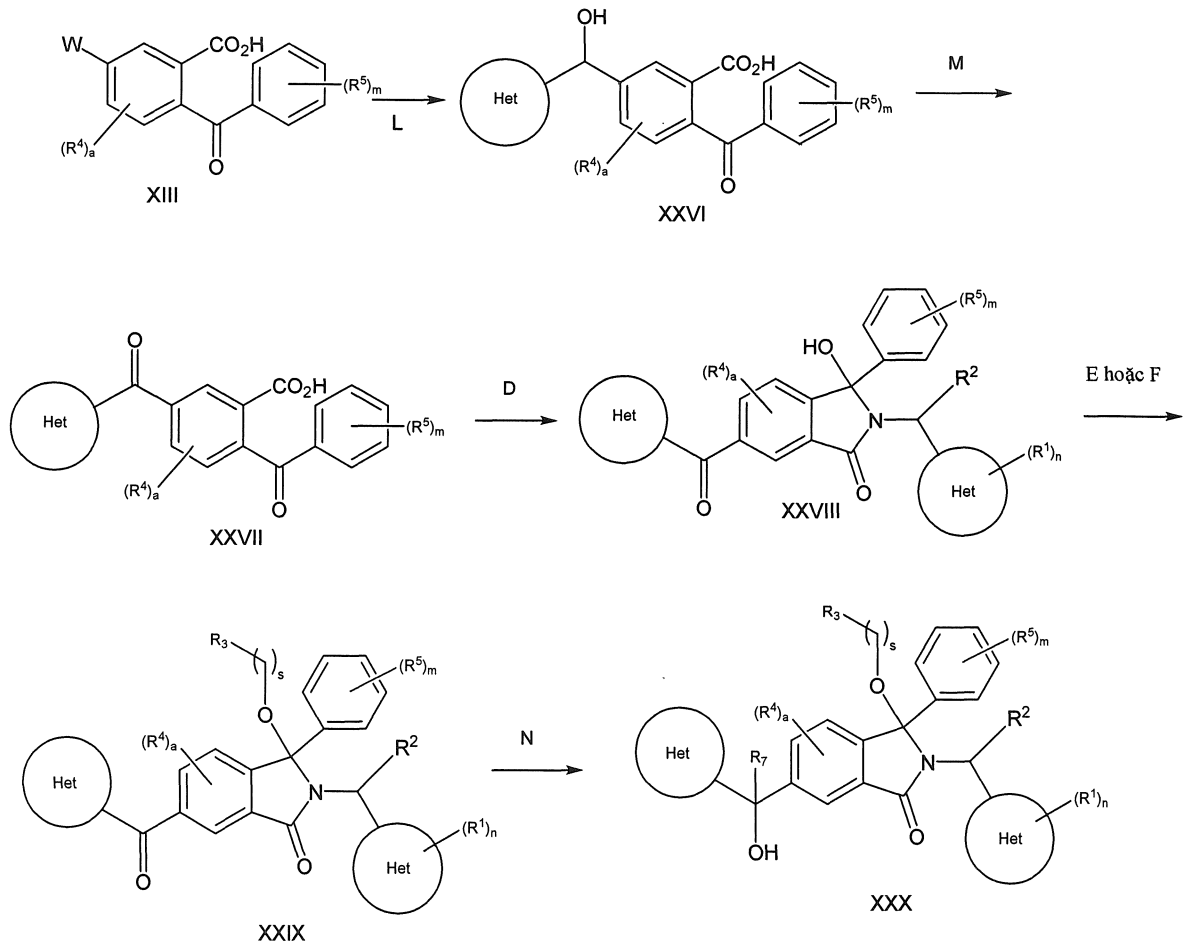
Trong Sơ đồ 4, hợp chất trung gian có công thức (XXIV) được điều chế từ hợp chất trung gian có công thức (XXIII) theo quy trình F ($InBr_3$ với $R^3(CH_2)_s$-OH). Sau đó, hợp chất trung gian có công thức (XXIV) được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (XVIII) bằng phản ứng Grignard.



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 công 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

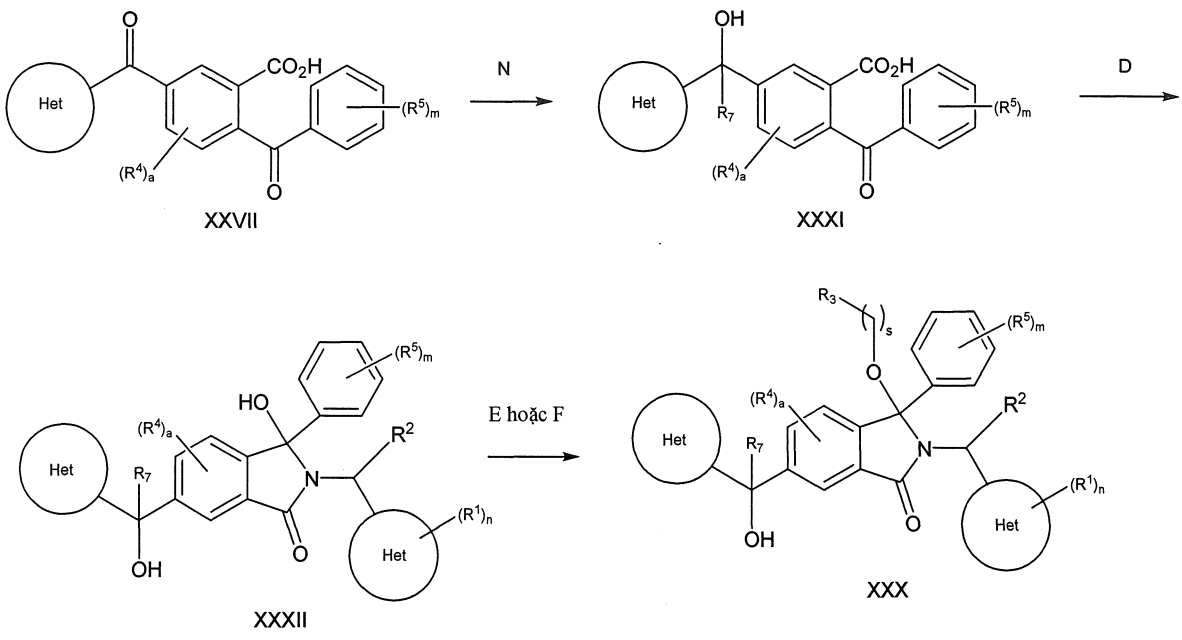
Các chất phản ứng và điều kiện làm ví dụ: L) nBuLi, Het-CHO, THF, -78°C ; M) MnO_2, MeCN, hoặc I_2, KI, K_2CO_3 ; **D**) i) $SOCl_2$, DMF, THF, ii) amin, *i*-Pr_2EtN, THF hoặc HATU, amin, DIPEA, DMF; **E**) i) $SOCl_2$, DMF, THF, ii) $R^3(CH_2)_S$-OH, K_2CO_3, THF; **F**) $InBr_3$, $R^3(CH_2)_S$-OH, 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 công 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).



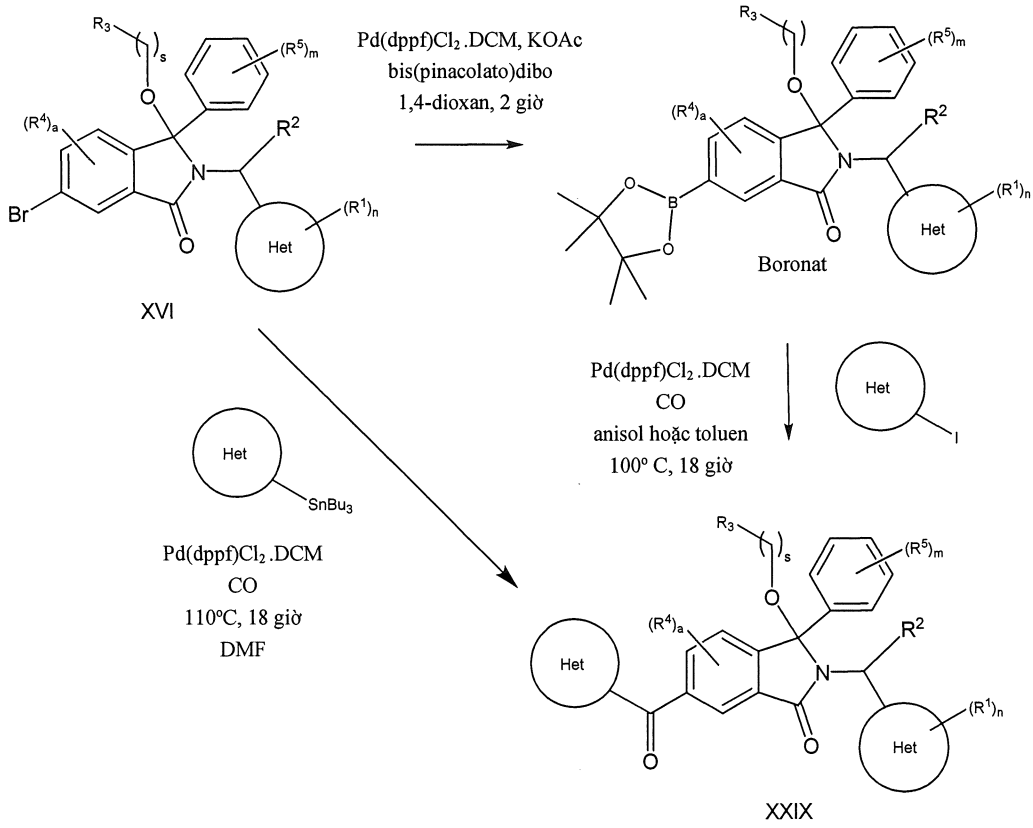
Sơ đồ 6

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 công đoạn N và E/F có thể đạt được bằng phương pháp HPLC không đối xứng và/hoặc HPLC chồng lên nhau được.

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).

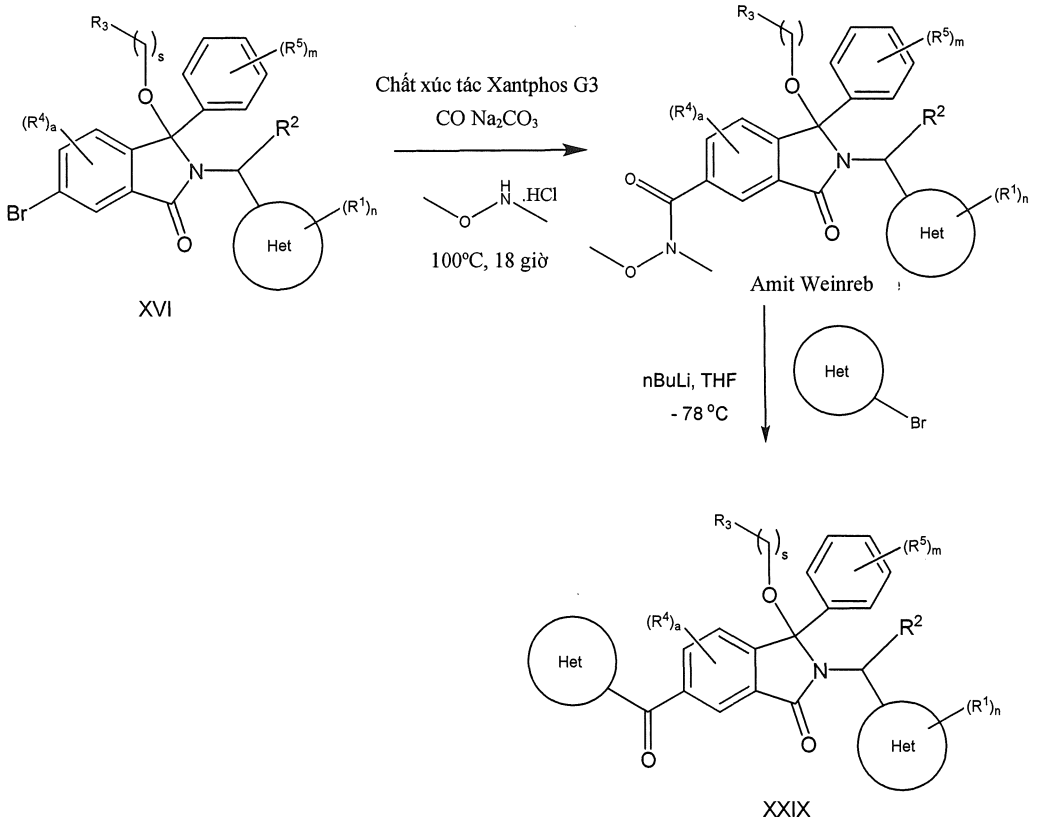
Theo cách khác, các hợp chất có công thức XVI có thể được xử lý bằng stanan dị vòng thích hợp với sự có mặt của cacbon monoxit, chất xúc tác thích hợp [như $Pd(dppf)Cl_2$] và dung môi (như DMF) để thu được các hợp chất có công thức XXIX (Sơ đồ 7). Sự tách và phân lập hợp chất trung gian 3(R) có thể đạt 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-bromo-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.

Sự chuyển hóa lẫn nhau của nhiều 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 amine, 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(a), I(a'), I(b), I(c), I(d), I(e), 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), (IIIIb), (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 bản 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 nhóm có thể được bảo vệ, ví dụ, dưới dạng axetal (R-$CH(OR)_2$) hoặc ketal ($R_2C(OR)_2$), tương ứng, 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).

Axit carboxylic nhóm 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/Phổ kế khối lượng 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 của 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 của dung môi nóng sẽ hòa tan tất cả các tạo 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 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 thấp hơn 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 chống hòa tan 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) của chất 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-biệu, 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, vút, 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, nơvi 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 đơn clon 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 do sự chết theo chương trình (sự chết tế bào theo chương trình) giảm đi, 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 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 with 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 áp tăng 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 của 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 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 proteins 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 pp 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 phương Tây, 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 phụ 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 phụ 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.

<u>Hiệu lực và hiệu quả *in vivo* cao hơn</u>

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 dùng dược phẩm do nó cho phép giảm liều dùng của dược chất và khả năng tách 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 của MDM2 đối với MDMX, mặc dù có trình tự kín, 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 với miệng (tiếp xúc với 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 thấp 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 interactions: PPIs) do tính 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, ứng 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 ampun, 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, ethanol, 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. Cá 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, thời 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 trong 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 củavi 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 thẩm thấu của sự giải phóng hợp chất này. 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 dụngở dạng các hạt nano, diện tích bề mặt được tăng lên của các hạt nano 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 retarding sự gairi 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 vỉ bấm. 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 tuch 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 tụ 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), altretamine, busulfan, dacarbazine, estramustine, fotemustine, ifosfamide (tùy ý kết hợp với mesna), pipobroman, procarbazine, streptozocin, temozolomide, uracil, mechlorethamine, metylxyclohexylcloetylnitrosurea, 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 inhibitors, 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 (formerly 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-dimetylaminoetylamino-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 (HER2 antibody), 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 (RANK ligand), 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, formerly lambrolizumab, anti-PD-1), nivolumab (kháng -PD-1), BMS-936559 (kháng- PD-L1), MPDL320A, AMP-514 hoặc MEDI4736 (kháng-PD-L1), hoặc tremelimumab (formerly 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 modulators: SERMs) 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,

dietylstilbestrol (a.k.a. dietylstilboestrol) 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 butyrate, 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 chát ức chế proteasom, ví dụ, bortezomib, carfilzomib, CEP-18770, MLN-9708, hoặc ONX-0912; NEDD8 inhibitors; HDM2 chất đối kháng và deubiquitinase (DUBs);

(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-asparaginase, pegaspargase, rasburicase, hoặc pegademase;

(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 chế sự 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 khángBcl-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 nồn 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-bromodeoxyuridin (BUdR), 5-iododeoxyuridin (IUdR), bromodeoxyxytidin, 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 trông 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	methanol
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	bromo-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 của 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 phép 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 methanol: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.

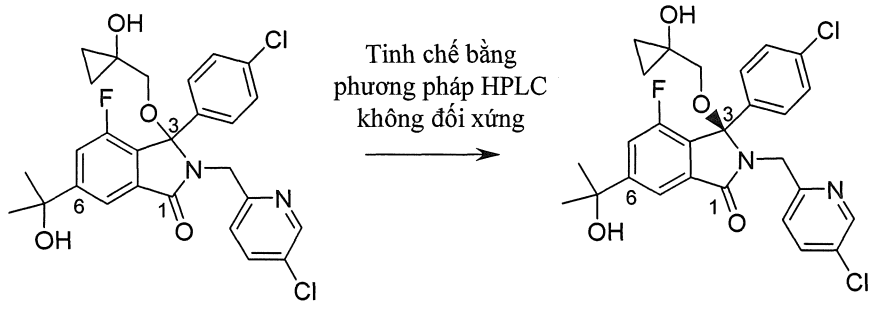
Như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, các hợp chất được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp như được thể hiện có thể tồn tại ở dạng solvat, ví dụ, hydrat, và/hoặc chứa dung môi dư hoặc lượng nhỏ các tạp chất. Các hợp chất được phân lập dưới dạng muối, có thể có hệ số tỷ 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 [(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)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 đơn 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; (3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on.

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 (3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-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.

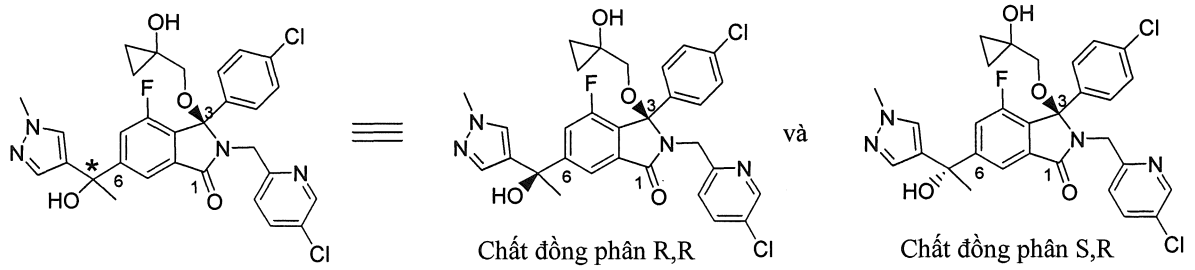


Fig.B: Dấu hoa thị (*) thể hiện hai chất đồng phân được tách ra và được phân lập để thu được hai ví dụ về chất đồng phân không đối quang.

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 280 (Fig.C)**

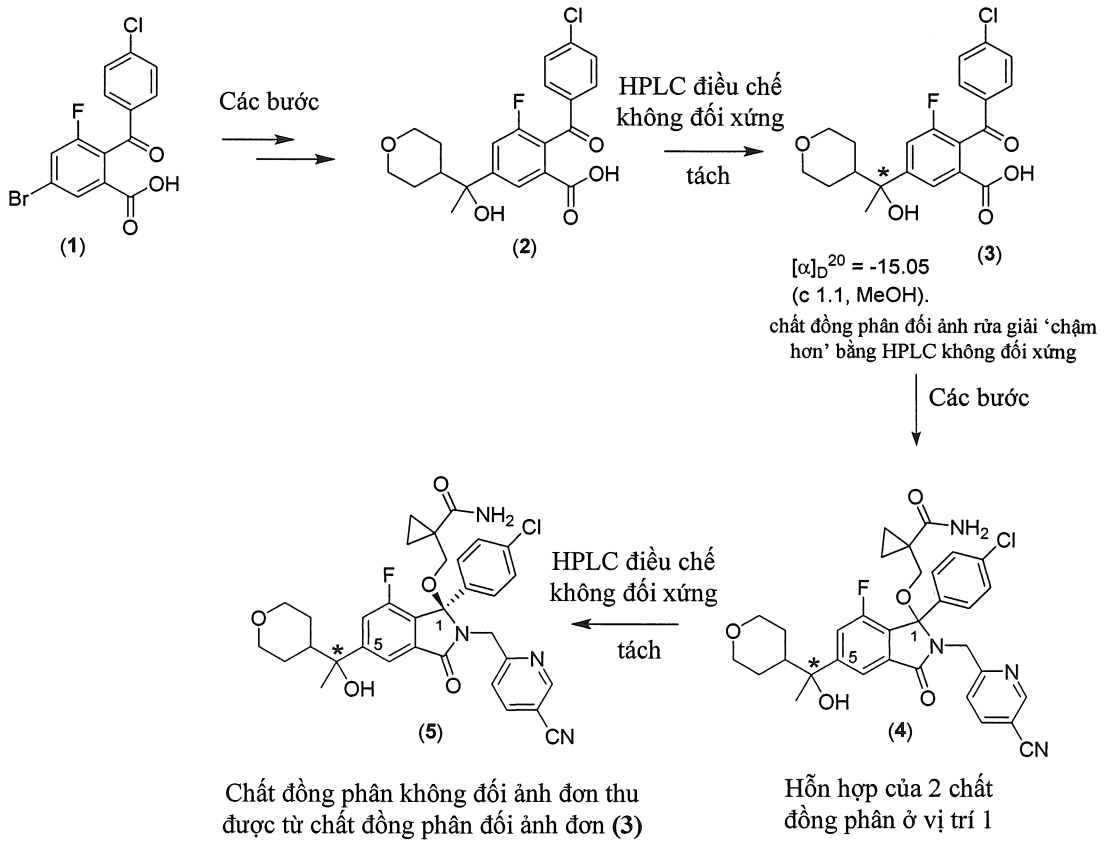


Fig.C: Tổng hợp hợp chất theo **Ví dụ 280,** (1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-xyanopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit). Hợp chất theo ví dụ này thu được từ chất đồng phân đối ảnh quay trái của hợp chất có công thức **(3)**, sau đó, tiến hành HPLC không đối xứng điều chế ở giai đoạn cuối.

Các Ví dụ chứa các nhóm thế không đối xứng bổ sung khác (ví dụ, 3-xyclopentandiol) cũng thường được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng. Hóa học lập thể ở cả 3 vị trí được kts hiệu theo cách thông thường, bằng cách sử dụng đường 'nét đứt' hoặc hình nêm 'đặc'. Một ví dụ được thể hiện trên Fig.D

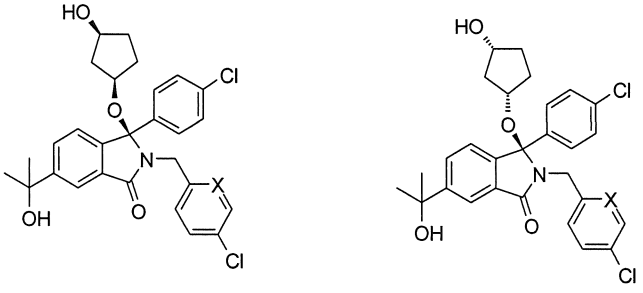


Fig.D: thể hiện con đường tổng hợp đối với hai hợp chất làm Ví dụ được phân lập

dưới dạng chất đồng phân đơn bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng.

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 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.

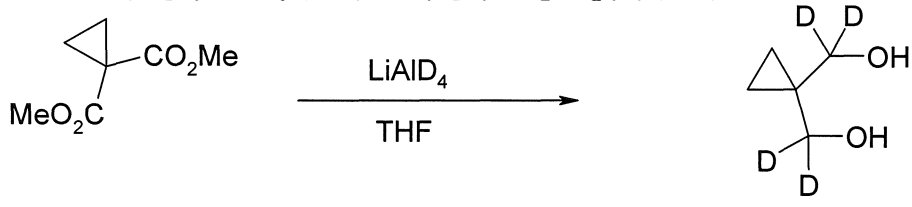
Khi các hợp chất có công thức (I) tồn tại dưới dạng hai hoặc nhiều dạng chất đồng phân dị cấu quang học, một chất đồng phân đối ảnh trong cặp chất đồng phân đối ảnh có thể có các ưu điểm so với chất đồng phân đối ảnh còn lại, ví dụ, về hoạt tính sinh học. Do đó, trong một số trường hợp, có thể cần sử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

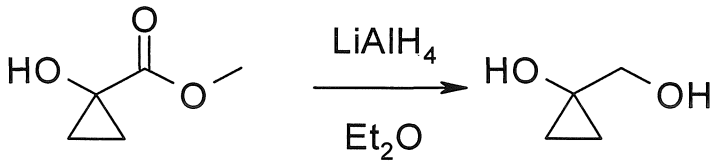
Ví dụ điều chế 1: {1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)methanol



Cho thêm dung dịch chứa este (4,74g, 30mmol) trong THF (25ml) vào huyền phù chứa $LiAlD_4$ (3,15g, 75mmol) trong THF (75ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh (bằng bể nước đá) và dung dịch NaOH 2N (15ml) được cho thêm từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, lọc qua nút $MgSO_4$ và sau đó cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong DCM và lớp nước được loại bỏ. Lớp hữu cơ được làm khô (bằng $MgSO_4$) và sau đó dung môi được

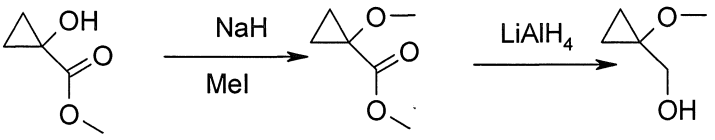
làm bay hơi để thu được dầu không màu (3,0g, 94%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 4,30 (2H, s), 0,30 (4H, s).

Ví dụ điều chế 2: 1-hydroxymetyl-xyclopropanol



Cho thêm nhỏ giọt dung dịch Et_2O (10ml) chứa este (3,17g, 27,35mmol) vào dung dịch khuấy chứa $LiAlH_4$ (2,08g, 54,71mmol) trong Et_2O (60ml) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường N_2. Sau khi khuấy trong 20 phút, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách cho thêm lần lượt H_2O (2ml), NaOH 2M (2ml) và H_2O (6ml). $MgSO_4$ và xelit được thêm vào, Et_2O bổ sung được thêm vào để trợ giúp cho việc khuấy và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút trước khi được lọc, rửa bằng Et_2O (50ml) và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,44g, 16,35mmol, hiệu suất 60%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ^1H NMR ($CDCl_3$) 3,65 (2H, s), 0,97-0,68 (2H, m), 0,68-0,49 (2H, m).

Ví dụ điều chế 3: (1-metoxy-xyclopropyl)-methanol



Bước 1: este metyl của axit 1-metoxy-xyclopropancarboxylic

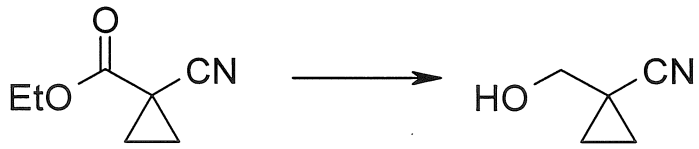
Cho thêm NaH (60%, 1,04g, 26,0mmol) theo từng phần nhỏ vào dung dịch chứa este metyl của axit 1-hydroxy-xyclopropan carboxylic (2,0g, 17,24mmol) trong THF (20ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút, iodometan (2,0ml, 32,12mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. NH_4Cl bão hòa được thêm vào và sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô, lọc và dung môi được làm bay hơi để thu được dầu màu vàng (1,64g, 74%). 1H NMR (400 MHz, CDCl3): 3,77 (3H, s), 3,44 (3H, s), 1,33-1,24 (4H, m).

Bước 2: (1-metoxy-xyclopropyl)-methanol

Cho thêm $LiAlH_4$ (0,98g, 25,7mmol) vào THF (30ml) được làm lạnh bằng

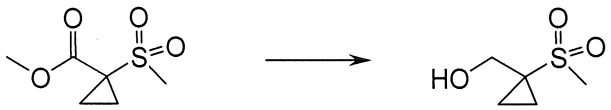
nước đá. Dung dịch chứa este metyl của axit 1-metoxy-xyclopropancarboxylic (1,67g, 12,85mmol) trong THF (10ml) được cho thêm từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, được làm lạnh bằng nước đá và NaOH 2N (5ml) được cho thêm từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, $MgSO_4$ được thêm vào, chất kết tủa được lọc, phần nước lọc được làm bay hơi để thu được dầu màu vàng nhạt (1,3g, 99%). 1H NMR (400 MHz, CDCl3): 3,68 (2H, s), 3,36 (3H, s), 1,82 (1H, s), 1,28 (4H, t).

Ví dụ điều chế 4: 1-hydroxymetyl-xyclopropancacbonitril



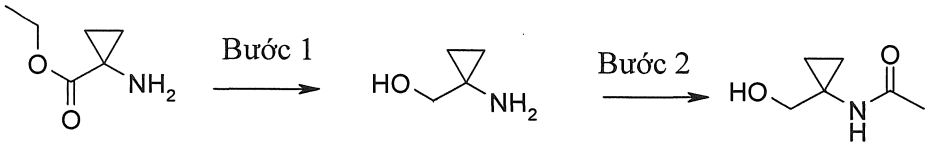
Hòa tan etyl 1-xyano-xyclopropancarboxylat (5,08g, 36,51mmol) trong 1,2-dimetyoxyetan (100ml) và methanol (10ml) và hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C. $NaBH_4$ (2,77g, 73,02mmol) được thêm vào theo từng phần trong 1 giờ và hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (20ml) và chiết bằng EtOAc (300ml, sau đó 100ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (3,58g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 5,29 (1H, t), 3,40 (2H, d), 1,22-1,12 (2H, m), 0,97-0,89 (2H, m).

Ví dụ điều chế 5: (1-metansulfonyl-xyclopropyl)-methanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ este metyl của axit 1-metansulfonyl-xyclopropancarboxylic (2,0g, 10,4mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong Ví dụ điều chế **2.** ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): 3,93 (2H, s), 3,06 (3H, s), 2,43 (1H, s), 1,56-1,47 (2H, m), 1,09-1,02 (2H, m).

Ví dụ điều chế 6: N-(1-hydroxymetyl-xyclopropyl)-axetamit



Bước 1: (1-amino-xyclopropyl)-methanol

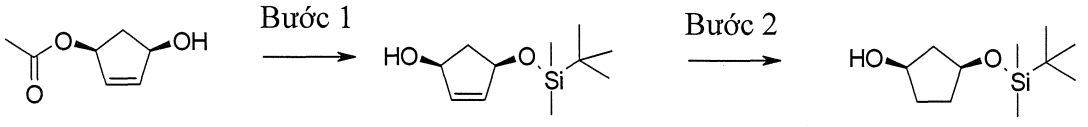
Dihydroclorua của este etyl của axit 1-amino-xyclopropancarboxylic (3,0g, 18,1) được phân bố giữa $NaHCO_3$ và EtOAc và pha nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các pha hữu cơ được thu hồi, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không để thu được este etyl của axit 1-amino-xyclopropancarboxylic dưới dạng bazơ tự do (1,2g).

Sau đó, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ este etyl của axit 1-amino-xyclopropancarboxylic theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong Ví dụ điều chế **2.** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 5,31-4,10 (1H, m), 3,26 (2H, s), 1,77 (2H, s), 0,42-0,21 (4H, m).

Bước 2: N-(1-hydroxymetyl-xyclopropyl)-axetamit

Cho thêm anhydrit axetic (860µl, 9mmol) vào dung dịch chứa (1-amino-xyclopropyl)-methanol (667mg, 7,57mmol) trong EtOAc (20ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. $NaHCO_3$ dạng rắn (200mg) được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp này được lọc qua xelit. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng Biotage (gradien 0-20% MeOH trong EtOAc) để thu được 200mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,09 (1H, s), 4,69 (1H, s), 3,46-3,35 (2H, m), 1,74 (3H, s), 0,79-0,58 (2H, m), 0,58-0,41 (2H, m).

Ví dụ điều chế 7: (1R,3S)-3-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-xyclopentanol



Bước 1: (1S,4R)-4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-xyclopent-2-enol

Cho thêm imidazol (1,9g, 28,2mmol) và *tert*-butyldimetyl closilan (2,5g, 17,0mmol) vào dung dịch chứa este (1S,4R)-4-hydroxy-xyclopent-2-enyl của axit axetic (Aldrich) (2,0g, 14,1mmol) trong THF (70ml) ở nhiệt độ 0°C và sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được

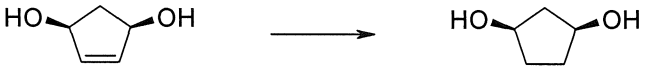
tôi bằng nước và sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không để thu được 4,0g dầu không màu (hiệu suất theo định lượng). Chất thô được hòa tan trong MeOH (90ml), K_2CO_3 (2,4g, 17mmol) được thêm vào và huyền phù tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô trong chân không đến ~1/2 thể tích và phần cặn được phân bố giữa nước và EtOAc. Pha hữu cơ được thu hồi, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không để thu được 3,15g dầu không màu (hiệu suất theo định lượng).

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): 5,97 (1H, d), 5,93-5,84 (1H, m), 4,68 (1H, t), 4,61 (1H, t), 3,56 (1H, s), 2,77-2,65 (1H, m), 1,66-1,48 (1H, m), 0,92 (9H, s), 0,21-0,10 (6H, m).

Bước 2: (1R,3S)-3-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-xyclopentanol

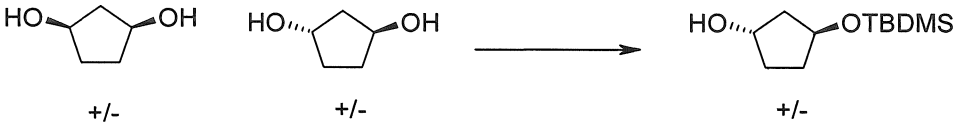
Huyền phù chứa (1S,4R)-4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-xyclopent-2-enol (3,0g, 14,0mmol) và Pt trên nhôm oxit (5% trọng lượng, 2,7g) trong EtOAc (50ml) và EtOH (10ml) được khuấy trong môi trường H_2 (1atm (101,3kPa)) trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 2,3g sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu không màu. 1H NMR (400 MHz, CDCl3): 4,41 (1H, t), 4,33-4,06 (1H, m), 2,73 (1H, s), 2,00-1,83 (4H, m), 1,83-1,72 (1H, m), 1,72-1,47 (1H, m), 0,95-0,66 (9H, m), 0,29--0,08 (6H, m).

Ví dụ điều chế 8: (1S,3R)-xyclopentan-1,3-diol



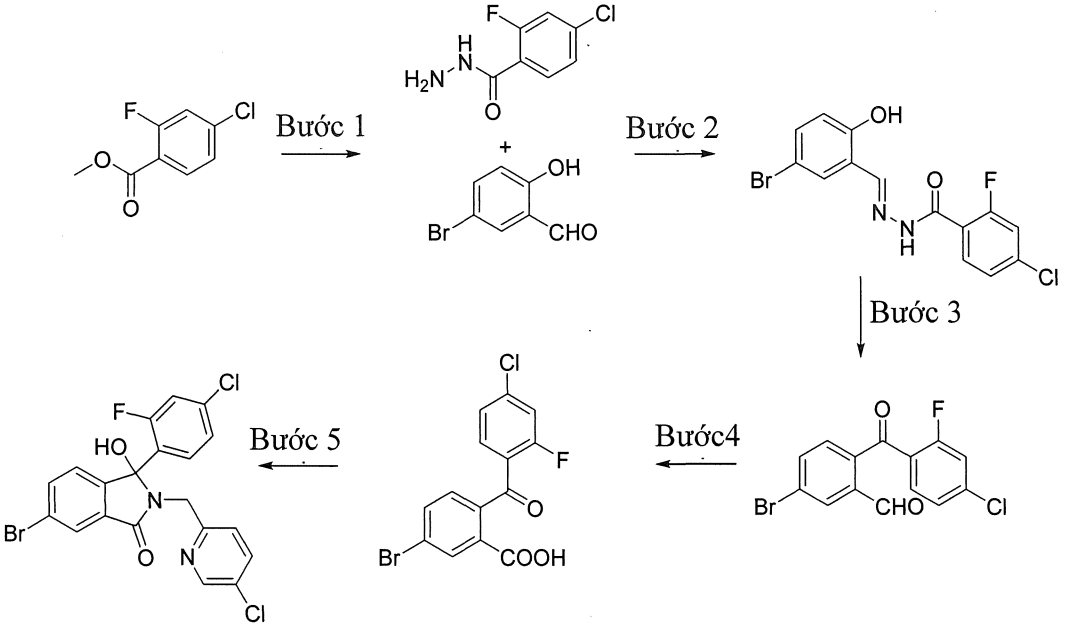
Huyền phù chứa (1R,3S)-xyclopent-4-en-1,3-diol (1,54g, 15,4mmol) và Pt trên nhôm oxit (5% trọng lượng, 3g) trong hỗn hợp của EtOAc (50ml) và EtOH (10ml) được khuấy trong môi trường H_2 (1 atm (101,3kPa)) trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu không màu (1,6g, hiệu suất theo định lượng). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 4,46 (2H, d), 4,23-3,58 (2H, m), 2,08-1,96 (1H, m), 1,60 (4H, dd), 1,39-1,27 (1H, m).

Ví dụ điều chế 9: (+/-) 3-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-xyclopentanol



Cho thêm dung dịch chứa TBDMSCl (20,7g, 137,2mmol) trong THF (200ml) vào dung dịch chứa xyclopentan-1,3-diol (hỗn hợp Cis + Trans) (20,0g, 196mmol) và imidazol (13,3g, 196mmol) trong THF (600ml) và huyền phù tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng Biotage (gradien 0-50% EtOAc trong xăng) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu không màu (20,5g, hiệu suất = 48%). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): 4,54-4,35 (2H, m), 2,69-1,92 (2H, m), 1,92-1,69 (2H, m), 1,69-1,43 (3H, m), 1,08-0,63 (9H, m), 0,40--0,12 (6H, m).

Ví dụ điều chế 10A: 6-bromo-3-(4-clo-2-flophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on



Ví dụ điều chế 10A, bước 1: 4-clo-2-flobenzohydrazit

Hòa tan metyl 4-clo-2-flobenzoat (10,0g, 53,19mmol) trong EtOH (150ml) ở nhiệt độ RT trong môi trường N_2. Hydrazin monohydrat (12,95ml, 265,96mmol) được thêm vào và dung dịch tạo thành được gia nhiệt ở 80°C trong 30 phút. Dung dịch được để nguội và để yên qua đêm, dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô là tinh thể hình kim mịn màu vàng

(10,83g). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) 7,71 (1H, m) 7,37 - 7,32 (2H, m).

Ví dụ điều chế 10A, bước 2: (*E/Z*)-N'-(5-bromo-2-hydroxybenzyliden)-4-clo-2-flobenzohydrazit

Hòa tan 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyt (4,28g, 21,28mmol) trong axit axetic (100ml). Hợp chất 4-clo-2-flobenzohydrazit dạng thô (4,00g) được thêm vào ở RT và dung dịch tạo thành được khuấy trong 15 phút. Chất rắn màu vàng được kết tủa và hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá lạnh (100ml). Chất rắn màu vàng được lọc trong chân không, rửa một lần bằng ete. Chất rắn được làm khô qua đêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô là dạng chất rắn màu vàng (6,35g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,53 (1H, s), 7,81 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,65 (1H, dd), 7,48 - 7,38 (2H, m), 6,91 (1H, d).

Ví dụ điều chế 10A, bước 3: 5-bromo-2-(4-clo-2-flobenzoyl)benzaldehyt

Cho thêm THF (170ml) vào (*E/Z*)-N'-(5-bromo-2-hydroxybenzyliden)-4-clo-2-flobenzohydrazit dạng thô (6,35g) để tạo thành huyền phù. Sau đó, $Pb(OAc)_4$ (7,58g, 17,12mmol) được thêm vào theo từng phần và dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường N_2 qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, rửa bằng EtOAc. Phần nước lọc hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa$_{(dung\ dịch)}$ và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được chất thô. Chất này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, Biotage Isolera, cột KP-sil 100g 0-50% EtOAc/isohexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu cam (1,48g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 10,01 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,06 (1H, dd), 7,78 (1H, dd), 7,64 (1H, dd), 7,58 (1H, d), 7,50 (1H, dd).

Ví dụ điều chế 10A, bước 4: axit 5-bromo-2-(4-clo-2-flobenzoyl)benzoic

Cho thêm dung dịch chứa natri clorit (0,508g, 5,64mmol) trong nước (6,0ml) vào dung dịch chứa 5-bromo-2-(4-clo-2-flobenzoyl)benzaldehyt (1,48g, 4,34mmol) trong axetonitril (55ml), sau đó cho thêm dung dịch chứa axit sulfamic (0,547g, 5,64mmol) trong nước (6,0ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút trước khi dung môi được loại bỏ trong chân không. Dầu thô được pha loãng bằng EtOAc và các chất hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng $MgSO_4$. Huyền phù được lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu

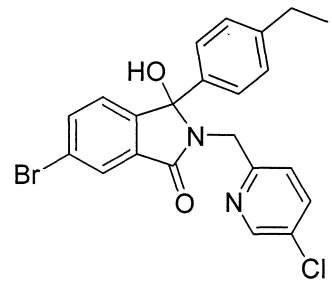
được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng sẫm (1,34g, 87%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 13,69 (1H, s), 8,06 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 7,70 (1H, dd), 7,57 (1H, dd), 7,48 - 7,42 (2H, m).

Ví dụ điều chế 10A, bước 5: 6-bromo-3-(4-clo-2-flophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on

Cho thêm $SOCl_2$ (0,55ml, 7,50mmol) và lượng chất xúc tác DMF vào dung dịch chứa axit 5-bromo-2-(4-clo-2-flobenzoyl)benzoic (1,34g, 3,75mmol) trong THF khô (20,0ml), dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ RT trong môi trường N_2 trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không sau thời điểm này và phần cặn được hòa tan trong THF khô (20,0ml) trước khi (5-clopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (0,905mg, 4,13mmol) và DIPEA (2,02ml, 11,63mmol) được thêm vào và dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ RT qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước (x2) và nước muối, lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được chất thô là chất rắn màu nâu nhạt. Chất rắn thô được nghiền thành bột từ ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be (1,32g, 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,30 (1H, d), 7,94 (2H, d), 7,91 (2H, dd), 7,79 (2H, dd), 7,76 (2H, dd), 7,56 (1H, s), 7,32 (1H, dd), 7,26 (2H, dd), 7,04 (1H, dd), 4,54 (1H, d), 4,44 (1H, d).

Các hợp chất sau được điều chế theo cách tương tự:

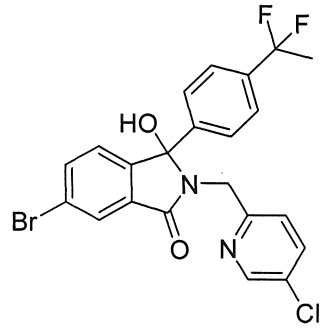
Ví dụ điều chế 10B: 6-bromo-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(4-etylphenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyt và 4-etylbenzohydrazit theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong Ví dụ điều chế **10A, bước 2-5.** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,39 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,37 (d, 3H), 7,20 (dd, 3H), 4,98 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 2,65 (q,

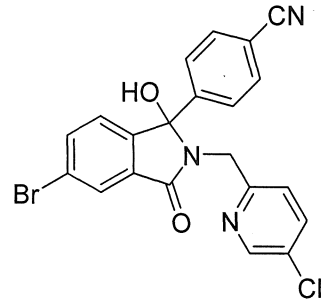
2H), 1,22 (t, 3H).

Ví dụ điều chế 10C: 6-bromo-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(4-(1,1-difloetyl)phenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on



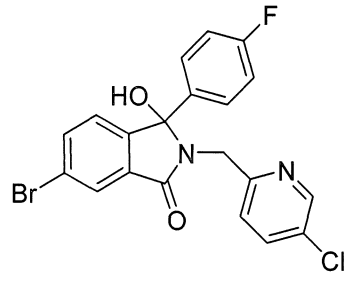
Hợp chất 6-bromo-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(4-(1,1-difloetyl)phenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on được điều chế từ etyl 4-(1,1-difloetyl)benzoat theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ điều chế 10A, bước 1-5.**

Ví dụ điều chế 10D: 4-(5-bromo-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-hydroxy-3-oxoisoindolin-1-yl)benzonitril



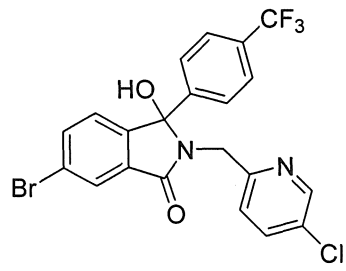
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 4-xyanobenzoat theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ điều chế 10A, bước 1-5.** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,36 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 7,73 (1H, dd), 7,69 (2H, d), 7,57 (1H, s), 7,44 (2H, d), 7,27 - 7,23 (2H, m), 4,56 (1H, d), 4,43 (1H, d).

Ví dụ điều chế 10E: 6-bromo-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(4-flophenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on



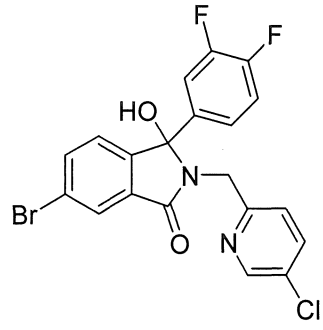
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 4-flobenzohydrazit theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ điều chế 10A, bước 2-5.** MS:[M-H]$^-$=447,1

Preparation 10F: 6-bromo-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-hydroxy-3-(4-(triflometyl)phenyl)isoindolin-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất metyl 4-(triflometyl)benzohydrazit theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ điều chế 10A, bước 2-5.** MS:[M-H]$^-$=497,2

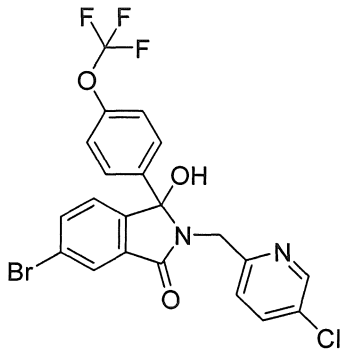
Ví dụ điều chế 10G: 6-bromo-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(3,4-diflophenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất metyl 3,4-diflobenzoat theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ điều chế 10A, bước 1-5.**

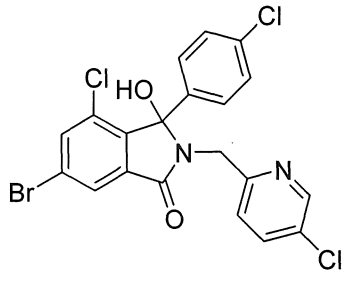
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,39 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,75 (1H, dd), 7,49 (1H, s), 7,35 - 7,22 (4H, m), 7,04 - 7,01 (1H, m), 4,56 (1H, d, 4,46 (1H, d).

Ví dụ điều chế 10H: 2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-hydroxy-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



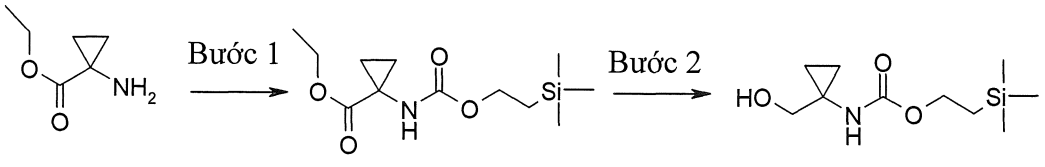
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất metyl 4-triflometoxybenzoat theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ điều chế 10A, bước 1-5.** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,36 (1H, d), 7,95 (1H, s) 7,80 (1H, dd) 7,67 (1H, dd), 7,49 (1H, s), 7,36 (1H, dd), 7,27 (1H, d), 7,26 - 7,16 (3H, m), 4,52 (2H, dd).

Ví dụ điều chế 10I: 6-bromo-4-clo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 5-bromo-3-clo-2-hydroxybenzaldehyt và 4-clobenzhydrazit theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ điều chế 10A, bước 2-5.** MS:[M-H]$^-$=497,2

Ví dụ điều chế 11: este 2-trimetylsilanyl-etyl của axit (1-hydroxymetyl-xyclopropyl)-carbamic



Bước 1: este metyl của axit 1-(2-trimetylsilanyl-etoxycacbonylamino)-xyclopropancarboxylic

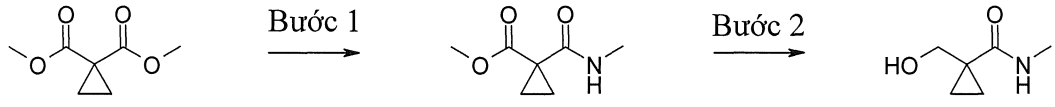
Cho thêm trietylamin (4,2ml, 30,0mmol) và 1-[2-(trimetylsilyl)etoxycacbonyloxy]pyrolidin-2,5-dion (4,7g, 18,0mmol) vào dung dịch

chứa hydroclorua của este etyl của axit 1-amino-xyclopropancarboxylic (2,0g, 12,0mmol) trong dioxan (60ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ. Nước (50ml) được thêm vào, sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng HCl 1N, làm khô, lọc và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế trên Biotage bằng cách sử dụng 0-30% EtOAc trong xăng để thu được sản phẩm (3,26g, 99%).

Bước 2: este 2-trimetylsilanyl-etyl của axit (1-hydroxymetyl-xyclopropyl)-carbamic

Cho thêm $LiAlH_4$ (0,77g, 20,4mmol) vào THF (30ml) được làm lạnh bằng nước đá. Dung dịch chứa este metyl của axit 1-(2-trimetylsilanyl-etoxycacbonylamino)-xyclopropancarboxylic (2,79g, 10,2mmol) trong THF (20ml) được cho thêm từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, được làm lạnh bằng nước đá và NaOH 2N (4ml) được cho thêm từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, $MgSO_4$ được thêm vào, chất kết tủa được lọc, phần nước lọc được làm bay hơi để thu được dầu không màu (2,3g, 99%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,23 (1H, s), 4,58 (1H, t), 3,99 (2H, t), 3,39 (2H, d), 0,90 (2H, t), 0,77-0,41 (4H, m), 0,02 (9H, s).

Ví dụ điều chế 12: metylamit của axit 1-hydroxymetyl-xyclopropancarboxylic



Bước 1: este metyl của axit 1-metylcarbamoyl-xyclopropancarboxylic

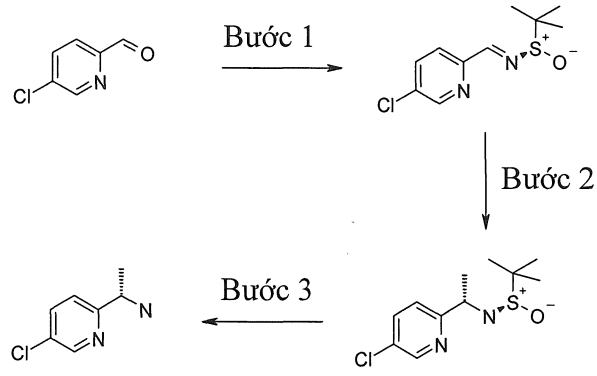
Cho thêm metylamin (dung dịch 2M trong THF, 35ml, 69,9mmol) vào dung dịch chứa este dimetyl của axit xyclopropan-1,1-dicarboxylic (10,0g, 63,3mmol) trong MeOH (50ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gradien 0-100% EtOAc trong xăng) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu trong suốt (4,74g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,24 (1H, s), 3,63 (3H, s), 2,65 (3H, d), 1,33 (4H, s).

Bước 2: metylamit của axit 1-hydroxymetyl-xyclopropancarboxylic

Cho thêm từ từ dung dịch chứa este metyl của axit 1-metylcarbamoyl-

xyclopropancarboxylic (4,7g, 29,9mmol) trong THF (100ml) vào huyền phù chứa lithi nhôm hydrua (2,3g, 59,8mmol) trong THF (100ml) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút và sau đó được tôi bằng cách cho thêm cẩn thận NaOH 2N cho đến khi sự giải phóng chất khí được ngừng lại. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và bánh lọc được rửa bằng EtOAc (300ml). Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không để thu được 3,4g sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,44 (1H, s), 5,00 (1H, t), 3,49 (2H, d), 2,62 (3H, d), 1,13-0,73 (2H, m), 0,73-0,27 (2H, m).

Ví dụ điều chế 13: (*S*)-1-(5-clo-pyridin-2-yl)-etylamin



Bước 1: 1-(5-clo-pyridin-2-yl)-metylidenamit của axit (*S*)-2-metyl-propan-2-sulfinic

Hợp chất 5-clo-pyridin-2-carbaldehyt (5,70g, 40,43mmol), (*S*)-(-)-2-metyl-2-propansulfinamit (5,14g, 42,45mmol) và xesi cacbonat (14,50g, 44,47mmol) được tạo huyền phù trong CH_2Cl_2 (40ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cho đi qua xelit, pha loãng bằng CH_2Cl_2 (30ml), rửa bằng nước muối (30ml), làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (10,33g). MS: [M+H] 245

Bước 2: (S,*S*)-N-[(5-clopyridin-2-yl)metyliden]-2-metylpropan-2-sulfinamit

Cho thêm nhỏ giọt metylmagie clorua (22,5ml, 3M trong THF, 67,46mmol) vào dung dịch khuấy chứa 1-(5-clo-pyridin-2-yl)-metylidenamit của axit (*S*)-2-metyl-propan-2-sulfinic (10,33g, 42,16mmol) trong THF (120ml) ở nhiệt độ -78°C trong môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 90 phút, sau đó tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (50ml) và nước muối (50ml) và chiết bằng etyl axetat

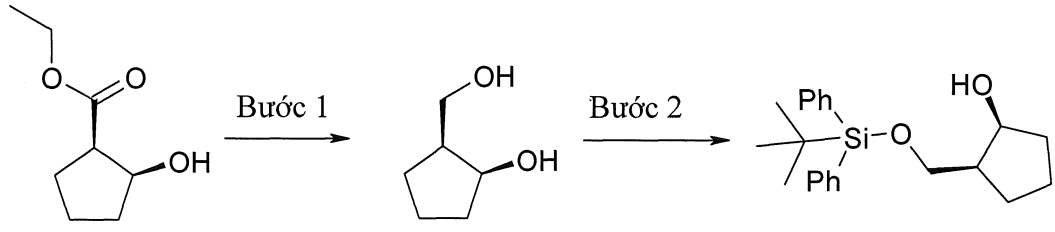
(3 x 100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Chất rắn còn dư được tạo huyền phù trong 6ml IPA/etanol theo tỷ lệ 1:1 và được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C cho đến khi toàn bộ chất rắn được hòa tan. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và các tinh thể tạo thành được lọc và rửa bằng hỗn hợp IPA/etanol theo tỷ lệ 1:1 được làm lạnh bằng nước đá (5ml) và làm khô trong lò chân không trong 24 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng tinh thể không màu (5,59g). MS: [M+H] 261.

Bước 3: (*S*)-1-(5-clo-pyridin-2-yl)-etylamin

Hòa tan (S,*S*)-N-[(5-clopyridin-2-yl)metyliden]-2-metylpropan-2-sulfinamit (5,59g, 21,50mmol) trong HCl 2M trong Et_2O (35ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ và chất kết tủa tạo thành được lọc và làm khô trong lò chân không trong 24 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng ngà (4,85g 2 x muối HCl). MS: [M+H] 157.

(Chất đồng phân đối có thể được điều chế theo cách tương tự bằng cách sử dụng hợp chất (*R*)-(-)-2-metyl-2-propansulfinamit)

Ví dụ điều chế 14: (1*S*,2*S*)-2-(tert-butyl-diphenyl-silyloxymetyl)-xyclopentanol



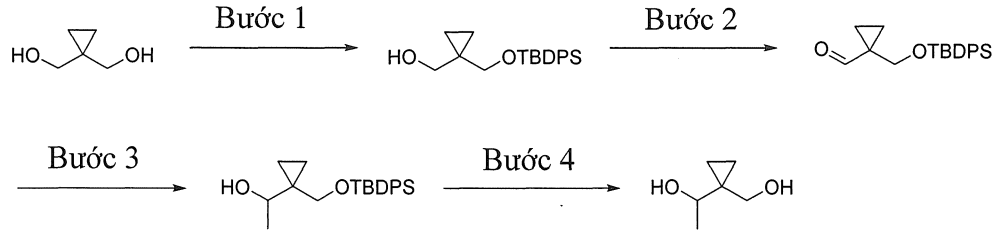
Bước 1: (1*S*,2*S*)-2-hydroxymetyl-xyclopentanol

Cho thêm nhỏ giọt dung dịch chứa etyl (1*R*,2*S*)-2-hydroxy-xyclopentancarboxylat (1g, 6,33mmol) trong THF (10ml) vào huyền phù khuấy chứa $LiAlH_4$ (0,36g, 9,49mmol) trong THF (10ml) trong môi trường N_2 ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút và tôi bằng nước (0,3ml), NaOH 2M (0,3ml) và nước (1ml). $MgSO_4$ và xelit được thêm vào và được khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp này được lọc qua xelit và rửa bằng ete dietyl (2 x 50ml). Phần nước lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (0,81g). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 4,51-4,29 (1H, m), 3,98-3,74 (2H, m), 2,20-2,03 (3H, m), 1,96-1,80 (2H, m), 1,75-1,63 (2H, m), 1,63-1,53 (2H, m).

Bước 2: (1*S*,2*S*)-2-(tert-butyl-diphenyl-silyloxymetyl)-xyclopentanol

Hòa tan (1*S*,2*S*)-2-hydroxymetyl-xyclopentanol (0,73g, 6,33mmol) trong CH_2Cl_2 (20ml) và *tert*-butyldiphenylsilylclorua (1,74g, 6,33mmol), imidazol (0,86g, 12,66mmol) và *N*,*N*-dimetylpyridin (0,08g, 0,63mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được tôi bằng amoni clorua bão hòa trong nước (20ml) và nước (5ml) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 30ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, cô trong chân không và tinh chế bằng Biotage (0-30% EtOAc/xăng) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (1,87g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,73-7,57 (6H, m), 7,50-7,40 (6H, m), 4,23 (1H, d), 4,14-4,06 (1H, m), 3,88 (1H, dd), 3,59 (1H, dd), 1,98-1,89 (1H, m), 1,76-1,61 (3H, m), 1,61-1,46 (2H, m), 1,46-1,33 (1H, m), 1,00 (9H, s).

Ví dụ điều chế 15: *: rac*-1-(1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)etan-1-ol



Bước 1: (1-(((*tert*-hutyldiphenylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)methanol

Trong môi trường N_2, nạp 1,1-bis(hydroxymetyl)xyclopropan (700mg, 6,85mmol), CH_2Cl_2 khan (30ml) và Et_3N (0,57ml, 4,11mmol) vào bình được làm khô trong lò để thu được dung dịch không màu. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ 0°C bằng cách sử dụng bể nước đá, TBDPSCl (0,89ml, 3,42mmol) được thêm vào và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 20 giờ. Dung môi được làm bay hơi, EtOAc (20ml) được thêm vào và hỗn hợp được rửa bằng H_2O (20ml), sau đó bằng nước muối (20ml). Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. FCC [xăng-etyl axetat (100:0)→(80:20)] phần cặn thô để thu được (1-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)methanol (967mg, 83%) dưới dạng dầu không màu, dầu này được hóa rắn khi để yên; R_f = 0,53 (30% EtOAc:xăng); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67-7,69 (4H, m, 4 x ArH), 7,38-7,44 (6H, m, 6 x ArH), 3,62-3,63 (4H, s, x s, 2 x CH_2), 1,07 (9H, s, 3 x CH_3), 0,48-0,50 (2H, m, Cy-Py-H_2), 0,35-0,37 (2H, m, Cy-Py-H).

Bước 2: 1-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)xyclopropan-1-carbaldehyt

Làm lạnh oxalyl clorua (0,52ml, 6,01mmol) và CH_2Cl_2 khan (30ml) đến -78°C trong môi trường N_2 và hỗn hợp này xử lý bằng DMSO (0,85ml, 12,0mmol) trong CH_2Cl_2 (12ml). Dung dịch không màu được khuấy trong 10 phút và sau đó được xử lý bằng cách nhỏ giọt dung dịch chứa (1-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy) metyl)xyclopropyl)methanol (1,78g, 5,23mmol) trong CH_2Cl_2 (26ml). Huyền phù màu trắng được để yên trong 0,5 giờ và sau đó được xử lý bằng cách nhỏ giọt Et_3N (2,80ml, 19,9mmol). Hỗn hợp phản ứng được để yên ở nhiệt độ -78°C trong 0,5 giờ và sau đó bể làm lạnh được loại bỏ. Hỗn hợp được để yên đến khi đạt đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong một giờ nữa. Hỗn hợp được pha loãng bằng H_2O (40ml) và chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 50ml). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. FCC [xăng-etyl axetat (100:0)→(80:20)] phần cặn thô để thu được hợp chất 1-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)xyclopropan-1-carbaldehyt (1,61g, 91%) dưới dạng dầu không màu; R_f = 0,76 (30% EtOAc: xăng); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (1H, s, CHO), 7,63 (4H, dd, J = 1,5 và 8,0 Hz, 4 x ArH), 7,36-7,42 (6H, m, 6 x ArH), 3,93 (2H, s, CH_2), 1,12-1,15 (2H, m, Cy-Py-H_2), 1,07-1,10 (2H, m, Cy-Py-H), 1,03 (9H, s, 3 x CH_3).

Bước 3: 1-(1-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)etan-1-ol

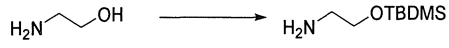
Hòa tan 1-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)xyclopropan-1-carbaldehyt (820mg, 2,42mmol) trong THF khan (12ml) trong môi trường N_2 và làm lạnh hỗn hợp này đến 0°C để cho thêm MeMgCl (3M trong THF, 2,0ml, 6,05mmol). Bể làm lạnh được loại bỏ sau 0,5 giờ và hỗn hợp phản ứng được để yên đến khi đạt đến nhiệt độ môi trường. Sau 2,75 giờ, TLC cho thấy phản ứng đã xảy ra hoàn toàn và vì thế hỗn hợp này được tôi bằng cách cho thêm nhẹ nhàng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (10ml) và sau đó chiết bằng EtOAc (2 x 20ml). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. FCC [xăng-etyl axetat (100:0)→(70:30)] phần cặn thô để thu được 1-(1-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)etan-1-ol (782mg, 91%) dưới dạng gôm/dầu không màu; R_f = 0,69 (30% EtOAc:Xăng); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67-7,69 (4H, m, 4 x ArH), 7,38-7,45 (6H, m, 6 x ArH), 3,90 (1H, d, J = 10,5 Hz,

CH_2), 3,46-3,52 (1H, m, CH), 3,32 (1H, d, J = 10,5 Hz, CH_2), 1,24 (3H, d, 6,5 Hz, CH_3), 1,07 (9H, s, 3 x CH_3), 0,60-0,63 (1H, m, Cy-Py-H), 0,37-0,43 (2H, m, Cy-Py-H_2), 0,25-0,26 (1H, m, Cy-Py-H).

Bước 4: 1-(1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)etan-1-ol

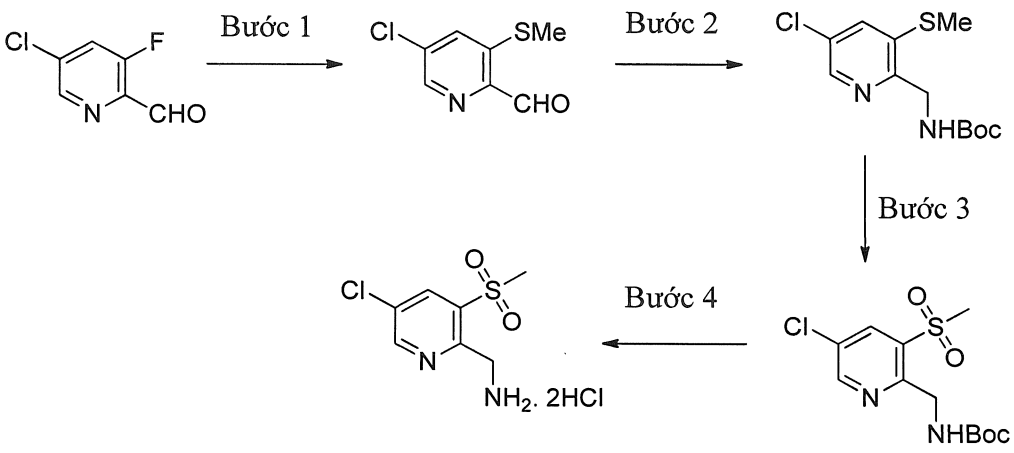
Hòa tan 1-(1-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)etan-1-ol (882mg, 2,49mmol) trong THF khan (12,5ml) trong môi trường N_2 và sau đó làm lạnh đến 0°C. TBAF (1M trong THF, 4,98ml, 4,98mmol) được thêm vào và bể làm lạnh được loại bỏ sau 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được để yên đến khi đạt đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2,75 giờ, sau đó TLC cho thấy phản ứng đã xảy ra hoàn toàn. Pha loãng bằng EtOAc (10ml) và rửa bằng H_2O (20ml). Lớp nước được chiết thêm bằng EtOAc (10ml) và sau đó các chất hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. FCC [diclometan-methanol (100:0)→(90:10)] phần cặn thô để thu được 1-(1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)etan-1-ol (119mg, 41%) dưới dạng gôm màu trắng ngà; R_f = 0,61 (10% MeOH:CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,05 (1H, d, J =11,5 Hz, CH_2), 3,43-3,47 (1H, m, CH), 3,19 (1H, d, J = 11,5 Hz, CH_2), 1,29 (3H, d, J = 6,5 Hz, CH_3), 0,58-0,64 (2H, m, Cy-Py-H_2), 0,39-0,45 (2H, m, Cy-Py-H).

Ví dụ điều chế 16: 2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etan-1-amin



Cho thêm nhỏ giọt dung dịch chứa *tert*-butyldimetylsilyl clorua (3,15g, 21mmol) trong diclometan (10ml) trong 3 phút vào dung dịch khuấy chứa etanolamin (1,22g, 20,0mmol) và imidazol (2,72g, 40,0mmol) trong diclometan (20ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ. Nước (20ml) được thêm vào và các pha được tách ra. Pha nước được chiết bằng DCM (2 x 20ml) và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3,60 (2H, t, J = 5,3 Hz, CH_2OTBDMS), 2,75 (2H, t, J = 5,3 Hz, C$H_2$$NH_2$), 1,47 (2H, br s, NH_2), 0,88 (9H, s, $(CH_3)_3$), 0,04 (6H, s, $(CH_3)_2$).

Ví dụ điều chế 17: muối (5-clo-3-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua



Bước 1: 5-clo-3-(metylthio)picolinaldehyt

Cho thêm natri thiometoxit (2,20g, 31,4mmol) vào 5-clo-3-flopicolinaldehyt (5g, 31,4mmol) trong DMF (40ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 18 giờ ở RT. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20ml) và EtOAc (25ml). Pha hữu cơ được chiết bằng EtOAc (2 x 25ml) và các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa thêm bằng nước muối (25ml) và LiCl 4% (2 x 25ml). Các chất hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic oxit, rửa giải bằng gradien 0 - 50% EtOAc trong isohexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,43g, 58%). MS: [M + H]+ =188.

Bước 2: tert-butyl ((5-clo-3-(metylthio)pyridin-2-yl)metyl)carbamat

Cho thêm tert-butyl carbamat (6,44g, 55,02mmol) vào 5-clo-3-(metylthio)picolinaldehyt (3,43g, 18,34mmol) trong axetonitril (100ml) và diclometan (100ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút ở RT. Trietylsilan (8,78ml, 55,02mmol) và TFA (2,82ml, 36,68mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 ngày. Hỗn hợp này được pha loãng bằng $NaHCO_3$ bão hòa (dung dịch) (50ml) và chiết vào diclometan (2 x 50ml). Các chất chiết hữu cơ được kết hợp, cho đi qua thiết bị tách pha và cô dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic oxit, rửa giải bằng gradien 0-30% EtOAc trong isohexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,74g, 71%). MS: [M – $CO_2{}^tBu$+H]+ =189.

Bước 3: tert-butyl ((5-clo-3-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl)metyl)carbamat

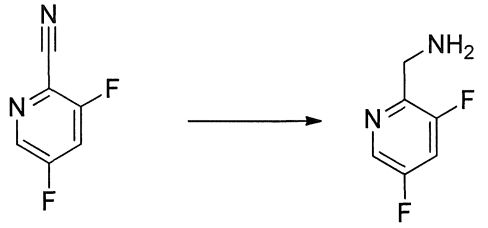
Cho thêm Na_2WO_4 (17mg) và hydro peroxit (0,79ml, dung dịch 30% trong nước, 6,94mmol) vào tert-butyl ((5-clo-3-(metylthio)pyridin-2-yl)metyl)carbamat (1,00g, 3,47mmol) trong axit axetic (5ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ

trong phòng trong 24 giờ. Các phần khác của hydro peroxit (0,39ml, 6,94mmol) và Na_2WO_4 (8,5mg, 0,025mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ nữa. Các phần khác của hydro peroxit (0,2ml, 1,73mmol) và Na_2WO_4 (4,2mg) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn thô được làm trung hòa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (dung dịch) (10ml) và chiết vào DCM (2 x 10ml). Các chất chiết hữu cơ được kết hợp, cho đi qua thiết bị tách pha và cô dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic oxit, rửa giải bằng gradien 0 - 50% EtOAc trong isohexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,99g, 89%). MS: $[M\ CO_2{}^tBu+H]^+ = 221$.

Bước 4: (5-clo-3-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl)metanamin

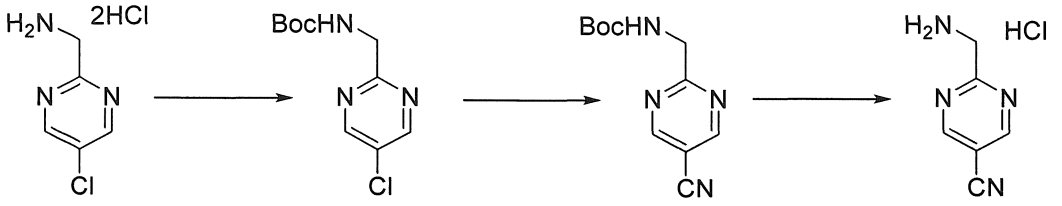
Khuấy tert-butyl ((5-clo-3-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl)metyl)carbamat (0,99g, 3,09mmol) trong HCl 4M trong dioxan (10ml) trong 18 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối hydroclorua (0,99g, định lượng). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 9,11 (1H, d), 8,59 (3H, s), 8,50 (1H, d), 4,66 (2H, s), 2,57 (3H). MS: $[M + H]^+ = 221$.

Ví dụ điều chế 18: (3,5-diflopyridin-2-yl)metanamin



Hòa tan 3,5-diflopicolinonitril (23,19mmol) trong etanol kèm theo khuấy, sau đó dung dịch axit clohydric đậm đặc (2,6ml) được thêm vào. Paladi (10% trên cacbon) được thêm vào trong môi trường nitơ, sau đó hỗn hợp này được hydro hóa ở áp suất 30 psi (206,8kPa) trong 2 giờ bằng cách sử dụng thiết bị Parr. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc và phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được phân bố giữa EtOAc (40ml) và nước (40ml). Lớp nước được tách ra, sau đó độ pH được điều chỉnh đến mức 9 bằng dung dịch natri hydroxit 50% trong nước (3~4ml) và chiết bằng diclometan (3 x 40ml). Các chất chiết kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô dưới áp suất giảm để thu được dầu màu nâu/xanh lá cây nhạt (2,5g, 75%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,45 (1H, d), 7,89 - 7,84 (1H, m), 3,82 (2H, s), 3,33 (1H, bs), 1,87 (1H, bs).

Ví dụ điều chế 19: 2-(aminometyl)pyrimidin-5-cacbonitril hydroclorua



Bước 1: tert-butyl ((5-clopyrimidin-2-yl)metyl)carbamat

Hợp chất (5-clopyrimidin-2-yl)metanamin dihydroclorua (10g, 46,2mmol) được tạo huyền phù trong DCM (100ml) kèm theo khuấy ở RT trong môi trường nitơ. Dung dịch chứa di-tert-butyl dicacbonat (12,0g, 46,2mmol) và trietylamin (15,2g, 21ml, 148,0mmol) trong DCM (100ml) được thêm nhỏ giọt vào huyền phù chứa (5-clopyrimidin-2-yl)metanamin dihydroclorua. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 18 giờ, sau đó để nguội đến RT và lọc. Phần nước lọc được rửa bằng H_2O (100ml), làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11,3g, 100%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 8,94 (2H, s), 7,37 (1H, dd), 4,37 (2H, d), 1,45 - 1,42 (9H, m).

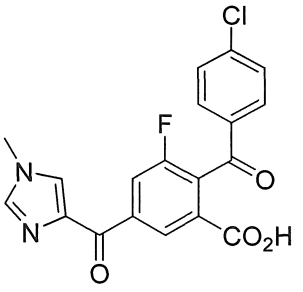
Bước 2: tert-butyl ((5-xyanopyrimidin-2-yl)metyl)carbamat

Bình đáy tròn dung tích 1 lít có hai cổ được trang bị máy khuấy từ được nạp tert-butyl ((5-clopyrimidin-2-yl)metyl)carbamat (11,3g, 46,6mmol), Xphos (4,44g, 9,32mmol), kẽm xyanua (5,5g, 46,6mmol) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (2,14g, 2,33mmol). DMF đã loại khí bằng nitơ (225ml) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được loại khí trong 1 phút nữa. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy và gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C bằng cách sử dụng tấm nóng của thiết bị khuấy đã được gia nhiệt từ trước trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội, sau đó DMF được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được phân bố giữa EtOAc (500ml) và H_2O (500ml). Các chất rắn được lọc và bánh lọc được rửa bằng EtOAc (250ml). Các phần nước lọc được kết hợp và các lớp được tách ra. Phần nước được chiết bằng EtOAc (250ml). Các phần hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic oxit bằng cách sử dụng cột interchim 300g, rửa giải bằng gradien 0 - 25% EtOAc trong isohexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7,44g, 68%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,97 (2H, s), 5,57 - 5,48 (1H, m), 4,67 (2H, d), 1,61 (2H, s), 1,41 - 1,23 (9H, m).

Bước 3: 2-(aminometyl)pyrimidin-5-cacbonitril hydroclorua

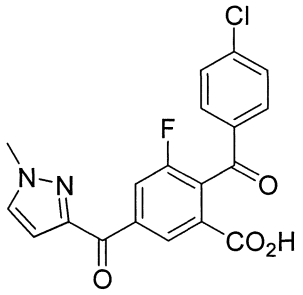
Cho thêm axit clohydric 4N trong dioxan (80ml) vào dung dịch khuấy chứa tert-butyl ((5-xyanopyrimidin-2-yl)metyl)carbamat (7,34g, 31,4mmol) trong diclometan khan (235ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1,5 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,5g, 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng chảy tự do. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 9,46 (2H, s), 8,68 (3H, s), 4,52 - 4,45 (2H, m);

Ví dụ điều chế 20: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-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 200, Bước 1** và **Bước 2**, nhưng sử dụng hợp chất 1-metyl-1H-imidazol-4-carbaldehyt thay cho 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat trong Bước 1; và sử dụng 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 điều chế 21

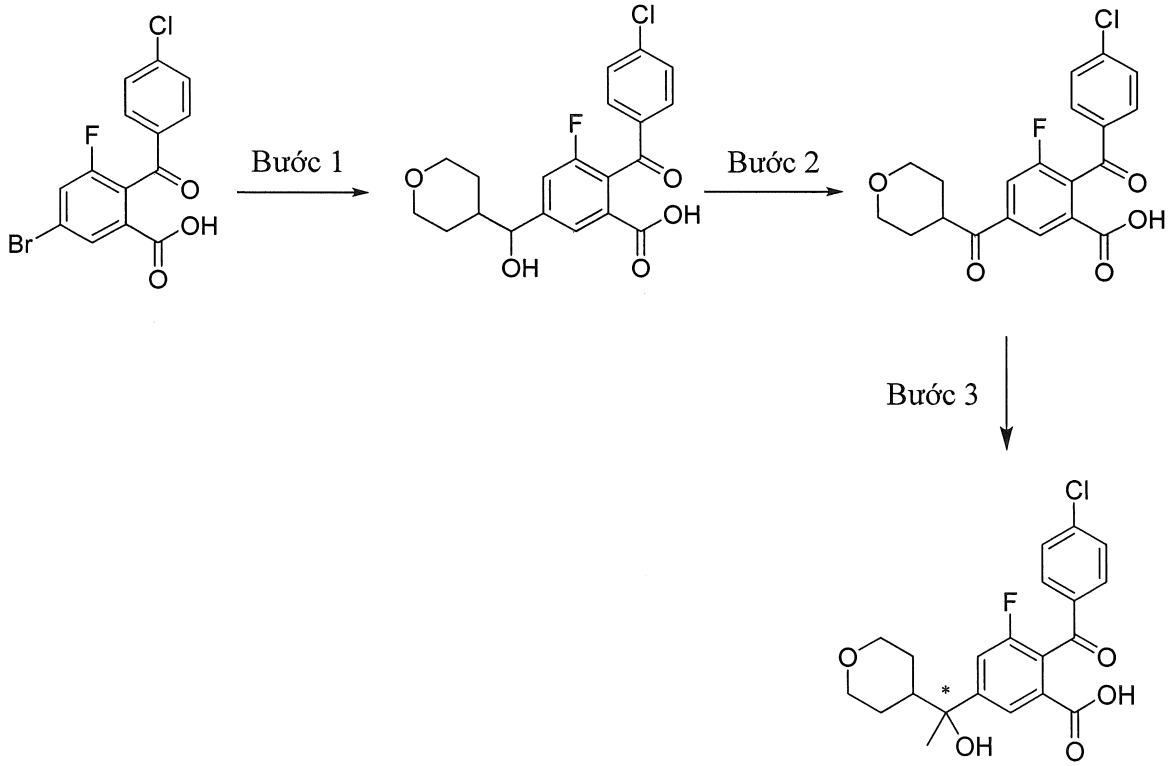


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ điều chế **20**, nhưng sử dụng hợp chất 1-metyl-1H-pyrazol-3-carbaldehyt thay cho 1-metyl-1H-imidazol-4-carbaldehyt. MS $[M + H]^+ = 387$

Ví dụ điều chế 22: axit (+)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl)benzoic và axit (-)-2-(4-Clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-

(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl)benzoic (*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bước 1: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(hydroxy(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)benzoic

Cho axit 5-bromo-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (60g, 168mmol) vào bình đáy tròn, sau đó bình này được thổi nitơ và THF được thêm vào (800ml). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến –78°C và dung dịch di-*n*-butylmagie (84ml, 84mmol, 1M trong heptan) được thêm vào, duy trì nhiệt độ bên trong thấp hơn –65°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ –78°C trong 30 phút. Sau đó, dung dịch này được cho thêm *n*-BuLi (114,5ml, 201,6mmol, 1,76M trong hexan) trong 15 phút (đảm bảo nhiệt độ bên trong không tăng cao hơn –65°C) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút nữa ở nhiệt độ –78°C. Sau thời điểm này, dung dịch chứa tetrahydro-2H-pyran-4-carbaldehyt (27g, 235mmol) được thêm vào dưới dạng dung dịch THF (30ml) trong 10 phút (việc cho thêm này có sinh nhiệt, nhiệt độ bên trong tăng đến –65°C). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến RT trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cho thêm dung dịch HCl 1M trong nước (800ml). Các chất hữu cơ được chiết bằng EtOAc (2 x 500ml), làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn thô được tinh

chế bằng Biotage bằng cách sử dụng cột SNAP silic oxit 340g (tất cả các dung môi được bổ sung axit formic 0,1%), rửa giải bằng EtOAc trong isohexan (gradien rửa giải từ 0 đến 100%). Các phân đoạn chứa sản phẩm tinh khiết được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (17,4g, hiệu suất 26%). MS: $[M+H]^+ = 393$.

Bước 2: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)benzoic

Khuấy axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(hydroxy(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)benzoic (17,4g, 44,4mmol) trong DCM (400ml) ở RT, sau đó TEMPO (0,69g, 4,44mmol) và tetra-*n*-butylamoni clorua (5,72g, 17,8mmol) được thêm vào, tiếp 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: $[M-H]^- = 389$

Bước 3: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl)benzoic

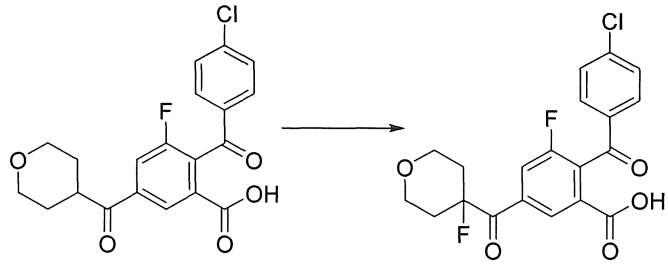
Hòa tan axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)benzoic (15,8g, 40,5mmol) trong THF (650ml) kèm theo khuấy trong môi trường nitơ và làm lạnh đến –20°C. MeMgCl (50,8ml, 150mmol, 2,95M trong THF) được thêm vào trong thời gian 15 phút. Phân tích LCMS sau 5 phút cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (100ml), sau đó độ pH được điều chỉnh đến ~3 bằng cách cho thêm dung dịch HCl 2M trong nước (150ml). Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (200ml) và EtOAc (200ml). Các lớp được tách ra và phần nước chiết bằng EtOAc (300ml). Các phần hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô để thu được bọt màu vàng nhạt (16,6g), bọt này được tách bằng cách sử dụng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hai chất đồng phân đối ảnh:

axit (+)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl) benzoic (chất đồng phân rửa giải nhanh hơn) (5,5g, hiệu suất 66%). ^1H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) 7,92 (1H, s), 7,71 (2H, d), 7,51 (1H, dd), 7,43 (2H, d), 4,15 - 4,09 (2H, m), 3,41 - 3,27 (2H, m), 1,89 - 1,78 (1H, m), 1,65-1,52 (4H, m), 1,51-1,43 (2H, s), 1,26 (2H, dd); không quan sát được proton của axit carboxylic. MS: $[M+H]^+ = 407$; $[\alpha]_D^{20} = +14,22$ (*c* 1,1, MeOH).

axit (-)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl) benzoic (chất đồng phân rửa giải chậm hơn): MS: $[M+H]^+ = 407$; $[\alpha]_D^{20} = -15,05$ (*c* 1,1, MeOH).

Ví dụ điều chế 23: axit (flotetrahydropyran) 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)benzoic

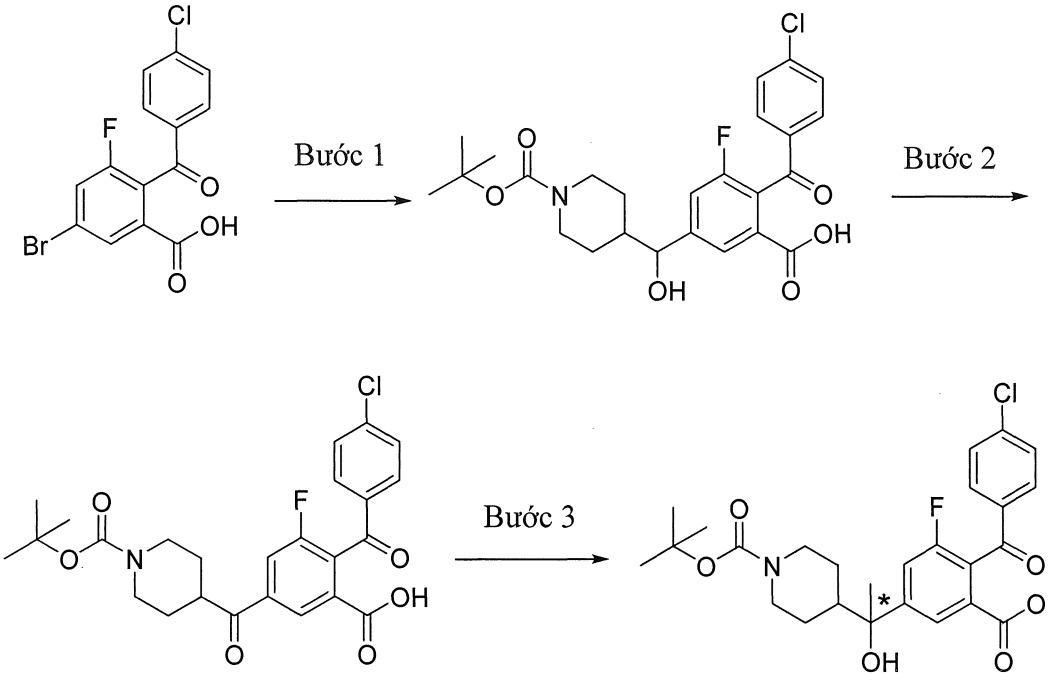


Làm lạnh dung dịch chứa axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)benzoic (hợp chất theo **ví dụ điều chế 22, bước 2**) (4,5g, 11,5mmol) trong THF (100ml) đến −78°C và natri(trimetylsilyl)amit (1,0M trong THF, 28,8ml, 28,8mmol) được cho thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ −78°C trong 10 phút. Sau đó, dung dịch này được cho thêm *N*-flobenzensulfonimit (4,7g, 15,0mmol) theo một phần dưới dạng chất rắn, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút nữa ở nhiệt độ −78°C trước khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Ở giai đoạn này, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh lại đến -78°C và phần natri (trimetylsilyl)amit thứ hai (1,0M trong THF, 28,8ml, 28,8mmol) được cho thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ −78°C trong 10 phút. Sau đó, dung dịch này được cho thêm phần *N*-flobenzensulfonimit thứ hai (4,7g, 15,0mmol) theo một lần dưới dạng chất rắn, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút nữa ở nhiệt độ −78°C trước khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh lại đến −78°C và phần natri(trimetylsilyl)amit thứ ba (1,0M trong THF, 28,8ml, 28,8mmol) được cho thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ −78°C trong 10 phút. Sau đó, dung dịch này được cho phần *N*-

flobenzensulfonimit thứ ba (4,7g, 15,0mmol) theo một lần dưới dạng chất rắn, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút nữa ở nhiệt độ −78°C trước khi được ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước (200ml), axit hóa đến độ pH = 2 bằng dung dịch HCl 2M. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 x 100ml), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic oxit, rửa giải bằng gradien 0-100% etyl axetat trong iso-hexan, sau đó bằng cột thứ hai trên silic oxit, rửa giải bằng 0-5% MeOH trong CH_2Cl_2 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,06g, 65%). MS: $[M - H]^- = 407$.

Ví dụ điều chế 24: axit (+)-5-[1-(1-tert-butoxycacbonyl-4-piperidyl)-1-hydroxy-etyl]-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-benzoic và axit (-) 5-[1-(1-tert-butoxycacbonyl-4-piperidyl)-1-hydroxy-etyl]-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-benzoic

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bước 1: axit 5-[(1-tert-butoxycacbonyl-4-piperidyl)-hydroxy-metyl]-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-benzoic

Bằng cách sử dụng axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-bromobenzoic (40,0g, 112,0mmol) (Manchester Organics, MOL1216), 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**, nhưng sử dụng hợp chất 1-boc-4-piperidincarboxaldehyt thay cho tetrahydro-

2H-pyran-4-carbaldehyt. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic oxit, rửa giải bằng gradien EtOAc trong hexan (các dung môi được pha với axit formic 0,1%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (22,5g, hiệu suất 42%). MS: $[M - H]^-$ = 490.

Bước 2: axit 5-(1-tert-butoxycacbonylpiperidin-4-cacbonyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-benzoic

Cho thêm nhỏ giọt dung dịch tẩy trắng (8%, 105ml) và natri hydro cacbonat (5,08g, 60,4mmol) trong nước (50ml) vào hỗn hợp khuấy chứa axit 5-[(1-tert-butoxycacbonyl-4-piperidyl)-hydroxy-metyl]-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-benzoic (23,7g, 48,3mmol), TEMPO (755mg, 4,84mmol) và dung dịch kali bromua (10%, 40ml) trong EtOAc (100ml), duy trì nhiệt độ bên trong thấp hơn 5°C. Sau 30 phút, dung dịch natri sulphit bão hòa trong nước được cho thêm nhỏ giọt vào cho đến khi màu cam biến mất. Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các phần hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic oxit, rửa giải bằng gradien 0-40% EtOAc trong isohexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (21,7g, hiệu suất 53%). MS: $[M - H]^-$ = 488.

Bước 3: axit 5-[1-(1-tert-butoxycacbonyl-4-piperidyl)-1-hydroxy-etyl]-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-benzoic

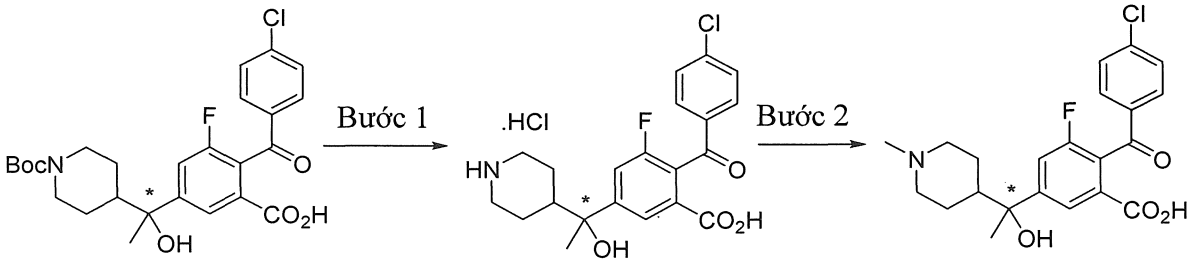
Làm lạnh dung dịch chứa axit 5-(1-tert-butoxycacbonylpiperidin-4-cacbonyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-benzoic (15,5g, 31,7mmol) trong THF (300ml) trong môi trường nitơ đến nhiệt độ -10°C và metylmagie clorua (2,3M trong THF, 34,5ml, 79,4mmol) được thêm vào trong 5 phút. Ngay sau khi cho thêm xong, phân tích LCMS cho thấy chất ban đầu đã được sử dụng hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách cho thêm dung dịch HCl (1M, 200ml). Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các phần hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic oxit, rửa giải bằng gradien 0-40% EtOAc trong DCM (chứa axit formic 0,1%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu trắng ngà (15,1g, hiệu suất 93%). Việc tách chất đồng phân đối ảnh đạt được bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng để thu được:

Chất đồng phân rửa giải nhanh hơn: axit (+)-5-[1-(1-tert-butoxycacbonyl-4-piperidyl)-1-hydroxy-etyl]-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-benzoic; MS: $[M - H]^- = 504$.

Chất đồng phân rửa giải chậm hơn: axit (-)-5-[1-(1-tert-butoxycacbonyl-4-piperidyl)-1-hydroxy-etyl]-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-benzoic; MS: $[M - H]^- = 504$.

Ví dụ điều chế 25: axit (2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl)benzoic

(Hợp chất theo ví dụ này được điều chế và phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)



Bước 1: hydroclorua của axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(piperidin-4-yl)etyl)benzoic

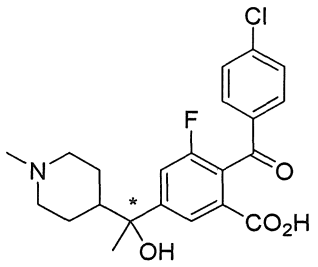
Khuấy axit (-)-5-(1-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế **24, bước 3**) (6,09g, 12,0mmol) trong HCl 4N trong dioxan (70ml) ở RT for 10 phút và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (6,88g). MS: $[M+H]^+ = 406$.

Bước 2: 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 (6,88g, khoảng 12,0mmol) trong MeOH (100ml) ở RT trong môi trường nitơ. Formaldehyt (37% trọng lượng trong nước, 1,95ml, 24mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, sau đó $NaBH_3CN$ (905mg, 14,4mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày, cô dưới áp suất giảm và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: $[M+H]^+ = 420$.

Ví dụ điều chế 26: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl)benzoic

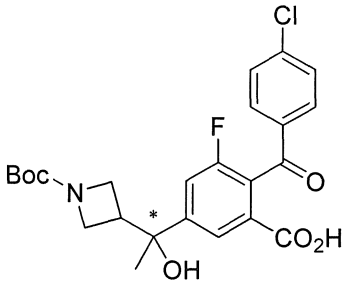
(Hợp chất theo ví dụ này được điều chế và phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ điều chế **25**, bằng cách sử dụng axit (+)-5-(1-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế **24, bước 3**) thay cho axit (-)-5-(1-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic. MS: $[M+H]^+ = 406$.

Ví dụ điều chế 27: axit 5-(1-(1-(tert-butoxycacbonyl)azetidin-3-yl)-1-hydroxyetyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)

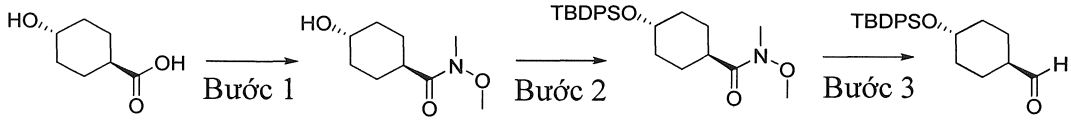


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ điều chế **22**, nhưng sử dụng hợp chất tert-butyl 3-formylazetidin-1-carboxylat thay cho tetrahydro-2H-pyran-4-carbaldehyt. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký SCF không đối cứng thu được hai chất đồng phân đối ảnh.

*Chất đồng phân rửa giải nhanh (Chất đồng phân A) (1,56g) MS: $[M+Na]^+$= 500

*Chất đồng phân rửa giải chậm (Chất đồng phân B) (1,92g) MS: $[M+Na]^+$= 500

Ví dụ điều chế 28: 4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)xyclohexancarbaldehyt (hóa học lập thể *trans*)



Bước 1: 4-hydroxy-N-metoxy-N-metylxyclohexancarboxamit (hóa học lập thể *trans*)

Cho thêm EtN^iPr_2 (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 tạo thành được khuấy trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi 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 để thu được sản phẩm mong muốn (21g – chứa một lượng EtN^iPr_2) 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 nhóm OH.

Bước 2:

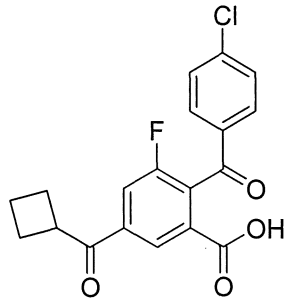
Hòa tan 4-hydroxy-N-metoxy-N-metylxyclohexancarboxamit (12,2g, 65mmol) trong DMF (200ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ. Tert-butyl(clo)diphenylsilan (19,7g, 71mmol) được thêm vào, sau đó cho thêm imidazol (4,88g, 71mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. DMF 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 0 đến 60% EtOAc trong iso-Hex), để thu được sản phẩm tinh khiết dầu không màu, dầu này kết tinh khi để yên (19,0g, hiệu suất 69%). MS: (M+H)+ = 426.

Bước 3: 4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)xyclohexancarbaldehyt (hóa học lập thể *trans*)

Hòa tan (1R,4*r*)-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-N-metoxy-N-metylxyclohexancarboxamit (0,5g, 1,17mmol) trong THF khan (7,5ml) trong môi

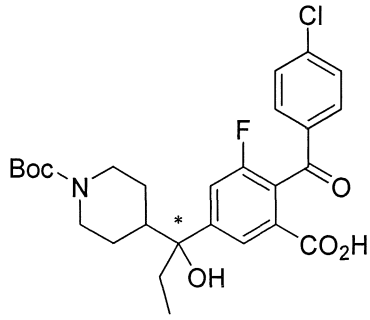
trường nitơ. Dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ –78°C, và sau đó DIBAL (1M trong hexan, 2,11ml, 2,11mmol) được cho thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ –78°C trong 1,5 giờ và sau đó tôi bằng dung dịch muối Rochelle 10% trong nước (10ml). Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được pha loãng thêm bằng EtOAc (40ml) và dung dịch muối Rochelle nữa (15ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút trước khi được chuyển vào phễu tách. Pha hữu cơ được thu hồi, và pha nước 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 (độ tinh khiết được đánh giá bằng phương pháp ^1H NMR). ^1H 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 29: axit 2-(4-clobenzoyl)-5-(xyclobutancacbonyl)-3-flobenzoic



Từ xyclobutylaldehyt, 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 **200**, **bước 1- 2.** MS: $[M - H]^- = 359$

Ví dụ điều chế 30: axit 5-(1-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]piperidin-4-yl}-1-hydroxypropyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic



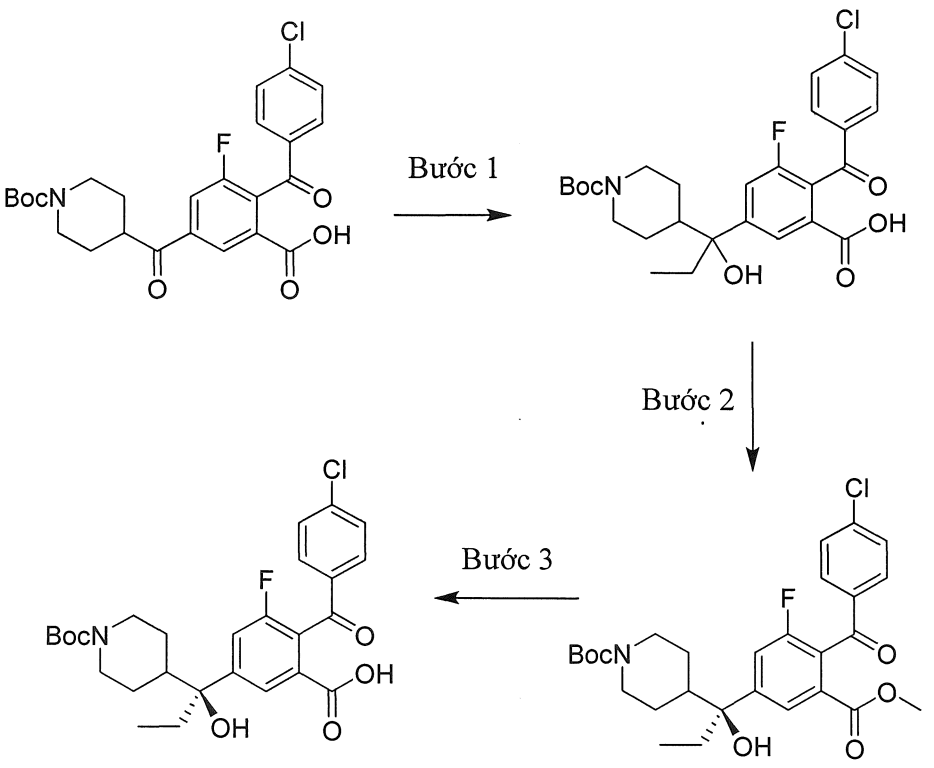
Cho thêm dietyl kẽm (7,5ml, dung dịch 1M trong hexan, 3 đương lượng) và etyl lithi (15ml, dung dịch 0,5M trong benzen/isohexan, 3 đương lượng) vào 10ml THF ở nhiệt độ -50°C trong môi trường nitơ. Huyền phù màu trắng được khuấy ở nhiệt độ -50°C trong 1 giờ, sau đó axit 5-(1-tert-butoxycacbonylpiperidin-4-cacbonyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-benzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế **24, bước 2,** 1,22g, 2,5mmol) được thêm vào (tất cả các chất được thêm vào một lần) trong dung dịch trong 10ml THF. Hỗn hợp này chuyển thành màu cam sẫm tức thì. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -50°C sau 10 phút, sau đó tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước, và để ấm đến RT. Pha nước được chiết 3 lần bằng etyl axetat, sau đó các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng isohexan (+ axit formic 0,1%) và etyl axetat (+axit formic 0,1%), 5 đến 100% etyl axetat, để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (0,69g, 53%).

Tinh chế bằng phương pháp sắc ký SCF không đối xứng thu được hai chất đồng phân đối ảnh.

*Chất đồng phân rửa giải nhanh (Chất đồng phân A) MS: $[M+H]^+$=518

*Chất đồng phân rửa giải chậm (Chất đồng phân B) MS: $[M+H]^+$=518

Ví dụ điều chế 30B: axit 5-[(1S)-1-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]piperidin-4-yl}-1-hydroxypropyl]-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic



Bước 1: cho thêm dietyl kẽm (45ml, dung dịch 1M trong hexan, 2 đương lượng) và etyl lithi (26ml, dung dịch 1,72M trong dibutylete, 2 đương lượng) vào 100ml THF ở nhiệt độ -50°C trong môi trường nitơ. Huyền phù màu trắng được khuấy ở nhiệt độ -50°C trong 1 giờ, sau đó piperidin keton (hợp chất theo ví dụ điều chế **24 bước 2**) (11,0g, 23mmol) được thêm vào (tất cả các chất được thêm vào một lần) trong dung dịch chứa 100ml THF. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -50°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch axit clohydric 1N trong nước, và hỗn hợp được để ấm đến RT. Pha hữu cơ được chiết bằng etyl axetat (3 x 150ml) và sau đó các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel sử dụng cột 300g và rửa giải bằng isohexan (+ axit formic 0,1%) và etyl axetat (+axit formic 0,1%), 10 đến 100% etyl axetat, để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (11,2g, 96%).

Bước 2: tert-butyl 4-[(1*S*)-1-[4-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(metoxycacbonyl)phenyl]-1-hydroxypropyl]piperidin-1-carboxylat

Cho thêm kali cacbonat (3,45g, 1,2 đương lượng), và iodometan (1,43ml, 1,1 đương lượng) vào hỗn hợp của **2** (11,0g, 21mmol) trong DMF (90ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng

bằng nước và chiết bằng etyl axetat 3 lần, các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulfat, lọc cô, thu được 10,5g este metyl.

Hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng thu được 3,0g chất đồng phân rửa giải nhanh và 3,6g chất đồng phân rửa giải chậm. (LUX XENLULOZA-4 15/85 MeOH (0,5% DEA) / CO2, 100ml/phút, 120ba, 40C, GLS 40PSI, SYSTEM 3400PSI, DROP 131Br, STACKER, DAD 255nm)

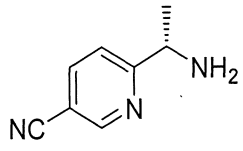
(-)-tert-butyl 4-[(1*S*)-1-[4-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(metoxycacbonyl)phenyl]-1-hydroxypropyl]piperidin-1-carboxylat. MS: $[M+H]^+ = 534$, $[\alpha]_D^{20} = -34,15$ (c = 1,18 g/100ml, MeOH).

(+)-tert-butyl 4-[(1*R*)-1-[4-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(metoxycacbonyl)phenyl]-1-hydroxypropyl]piperidin-1-carboxylat. MS: $[M+H]^+ = 534$, $[\alpha]_D^{20} = +24,46$ (c = 1,024 g/100ml, MeOH).

Bước 3: axit (-)-5-[(1*S*)-1-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]piperidin-4-yl}-1-hydroxypropyl]-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic

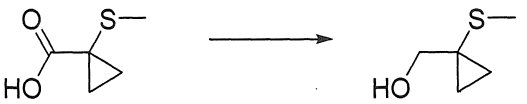
Hòa tan (-)-chất đồng phân (3,0g, 5,6mmol) trong methanol (15ml) và THF (25ml). Sau đó, lithi hydroxit (24mg, 5 đương lượng) trong nước (15ml) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để loại bỏ methanol và tetrahydrofuran. Sau đó, pha nước được axit hóa bằng HCl 1N và chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat, lọc, cô để thu được 3,1g hợp chất nêu ở đề mục này. $[\alpha]_D^{20} = -37,51$ (c = 0,97 g/100ml, MeOH). MS: $[M-H^+]^-$ 518.

Ví dụ điều chế 31: 6-[(1*S*)-1-aminoetyl]pyridin-3-cacbonitril



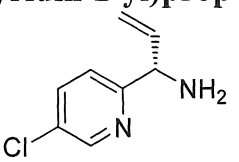
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ điều chế **13** bằng cách sử dụng hợp chất 6-formylnicotinitril thay cho 5-clopyridin-2-carbaldehyt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9,11 (1H, dd), 8,66 (3H, s), 8,43 (1H, dd), 7,80 (1H, d), 4,70-4,57 (1H, m), 1,52 (4H, d).

Ví dụ điều chế 32: [1-(metylsulfanyl)xyclopropyl]methanol



Cho thêm từ từ dung dịch chứa axit 1-(metylsulfanyl)xyclopropan-1-carboxylic (6g, 45,45mmol) trong THF (50ml) vào huyền phù chứa $LiAlH_4$ (2,59g, 68,18mmol) trong THF (100ml) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường N_2. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch Na_2SO_3 bão hòa (5ml) và được khuấy trong 10 phút. $MgSO_4$ và xelit được thêm vào và hỗn hợp được lọc. Các chất rắn được rửa bằng etyl axetat (350ml) và các phần nước lọc kết hợp được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. (5,9g, 94%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 4,74 (1H, t), 3,45 (2H, d), 2,13-2,08 (3H, m), 0,83-0,78 (2H, m), 0,68-0,62 (2H, m).

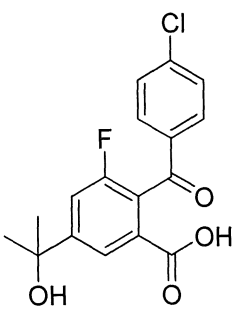
Ví dụ điều chế 33: (1*S*)-1-(5-clopyridin-2-yl)prop-2-en-1-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ điều chế **13** bằng cách sử dụng hợp chất vinyl magie bromua thay cho metyl magie clorua trong **bước 2.**

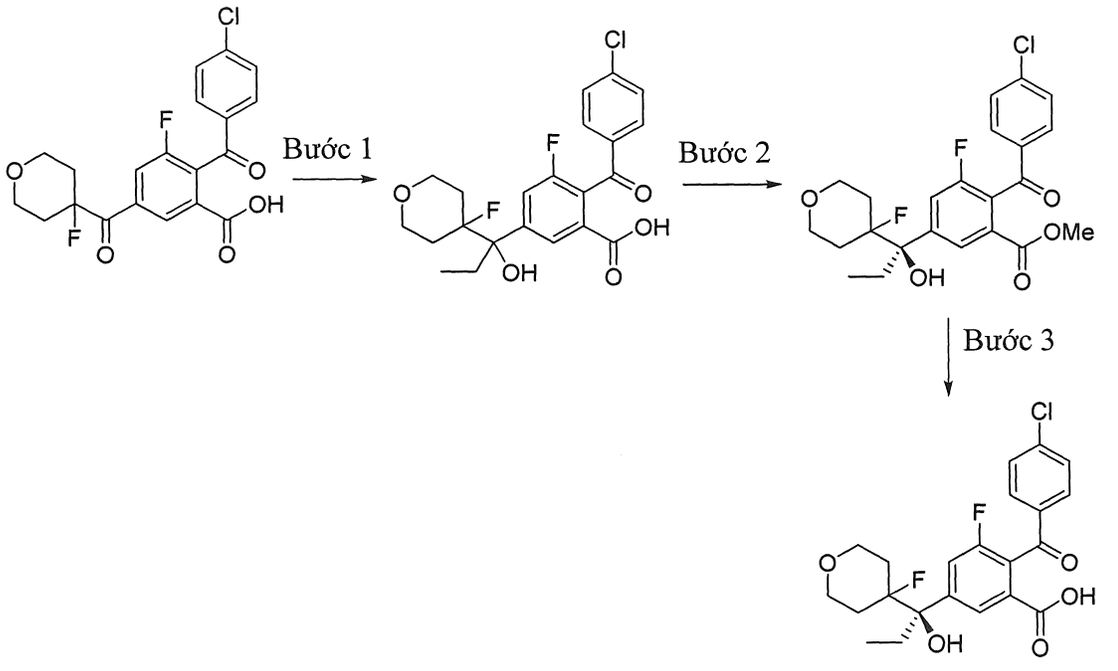
MS: $[M+H]^+$=169.

Ví dụ điều chế 34: 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 200, bước 1** nhưng cho thêm LaCl3.2LiCl và sử dụng axeton thay cho 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxaldehyt. MS: $[M + H]^+ = 337$.

Ví dụ điều chế 35: axit (+)-(*R*)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1-hydroxypropyl)benzoic



Bước 1: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1-hydroxypropyl)benzoic

Bình có ba cổ được gắn với cửa nạp nitơ, phễu nhỏ giọt làm cân bằng áp suất, và nắp đậy suba seal. Bình này được nạp THF khô (210ml) và làm lạnh đến –50°C. Dietyl kẽm (228ml, 228mmol, 1M trong hexan) được thêm vào bình này, sau đó cho thêm nhỏ giọt etyl lithi (154,5ml, 228mmol, 1,48M trong ete dibutyl). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ –50°C trong 45 phút. Phễu nhỏ giọt được nạp dung dịch chứa axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)benzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế **23**, 37,4g, 91mmol) trong THF khô (210ml), và hỗn hợp này được cho thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi cho thêm xong, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ –50°C trong 10 phút trước khi tôi cẩn thận bằng nước (300ml) và được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được axit hóa đến ~pH = 2 bằng dung dịch HCl 1M và chiết vào EtOAc (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 (35,29g, 88%) dưới dạng bọt không màu. Sản phẩm này dường như có đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $[M+H]^+ = 439$

Bước 2: metyl (*R*)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1-hydroxypropyl)benzoat

Cho thêm kali cacbonat (16,6g, 120mmol) vào dung dịch khuấy chứa axit (+/-)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1-hydroxypropyl)benzoic (35,29g, 80mmol) trong DMF (250ml), sau đó cho thêm iodometan (6,50ml, 103mmol). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó lọc và được làm bay hơi đến khi khô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan lại trong EtOAc (300ml) và rửa bằng dung dịch LiCl 4% trong nước (2 × 150ml). Chất chiết hữu cơ được làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô (34,6g). Các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng cách sử dụng SFC không đối xứng

(+)-metyl-(*R*)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1-hydroxypropyl)benzoat. Chất đồng phân rửa giải nhanh* ^{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). MS: $[M+H]^+$ = 453. $[\alpha]_D^{20}$ = +18,35 (*c* 1,0, MeOH).

(-)-metyl-(*S*)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1-hydroxypropyl)benzoat. Chất đồng phân rửa giải chậm* ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,95 (1H, s), 7,74 (2H, d), 7,54 (1H, d), 7,45 (2H, d), 3,86 (2H, td), 3,72 (3H, s), 3,71 - 3,60 (2H, m), 2,28 - 2,20 (2H, m), 2,05 - 1,90 (3H, m), 0,95 - 0,86 (1H, m), 0,77 (3H, t). MS: $[M+H]^+$ = 453. $[\alpha]_D^{20}$ = - 13,40 (*c* 1,0, MeOH).

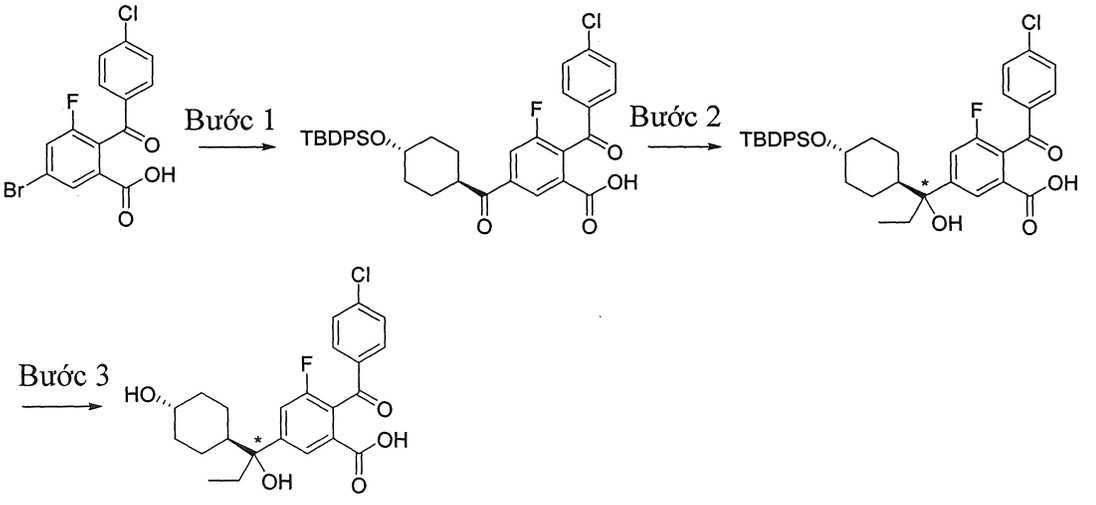
Bước 3: axit (+)-(*R*)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1-hydroxypropyl)benzoic

Hòa tan metyl (*R*)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1-hydroxypropyl)benzoat (5,4g, 11mmol) trong THF (100ml) và methanol (50ml). Dung dịch chứa lithi hydroxit (0,31g, 13mmol) trong nước (50ml) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 45 phút. Cho thêm tiếp lithi hydroxit (0,1g) trong nước (5ml) vào và khuấy liên tục hỗn hợp trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được giảm thể tích trong chân không để loại bỏ các chất dễ bay hơi và dung dịch còn lại được điều chỉnh để độ pH = 5 bằng HCl 2M. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 × 50ml) và 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 (5,37g, định lượng) dưới dạng chất rắn không màu. ^{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 36: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-*trans*-4-hydroxyxyclohexyl)propyl)benzoic

(*được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn)



Bước 1: axit 5-(*trans*-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)xyclohexan-1-cacbonyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic

Từ *trans*-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)xyclohexancarbaldehyt (hợp chất theo **Ví dụ điều chế 28**), 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 24, 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 35**, và các chất đồng phân đối ảnh được tách ra bằng phương pháp SFC không đối xứng.

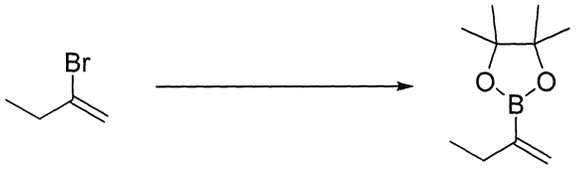
axit (+)-5-(1-(trans-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)xyclohexyl)-1-hydroxypropyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic: *chất đồng phân rửa giải nhanh ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,8 (1H, s), 7,70 - 7,63 (6H, m), 7,43 - 7,34 (9H, m), 3,55 - 3,46 (1H, m), 1,94 - 1,78 (5H, m), 1,43 - 1,24 (3H, m), 1,03 (9H, 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 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 tôi 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 37 : 2-(but-1-en-2-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

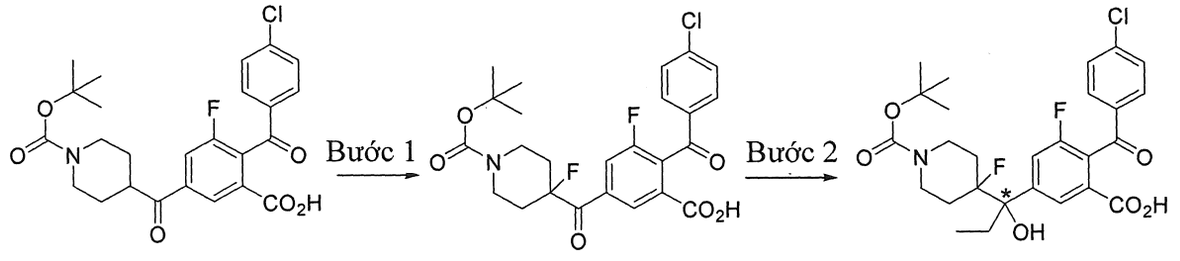


Cho thêm Et_2O (50ml) vào bình chứa 2-bromobut-1-en (2,5g, 19,0mmol) trong môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ –78°C và t-BuLi (1,6M trong hexan, 23ml, 37mmol) được cho thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ –78°C. Hỗn hợp này được cho thêm nhỏ giọt 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (10,6g, 57mmol) và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ nữa ở nhiệt độ –78°C. Sau thời điểm này, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, nước (50ml) được thêm vào và độ pH được điều chỉnh đến mức < 7 bằng HCl 1M. Hỗn hợp này được chiết bằng Et_2O (3 × 50ml), và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất

giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,49g) dưới dạng dầu không màu, dầu này được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 5,75 (d, 1H), 5,61 (s, 1H), 2,16 (q, 2H), 1,28 (s, 12H), 1,02 (t, 3H).

Ví dụ điều chế 38: 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 của axit 5-(1-(*tert*-butoxycacbonyl)piperidin-4-cacbonyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (hợp chất theo **ví dụ điều chế 24 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 thêm vào dung dịch khuấy chứa LHMDS 1M trong hexan (125ml) trong THF khan (100ml) trong 1 phút 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 được tôi bằng nước (500ml), khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, độ pH được điều chỉnh đến mức 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

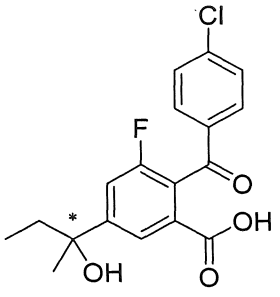
Cho thêm dung dịch chứa EtLi 1,72M trong dibutyl ete (38,4ml, 65,96mmol) vào THF khan (130ml) ở nhiệt độ –50°C trong môi trường nitơ, sau đó cho thêm dietyl kẽm 1M trong hexan (66,4ml). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ –50°C trong 70 phút trước khi cho thêm dung dịch chứa axit 5-(1-(*tert*-butoxycacbonyl)-4-flopiperidin-4-cacbonyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic(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. Raxemat (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 39: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(2-hydroxybutan-2-yl)benzoic

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)

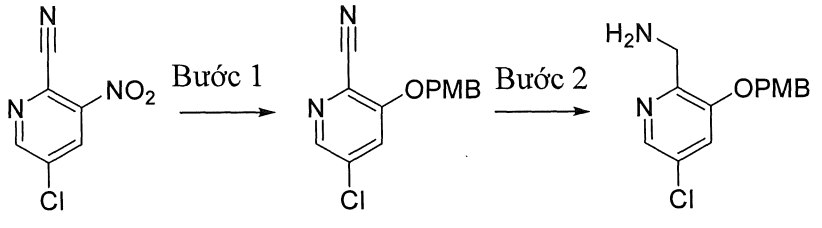


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ điều chế 24, bước 1** ngoại trừ việc sử dụng etyl metyl keton. Hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký điều chế không đối xứng để thu được cặp chất đồng phân đối ảnh tách riêng.

Axit (+)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(2-hydroxybutan-2-yl)benzoic: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 13,48 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,70 (2H, d), 7,65-7,56 (3H, m), 5,21 (1H, s), 1,87-1,71 (2H, m), 1,48 (3H, s), 0,74 (3H, t).

Axit (-)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(2-hydroxybutan-2-yl)benzoic: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 13,48 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,70 (2H, d), 7,65-7,59 (3H, m), 5,21 (1H, s), 1,86-1,68 (2H, m), 1,48 (3H, s), 0,75 (3H, t).

Ví dụ điều chế 40: (5-clo-3-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-2-yl)metanamin



Bước 1: 5-clo-3-((4-metoxybenzyl)oxy)picolinonitril

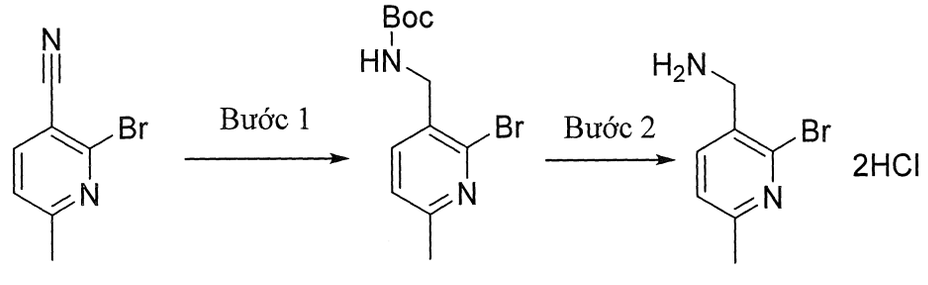
Cho thêm từng phần natri hydrua (2,92g, 73,2mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa rượu 4-metoxybenzyl (8,67g, 62,8mmol) trong THF khô (180ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi được cho thêm nhỏ giọt vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa 5-clo-3-nitropicolinonitril (9,6g, 52,3mmol) trong THF (120ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút và sau đó được tôi bằng cách cho thêm từ từ dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (50ml). Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (200ml) và lớp hữu cơ được thu hồi. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (250ml) và nước muối (250ml), làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu

được dầu màu nâu. Phần cặn được nghiền thành bột với iso-hexan:ete dietyl (1:1, 400ml) và chất rắn tạo thành được thu hồi bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11,5g, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,23 (1H, d), 7,39 - 7,34 (3H, m), 6,94 (2H, d), 5,17 (2H, s), 3,83 (3H, s).

Bước 2: (5-clo-3-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-2-yl)metanamin

Bình có dung tích 5 lít, được gắn với thiết bị khuấy kiểu treo, được nạp 5-clo-3-((4-metoxybenzyl)oxy)picolinonitril (25g, 91,2mmol) và methanol khô (1200ml). Niken (II) clorua hexahydrat (2,17g, 9,12mmol) được thêm vào và huyền phù được khuấy trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được làm lạnh trong bể nước đá và sau đó natri bo hydrua (24,1g, 638mmol) được cho thêm từng phần (cẩn thận) vào trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C. Phân tích bằng phương pháp LCMS cho thấy phản ứng không hoàn toàn, vì thế niken (II) clorua hexahydrat (2,17g, 9,12mmol) và natri bo hydrua (24,1g, 638mmol) được thêm vào tiếp (từng phần và cẩn thận). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm, để ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Dietylentriamin (22ml, 182mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn tạo thành được hòa tan trong etyl axetat (1200ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (2 × 600ml). Lớp hữu cơ được làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc 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 (gradien rửa giải từ 0 đến 5% dung dịch amoniac 7N trong metanol trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,4g, 37%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,12 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,18 (1H, d, J=1,9 Hz), 6,93 (2H, d, J=8,7 Hz), 5,01 (2H, s), 3,97 (2H, s), 3,83 (3H, s); không quan sát thấy NH_2.

Ví dụ điều chế 41: (2-bromo-6-metylpyridin-3-yl)metanamin dihydroclorua



Bước 1: tert-butyl N-[(2-bromo-6-metylpyridin-3-yl)metyl]carbamat

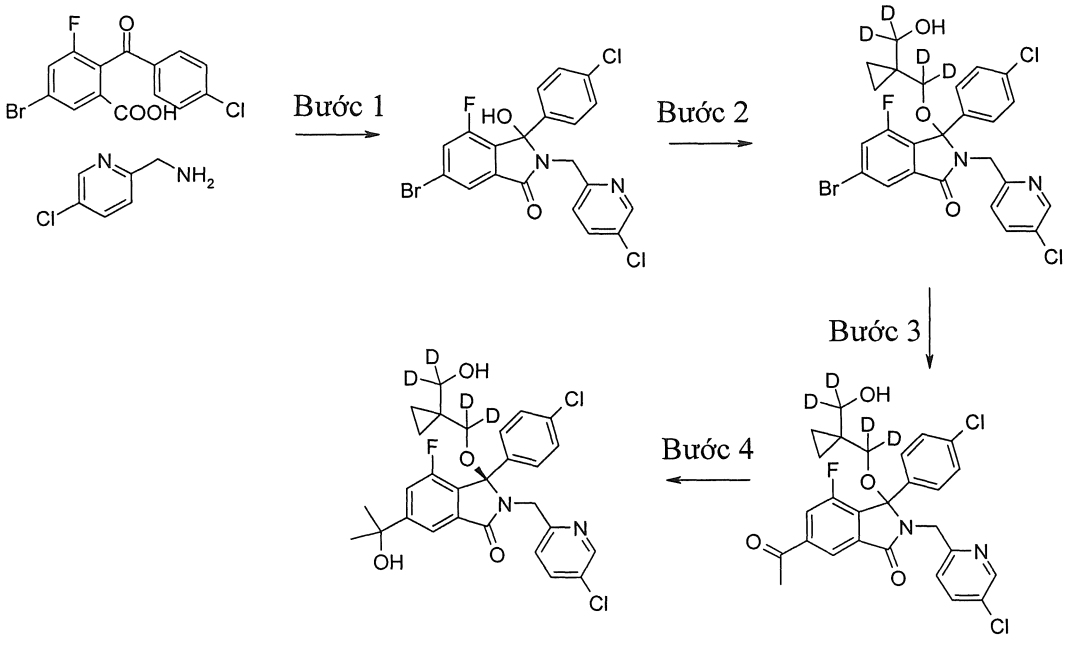
Cho thêm Boc_2O (4,36g, 20,0mmol) và $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (0,24g, 1,0mmol) vào dung dịch khuấy chứa 2-bromo-6-metylpyridin-3-cacbonitril (2,0g, 10,0mmol) trong methanol khô (70ml), hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Sau đó, $NaBH_4$ (2,65g, 70,0mmol) được cho thêm vào theo từng phần nhỏ trong 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. Dung môi được làm bay hơi, $NaHCO_3$ bão hòa được thêm vào và sản phẩm được chiết bằng EtOAc, pha hữu cơ được làm khô, dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,2g, 40%). MS:$[M + H]^+ = 301$.

Bước 2: (2-bromo-6-metylpyridin-3-yl)metanamin dihydroclorua

Khuấy dung dịch chứa tert-butyl N-[(2-bromo-6-metylpyridin-3-yl)metyl]carbamat (1,2g, 4,0mmol) trong 4M dioxan –HCl (20ml) trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi để thu được chất rắn màu trắng (1,02g, 99%). MS:$[M + H]^+ = 203$.

Các ví dụ từ 1 đến 580

Ví dụ 1: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-({1-[hydroxy ($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Ví dụ 1, bước 1: 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-4-flo-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on

Cho thêm DMF (0,1ml) và $SOCl_2$ (4,4ml, 60,0mmol) vào dung dịch chứa axit 5-bromo-2-(4-clo-benzoyl)-3-flo-benzoic (Manchester Organics, MOL1216) (10,7g, 30,0mmol) trong THF (100ml). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 16 giờ trong môi trường N_2. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong THF (100ml), làm lạnh đến nhiệt độ 0°C trong môi trường N_2, (5-clopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (Anichem, H12670) (6,9g, 32,0mmol) và DIPEA (16,7ml, 96,0mmol) được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Nước (150ml) được thêm vào và sản phẩm được chiết bằng EtOAc (2 x 150ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200ml) và làm khô bằng $MgSO_4$. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được nghiền thành bột với EtOAc – xăng (1:1, 100ml) để thu được chất rắn màu trắng ngà (9,56g, 66%). MS:$[M+H]^+$=483

Ví dụ 1, bước 2: 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Cho thêm {1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)methanol (8,5g,

80,0mmol) (hợp chất theo ví dụ điều chế 1) và $InBr_3$ (10,6g, 30,0mmol) vào dung dịch chứa 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-4-flo-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (9,64g, 20,0mmol) trong DCE (200ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 giờ trong môi trường nitơ ở nhiệt độ 90°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, rửa bằng nước (2 x 150ml). Pha hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, cô trong chân không và được tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 0-50% EtOAc/trong xăng làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (8,9g, 78%). MS:$[M+H]^+$=569

Ví dụ 1, bước 3: 6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Cho thêm LiCl (0,8g, 19,62mmol) và tributyl(1-etoxyvinyl)tin (2,2ml, 6,54mmol) vào dung dịch chứa 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (3,73g, 6,54mmol) trong toluen (30ml) và 1,4-dioxan (30ml) và dung dịch này được loại khí trong 15 phút. $Pd(PPh_3)_4$ (0,38g, 0,32mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong 2 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (60ml) và rửa bằng bão hòa trong nước $NaHCO_3$ (60ml). Pha hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, cô trong chân không và được tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 0-50% EtOAc trong xăng làm dung môi rửa giải. Sản phẩm phân lập được được hòa tan trong 1,4-dioxan (20ml) và HCl 1M (5ml) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (30ml) và chiết bằng EtOAc (3 x 30ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (2,65g, 76%). MS:$[M+H]^+$=533

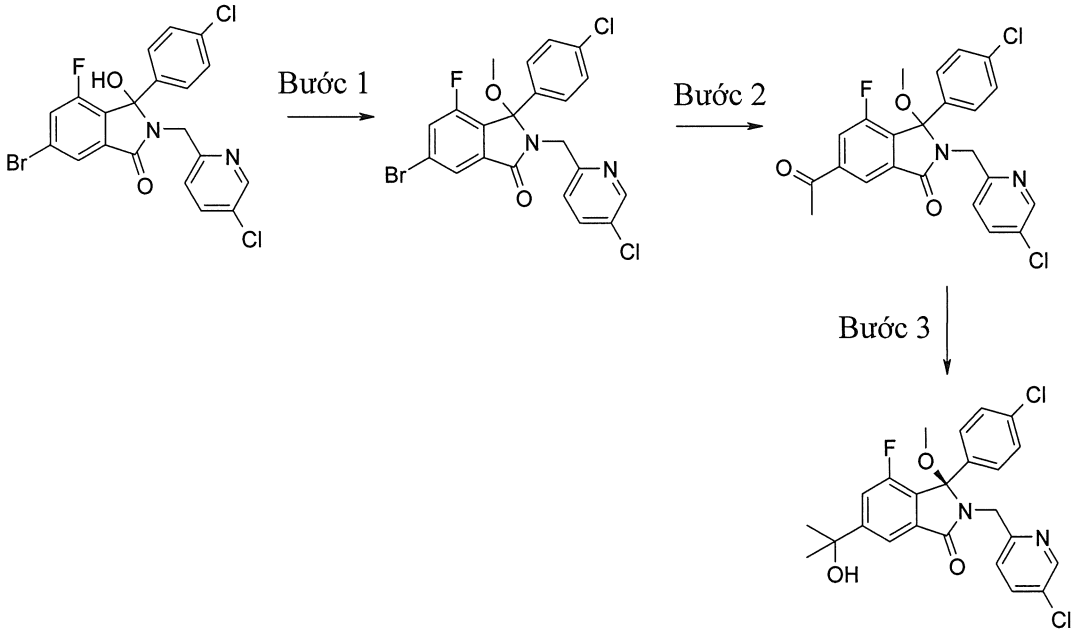
Ví dụ 1, bước 4: : (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Cho thêm MeMgCl (1,45ml, 3M trong THF, 4,32mmol) và $ZnCl_2$ (0,6ml, 0,5M trong THF, 1,2mmol) vào THF (10ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được làm lạnh bằng nước đá và

dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa (3R)-6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (0,72g, 1,35mmol) trong THF (10ml) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng NH_4Cl bão hòa (10ml) và chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, cô trong chân không và được tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 0-100% EtOAc trong xăng làm dung môi rửa giải để thu được hỗn hợp raxemic (0,38g, 51%). Tách bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (0,127g).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,35 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,51 (1H, dd), 7,33-7,17 (5H, m), 5,37 (1H, s), 4,46 (2H, s), 4,38 (1H, s), 1,48 (6H, s), 0,39-0,30 (2H, m), 0,23-0,07 (2H, m). MS:$[M+H]^+$=547

Ví dụ 2: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Ví dụ 2, bước 1: 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Cho thêm $SOCl_2$ (0,23ml, 3,2mmol) và DMF (0,05ml) vào dung dịch chứa 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-4-flo-3-hydroxy-2,3-dihydro-

isoindol-1-on (0,77g, 1,6mmol) (hợp chất theo **Ví dụ 1, bước 1)** trong THF và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không, phần cặn được hòa tan trong MeOH (15ml), khuấy trong 0,5 giờ. Dung môi được làm bay hơi, phần cặn được hòa tan trong EtOAc (20ml), rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô 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 dầu màu vàng (0,55g, 69%). MS:$[M+H]^+$=495

Ví dụ 2, bước 2: 6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

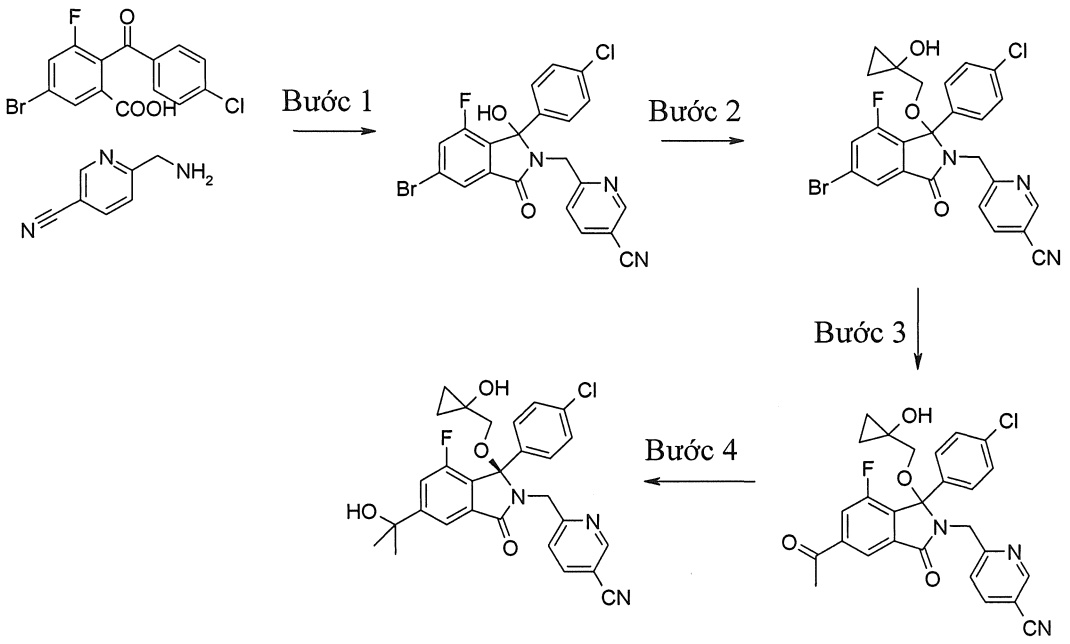
Điều chế hợp chất 6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on từ 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3.** MS:$[M+H]^+$=459.

Ví dụ 2, bước 3: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Điều chế hợp chất (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on từ 6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4.** Tinh chế bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,39 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,53 (1H, dd), 7,34-7,23 (5H, m), 5,38 (1H, s), 4,51 (1H, d), 4,36 (1H, d), 2,89 (3H, s), 1,48 (6H, s). MS:$[M+H]^+$=473

Ví dụ 3: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril



Ví dụ 3, bước 1: 6-[5-bromo-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril

Hòa tan axit 5-bromo-2-(4-clo-benzoyl)-3-flo-benzoic (Manchester Organics, MOL1216) (20g, 56,02mmol) trong THF (200ml), hỗn hợp này được cho thêm DMF (1ml) và $SOCl_2$ (8,17ml, 112,04mmol). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 16 giờ trong môi trường N_2. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được hòa tan trong THF (200ml), làm lạnh đến 0°C trong môi trường N_2, và 6-aminometyl-nicotinonitril (Anichem, NP2051) (16,7g, 61,62mmol, 76% theo trọng lượng) và DIPEA (32,1ml, 184,87mmol) được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng. Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được phân bố giữa EtOAc (350ml) và nước (350ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 200ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng dung dịch KH_2PO_4 10% (100ml) và nước muối (200ml) và được làm khô bằng $MgSO_4$. Dung môi được loại bỏ trong chân không cho đến khi còn lại ~100ml, heptan (100ml) được thêm vào và ~50ml dung môi được loại bỏ tiếp trong chân không. Dung dịch còn lại được để yên trong 0,5 giờ, trong thời gian này chất kết tủa được tạo thành. Chất rắn được phân lập bằng cách lọc trong chân không và rửa bằng EtOAc (2 x 100ml) và heptan (2 x 200ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (13,02g) dưới dạng chất rắn màu nhạt. MS: [M-H] 471.

Phần nước lọc được cô đến ~1/2 thể tích và để yên trong 20 giờ trong thời gian

này, chất kết tủa được tạo thành. Chất rắn được tách bằng cách lọc trong chân không và rửa bằng EtOAc (100ml) và heptan (100ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,54g) dưới dạng chất rắn màu nhạt. MS: [M-H] 471.

Phần nước lọc được cô đến khi khô và chất rắn còn lại được nghiền thành bột với heptan/EtOAc (3:1, 2 x 50ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,38g) dưới dạng chất rắn màu nhạt. MS: [M-H] 471. Các mẻ được kết hợp để thu được 18,94g hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 3, bước 2: 6-[5-bromo-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-(1-hydroxy-xyclopropylmetoxy)-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril

Hòa tan 6-[5-bromo-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril (1,42g, 3mmol) trong THF (30ml) và DMF (2 giọt) và $SOCl_2$ (0,44ml, 6mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và chất rắn tạo thành được hòa tan trong THF (30ml) và 1-hydroxymetyl-xyclopropanol (hợp chất theo ví dụ điều chế **2**) (0,53g, 6mmol) và K_2CO_3 (0,83g, 6mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng nước (30ml) và nước muối (5ml) và chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, cô trong chân không và được tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 0-80% 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 (0,89g). MS: [M-H] 540.

Ví dụ 3, bước 3: 6-[5-axetyl-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-(1-hydroxy-xyclopropylmetoxy)-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril

Hòa tan 6-[5-bromo-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-(1-hydroxy-xyclopropylmetoxy)-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril (0,89g, 1,63mmol) trong toluen (10ml) và 1,4-dioxan (10ml). LiCl (0,2g, 4,9mmol) và tributyl(1-etoxyvinyl)tin (0,55ml, 1,63mmol) được cho thêm vào và dung dịch đã loại khí trong 15 phút. $Pd(PPh_3)_4$ (0,09g, 0,08mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C trong 1 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (20ml) và rửa bằng bão hòa trong nước $NaHCO_3$ (20ml). Pha hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, cô trong chân không và được tinh chế

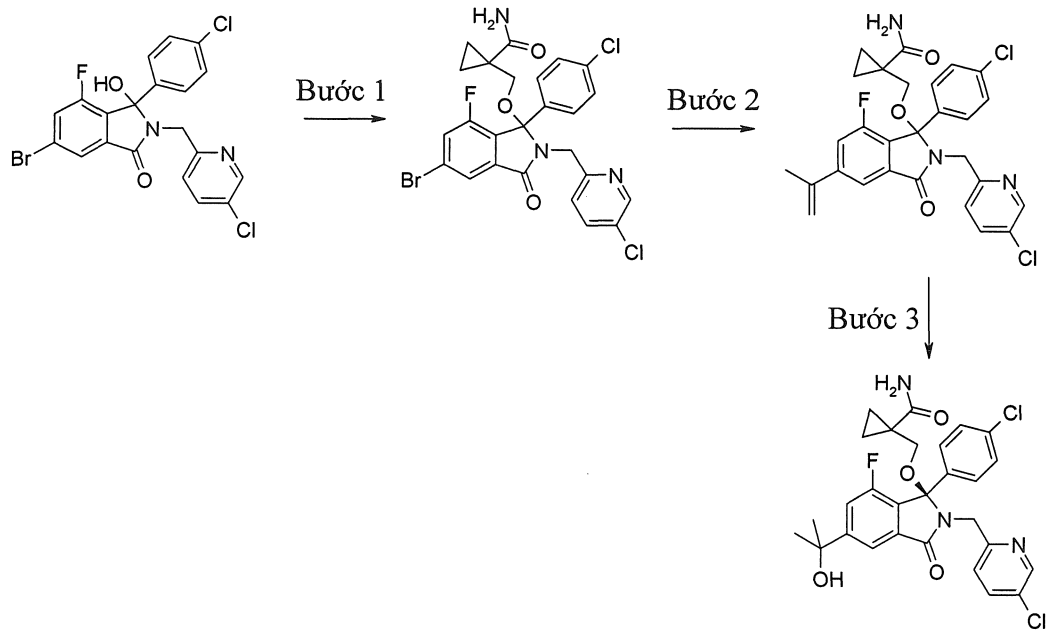
bằng Biotage bằng cách sử dụng 0-100% EtOAc trong xăng làm dung môi rửa giải. Sản phẩm phân lập được được hòa tan trong 1,4-dioxan (10ml) và HCl 2M (4ml) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (30ml) và chiết bằng DCM (3 x 20ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu sẫm (0,4g) MS: [M-H] 504.

Ví dụ 3, bước 4: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(1-hydroxyxyclopropyl) metoxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

Hòa tan 6-[5-axetyl-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-(1-hydroxy-xyclopropylmetoxy)-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril (0,42g, 0,84mmol) trong THF (20ml) trong môi trường N_2 ở nhiệt độ 0°C. $ZnCl_2$ (0,36ml, 0,5M trong THF) và MeMgCl (0,84ml, 3M trong THF) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng NH_4Cl bão hòa (10ml) và chiết bằng DCM (3 x 30ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, cô trong chân không và được tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 20-100% EtOAc trong xăng làm dung môi rửa giải. Tinh chế bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (0,07g).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,78-8,74 (1H, m), 8,08 (1H, dd), 7,82 (1H, d), 7,56-7,51 (1H, m), 7,32 (3H, d), 7,28 (2H, d), 5,52 (1H, s), 5,39 (1H, s), 4,59 (2H, d), 3,22 (1H, d), 2,96 (1H, d), 1,49 (6H, d), 0,54 (2H, s), 0,40-0,35 (1H, m), 0,31-0,26 (1H, m). MS: [M-H] 520

Ví dụ 4: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit



Ví dụ 4, bước 1: amit của axit 1-[5-bromo-1-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yloxymetyl]-xyclopropan carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này (0,8g) được điều chế từ hợp chất 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-4-flo-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo Ví dụ **1, bước 1**) (0,96g, 2mmol) và amit của axit 1-hydroxymetyl-xyclopropancarboxylic (0,46g, 4mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 3, bước 2**.

Ví dụ 4, bước 2: amit của axit 1-[5-axetyl-1-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yloxymetyl]-xyclopropancarboxylic

Hòa tan amit của axit 1-[5-bromo-1-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yloxymetyl]-xyclopropancarboxylic (0,8g, 1,40mmol) trong THF (15ml) và este pinacol của axit isopropenylboronic (0,4ml, 2,1mmol), NaOH (0,06g, 1,40mmol) và *N,N*-dixyclohexylmetylamin (0,3ml, 1,40mmol) được thêm vào và dung dịch này được loại khí trong 15 phút. $Pd(dppf)Cl_2$ (0,05mg, 0,14mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 2 giờ, để nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua xelit, pha loãng bằng EtOAc (50ml) và rửa bằng HCl 2M (30ml) và nước muối (30ml). Pha hữu cơ được làm khô bằng

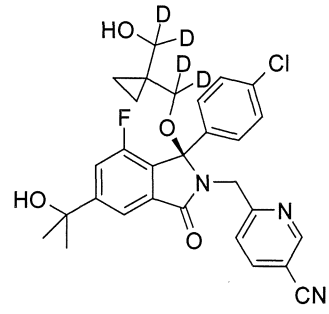
$MgSO_4$, cô trong chân không và được tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 0-80% EtOAc trong xăng làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam (0,64g). MS: [M+H] 540.

Ví dụ 4, bước 3: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropan-1-carboxamit

Cho thêm dung dịch chứa amit của axit 1-[5-axetyl-1-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yloxymetyl]-xyclopropancarboxylic (0,64g, 1,19mmol) trong THF (3ml) vào huyền phù khuấy chứa $Hg(OAc)_2$ (0,6g, 1,90mmol) trong nước (1,4ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ, $HClO_4$ (32 µl) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ nữa. NaOH 2M (1,67ml) và $NaBH_4$ (0,09g, 2,38mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (10ml), lọc qua xelit, rửa bằng nước (10ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, cô trong chân không và được tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 30-100% EtOAc trong xăng làm dung môi rửa giải. Tinh chế bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (0,1g).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,35 (1H, d), 7,80 (1H, s), 7,73 (1H, dd), 7,53 (1H, d), 7,31 (2H, d), 7,23 (3H, dd), 7,03 (1H, d), 6,85 (1H, s), 5,38 (1H, s), 4,47 (2H, s), 3,47 (1H, d), 3,08 (1H, d), 1,48 (6H, s), 0,99-0,87 (2H, m), 0,59-0,44 (2H, m). MS: [M+H] 558.

Ví dụ 5: 6-{[(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}pyridin-3-cacbonitril

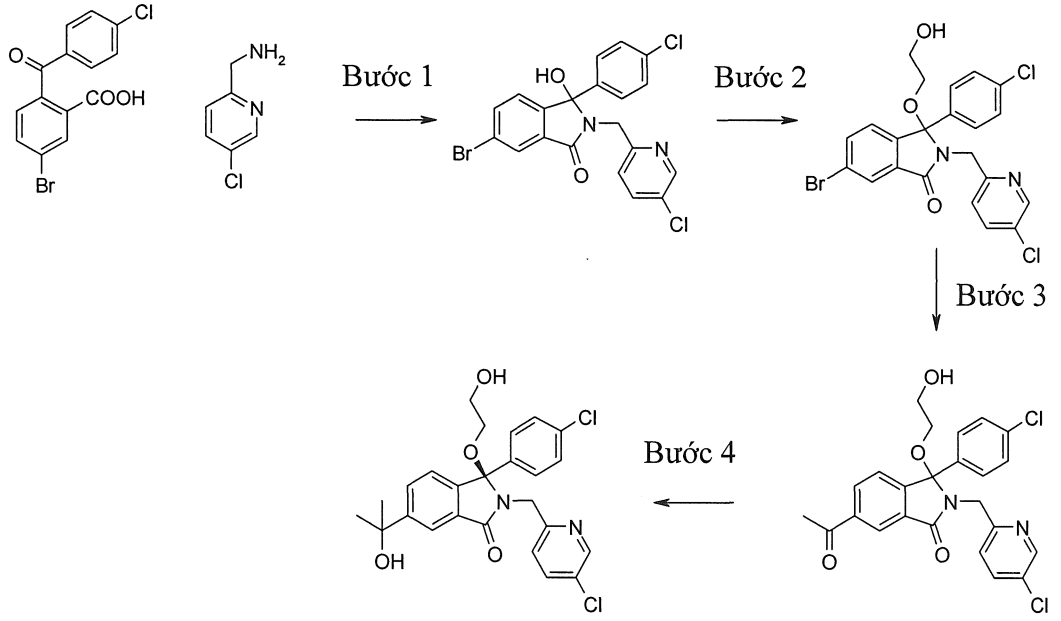


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-[5-bromo-1-(4-clo-phenyl)-7-

flo-1-hydroxy-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril (hợp chất theo **Ví dụ 3, bước 1**) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2-4**.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,77 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 7,81 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,39-7,21 (5H, m), 5,38 (1H, s), 4,55 (2H, q), 4,39 (1H, s), 1,49 (6H, s), 0,40-0,30 (2H, m), 0,26-0,09 (2H, m). MS: [M-H] 520

Ví dụ 6: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Ví dụ 6, bước 1: 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 5-bromo-2-(4-clo-benzoyl)-benzoic (Manchester Organics) (2,0g, 5,9mmol) và (5-clo-pyridin-2-yl)-metylamin dihydroclorua (Anichem, H12670) (1,2g, 6,5mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 1.** MS:$[M+H]^+$=465.

Ví dụ 6, bước 2: 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3-(2-hydroxy-etoxy)-2,3-dihydro-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (1,0g, 2,1mmol) và etylen glycol (600 µL, 10,7mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong Ví dụ **1, bước 2.** MS:$[M-H]^-$=507.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,36 (1H, d), 8,02 (1H, d), 7,85 (1H, dd),

7,72 (1H, dd), 7,29 (4H, d), 7,21 (2H, t), 4,69 (1H, t), 4,54 (1H, d), 4,45 (1H, d), 3,39-3,25 (2H, m), 3,05-2,97 (1H, m), 2,90-2,81 (1H, m).

Ví dụ 6, bước 3: 6-axetyl-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3-(2-hydroxy-etoxy)-2,3-dihydro-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3-(2-hydroxy-etoxy)-2,3-dihydro-isoindol-1-on (1,0g, 1,9mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3.**

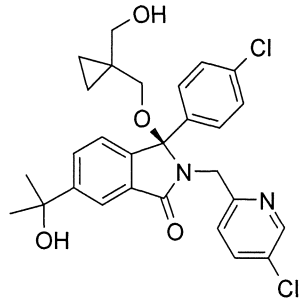
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,39-8,31 (2H, m), 8,21 (1H, dd), 7,73 (1H, dd), 7,41 (1H, d), 7,35-7,26 (4H, m), 7,23 (1H, d), 4,70 (1H, t), 4,58 (1H, d), 4,48 (1H, d), 3,43-3,28 (2H, m), 3,07-2,97 (1H, m), 2,89-2,80 (1H, m), 2,69 (3H, s).

Ví dụ 6, bước 4: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)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 6-axetyl-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3-(2-hydroxy-etoxy)-2,3-dihydro-isoindol-1-on (700mg, 1,5mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4.** MS:$[M-C_2H_5O_2]^+$=425.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,36 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,71 (1H, dd), 7,28 (4H, s), 7,24-7,14 (2H, m), 5,25 (1H, s), 4,66 (1H, t), 4,56 (1H, d), 4,43 (1H, d), 3,31-3,23 (2H, m), 3,00-2,92 (1H, m), 2,88-2,79 (1H, m), 1,48 (6H, d).

Ví dụ 7 : (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-{[1-(hydroxymetyl) xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

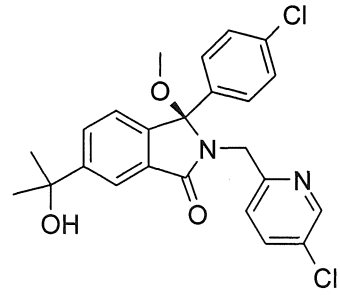


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 6, bước 1)** theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2-4** bằng cách sử dụng hợp chất (1-hydroxymetyl-xyclopropyl)-methanol thay cho {1-

[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)methanol trong **bước 2.**

H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,36 (1H, d), 7,92 (1H, d), 7,77-7,69 (2H, m), 7,29 (2H, d), 7,23 (3H, d), 7,18 (1H, d), 5,24 (1H, s), 4,53-4,41 (3H, m), 3,49-3,41 (1H, m), 3,24 (1H, dd), 2,95-2,77 (2H, m), 1,48 (6H, s), 0,31 (2H, s), 0,20-0,11 (1H, m), 0,05 (1H, d). MS:$[M-C_2H_5O_2]^+$=425

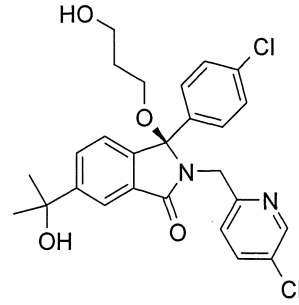
Ví dụ 8: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo Ví dụ **6, bước 1)** theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 2, bước 1-3.**

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,39 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,80-7,70 (2H, m), 7,35-7,12 (6H, m), 5,25 (1H, s), 4,52 (1H, d), 4,38 (1H, d), 2,77 (3H, s), 1,48 (6H, s). m/z: 426

Ví dụ 9: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-(3-hydroxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

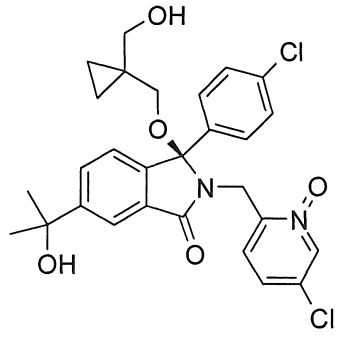


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 6, bước 1)** theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2-4** bằng cách sử dụng hợp chất propan-1,3-diol thay cho {1-

[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)methanol trong **bước 2.**

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,38 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,77-7,69 (2H, m), 7,30 (2H, d), 7,28-7,19 (3H, m), 7,17 (1H, d), 5,24 (1H, s), 4,55 (1H, d), 4,40-4,31 (2H, m), 3,45-3,33 (2H, m), 3,05-2,95 (1H, m), 2,93-2,83 (1H, m), 1,50-1,42 (7H, m), 1,41-1,30 (1H, m). m/z:409

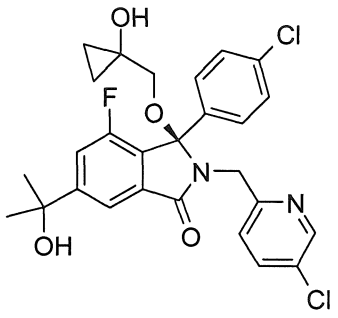
Ví dụ 10: (3R)-2-[(5-clo-1-oxo-1λ^5-pyridin-2-yl)metyl]-3-(4-clophenyl)-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Cho thêm axit m-clo-perbenzoic (77%, 14,0mg, 0,062mmol) vào dung dịch chứa (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-{[1-(hydroxymetyl) xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 7**) (27,3mg, 0,052mmol) trong diclometan (1,5ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng diclometan, rửa bằng natri thiosulfat 10%, NaOH 1M và nước. Pha hữu cơ được làm khô, lọc và dung môi được làm bay hơi để thu được chất rắn màu trắng (25mg, 90%).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,42 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 7,33-7,12 (7H, m), 5,27 (1H, s), 4,61-4,43 (3H, m), 3,45-3,35 (2H, m), 2,97 (1H, d), 2,91 (1H, d), 1,49 (6H, s), 0,42-0,32 (2H, m), 0,32-0,15 (2H, m). MS:$[M-H]^-$=541

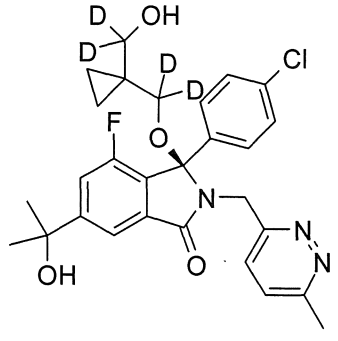
Ví dụ 11: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-4-flo-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 1, bước 1**) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 3, bước 2-4.**

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,34 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 7,55-7,47 (1H, m), 7,31 (2H, d), 7,28 (2H, d), 7,17 (1H, d), 5,50 (1H, s), 5,37 (1H, s), 4,50 (2H, s), 3,16 (1H, d), 2,97 (1H, d), 1,48 (6H, d), 0,58-0,48 (2H, m), 0,42-0,21 (2H, m). m/z:529

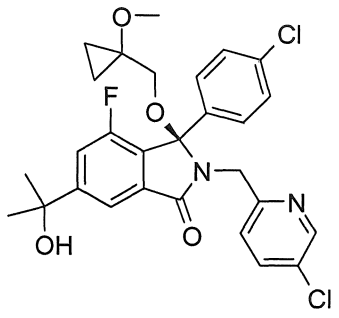
Ví dụ 12: (3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 1-4** bằng cách sử dụng hợp chất C-(6-metyl-pyridazin-3-yl)-metylamin thay cho (5-clopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua trong **bước 1.**

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,81 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,39-7,19 (6H, m), 4,63 (2H, s), 1,48 (6H, s), 0,40-0,29 (2H, m), 0,22-0,09 (2H, m). m/z:530

Ví dụ 13: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[(1-metoxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

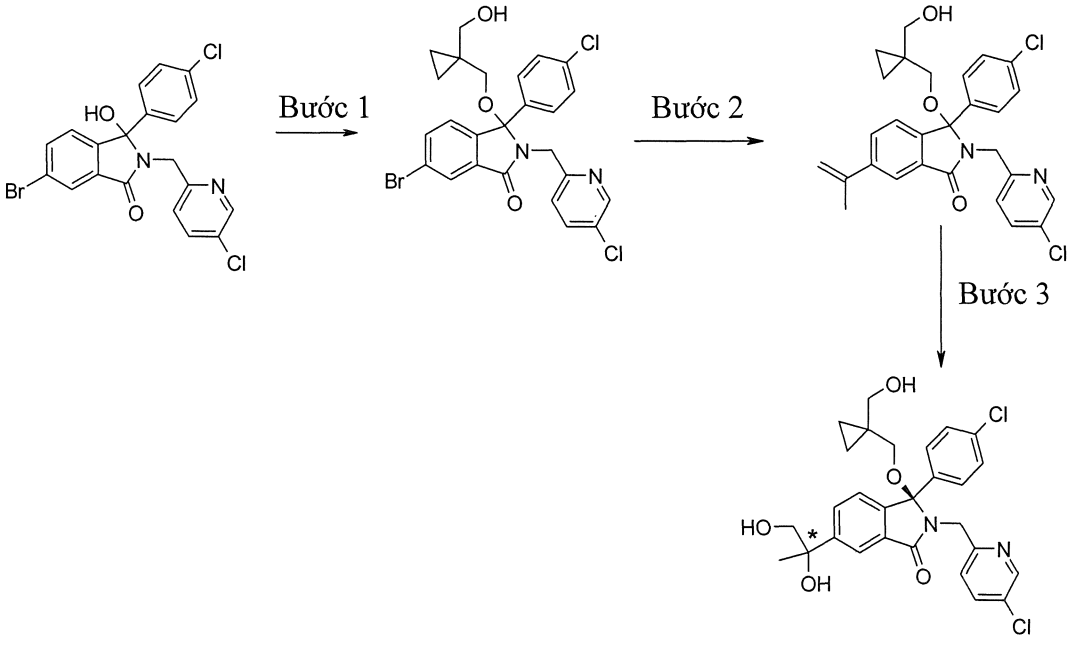


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-4-flo-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 1, bước 1**) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 3, bước 2-4** bằng cách sử dụng (1-metoxy-xyclopropyl)-methanol (hợp chất theo **ví dụ điều chế 3)** thay cho 1-hydroxymetyl-xyclopropanol trong **bước 2.**

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,38 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,54 (1H, dd), 7,38-7,22 (5H, m), 5,38 (1H, s), 4,50 (1H, d), 4,39 (1H, d), 3,27-3,14 (5H, m), 1,48 (6H, s), 0,73-0,61 (2H, m), 0,42-0,34 (1H, m), 0,28-0,20 (1H, m). [M-$C_5H_{10}O_2$}+ +443

Ví dụ 14 và Ví dụ 15 : (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Ví dụ 14 và Ví dụ 15, bước 1: 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-

yl)metyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 6, bước 1)** theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2** bằng cách sử dụng hợp chất (1-hydroxymetyl-xyclopropyl)-methanol thay cho {1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)methanol.

Ví dụ 14 và Ví dụ 15, bước 2: 3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(prop-1-en-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Cho hợp chất 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (2,6g, 4,74mmol) phản ứng với este pinacol của axit isopropenylboronic theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 4, bước 2** để thu được sản phẩm (2,03g, 85%). MS: $[M-H]^-$ =507.

Ví dụ 14 và Ví dụ 15, bước 3: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Cho thêm AD-hỗn hợp β vào dung dịch chứa 3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(prop-1-en-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (1,16g, 2,28mmol) trong t-butanol (10ml) và nước (10ml) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được khuấy trong 48 giờ. $Na_2S_2O_4$ 10% (20ml) được thêm vào và khuấy trong 30 phút. Sản phẩm được chiết bằng EtOAc (2x20ml). Pha hữu cơ được làm khô, lọc và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 0-100% EtOAc trong xăng làm dung môi rửa giải. Sản phẩm (0,45g) và chất ban đầu l(0,3g) được phân lập. Chất ban đầu được cho phản ứng lại theo cách tương tự để thu được sản phẩm khác (0,185g). Các hợp chất đơn được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng. Các sản phẩm được tách ra ằng phương pháp HPLC không đối xứng.

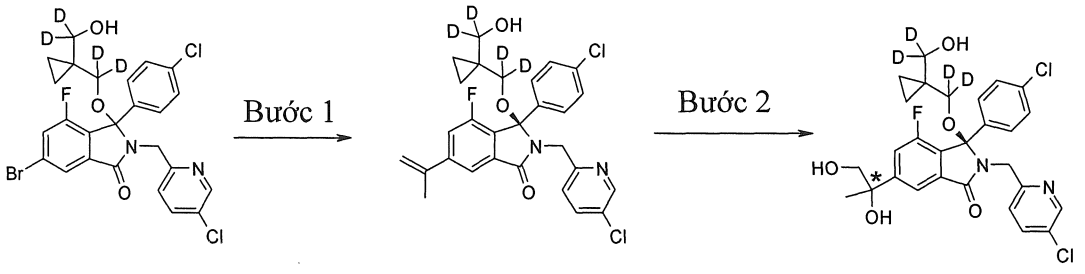
Hợp chất theo **Ví dụ 14,** chất đồng phân 1:1H NMR (400 MHz, DMSO-d6):

8,36 (1H, d), 7,92 (1H, d), 7,76-7,68 (2H, m), 7,32-7,14 (6H, m), 5,16 (1H, s), 4,79 (1H, t), 4,53-4,41 (3H, m), 3,60-3,42 (3H, m), 3,24 (1H, dd), 2,95-2,82 (2H, m), 1,44 (3H, s), 0,32 (2H, s), 0,16 (1H, d), 0,04 (1H, d). m/z:541

Hợp chất theo **Ví dụ 15,** chất đồng phân 2: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,36 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,77-7,68 (2H, m), 7,33-7,13 (6H, m), 5,16 (1H, s), 4,79 (1H, t), 4,54-4,40 (3H, m), 3,53-3,41 (3H, m), 3,24 (1H, dd), 2,96-2,81 (2H, m), 1,44 (3H, s), 0,36-0,26 (2H, m), 0,15 (1H, d), 0,03 (1H, d). m/z: 541

Ví dụ 16 và Ví dụ 17 : (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-4-flo-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$) metoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Ví dụ 16 và Ví dụ 17, bước 1: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-6-(prop-1-en-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Cho 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 1, bước 2**) (8,9g, 15,6mmol) phản ứng với este pinacol của axit isopropenylboronic theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 4, bước 2** để thu được sản phẩm (9,0g). Các chất đồng phân đối ảnh được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng và chất đồng phân đối ảnh (3R) được sử dụng để dihydroxyl hóa. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,35 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,61 (1H, dd), 7,33-7,14 (5H, m), 5,69 (1H, s), 5,30 (1H, s), 4,55-4,40 (2H, m), 4,38 (1H, s), 3,92 (1H, s), 2,18 (3H, s), 1,08 (6H, s), 0,39-0,30 (2H, m), 0,25-0,09 (2H, m).

Ví dụ 16 và Ví dụ 17, bước 2: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-4-flo-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}

($^2H_2$)metoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

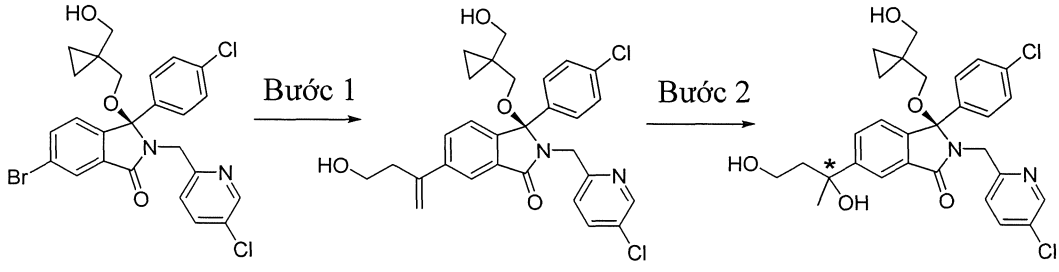
Cho hợp chất (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-6-(prop-1-en-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on phản ứng với AD-hỗn hợp β theo cách tương tự với cách đã được mô tả **trong Ví dụ 14 và Ví dụ 15 bước 3.** Các chất đồng phân được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng.

Hợp chất theo **Ví dụ 16** chất đồng phân 1: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,36 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,47 (1H, d), 7,33-7,17 (5H, m), 5,29 (1H, s), 4,98-4,68 (1H, m), 4,44 (3H, s), 3,54-3,41 (2H, m), 1,44 (3H, s), 0,35 (2H, s), 0,23-0,15 (1H, m), 0,15-0,06 (1H, m). m/z 563

Hợp chất theo **Ví dụ 17** chất đồng phân 2: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,36 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,52-7,44 (1H, m), 7,34-7,17 (5H, m), 5,29 (1H, s), 5,01-4,62 (1H, m), 4,43 (3H, s), 3,53-3,41 (2H, m), 1,44 (3H, s), 0,34 (2H, s), 0,23-0,15 (1H, m), 0,15-0,05 (1H, m) m/z: 563

Ví dụ 18 và Ví dụ 19: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(2,4-dihydroxybutan-2-yl)-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Ví dụ 18 và Ví dụ 19, bước 1: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(4-hydroxybut-1-en-2-yl)-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Hòa tan (3R)-6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (thu được bằng cách tách không đối xứng sản phẩm raxemic, hợp chất theo **Ví dụ 14 và Ví dụ 15, Bước 1** (645mg, 1,18mmol) trong THF khan (13ml) và bột NaOH (47mg, 1,18mmol), DCMA (0,25ml, 1,18mmol) và este pinacol của axit 3-butan-1-ol-3-boronic (0,36ml,

1,76mmol) được cho thêm lần lượt ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường N_2. Dung dịch màu vàng được loại khí bằng N_2 trong 20 phút, sau đó $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (47mg, 0,18mmol) được thêm vào và dung dịch màu nâu sẫm được gia nhiệt hồi lưu trong 1 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được hấp thụ trực tiếp lên silic oxit để tinh chế. FCC [diclometan-methanol (100:0)→(95:5)] phần cặn thô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (610mg, 96%) dưới dạng bọt màu ghi. MS: $[M-C_5H_9O_2]^+$ 438.

Ví dụ 18 và Ví dụ 19, bước 2: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(2,4-dihydroxybutan-2-yl)-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Chuyển hóa hợp chất (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(4-hydroxybut-1-en-2-yl)-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on thành hợp chất nêu ở đề mục này theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 4, bước 3.** Hai chất đồng phân không đối quang được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng.

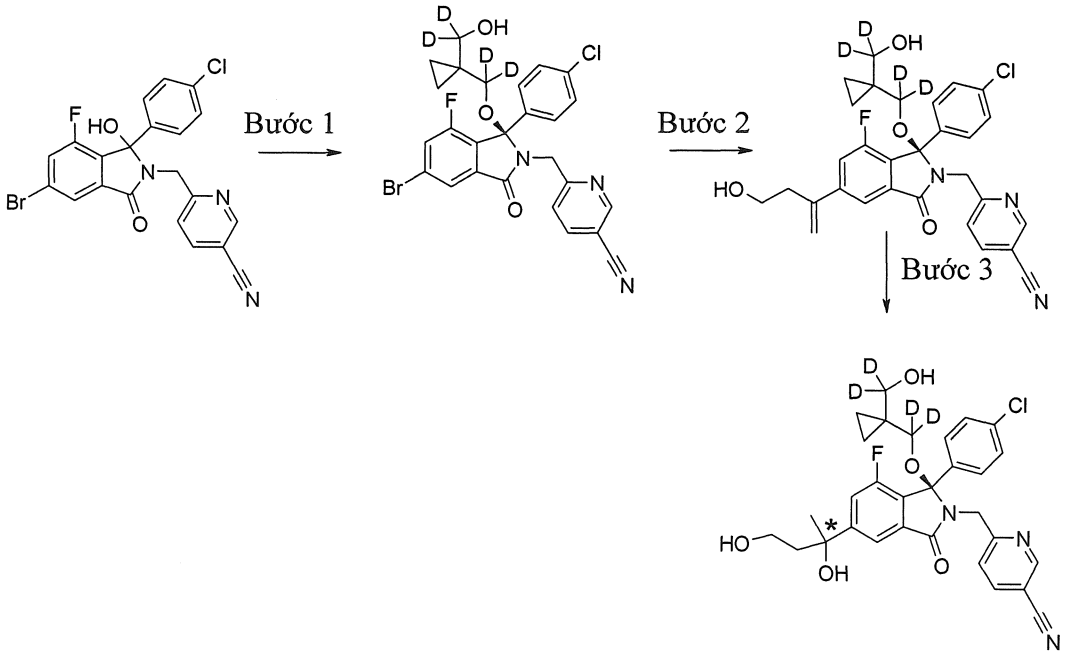
Hợp chất theo **Ví dụ 18** chất đồng phân 1: ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,34 (1H, d, 7-H), 7,92 (1H, d, ArH), 7,73 (1H, dd, ArH), 7,52 (1H, dd, ArH), 7,32 (1H, d, ArH), 7,25-7,16 (4H, m, 4 x ArH), 7,14 (1H, d, ArH), 4,49 (2H, s, NCH_2), 3,86-3,78 (1H, m, CH_2OH), 3,68 (2H, d, 4'-H'), 3,59-3,52 (1H, m, CH_2OH), 3,39 (2H, d, 4'-H), 3,26 (2H, d, 2'-H'), 2,72 (2H, d, 2'-H), 2,20-2,03 (2H, 2 x m, CH_2CH_2OH), 1,61 (3H, s, CH_3), 0,53-0,45 (2H, m, Cy-Pr-H_2) và 0,36-0,24 (2H, m, Cy-Pr-H). MS: $[M-C_5H_9O_2]^+$ 455.

Hợp chất theo **Ví dụ 19** chất đồng phân 2: ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,35 (1H, d, 7-H), 7,92 (1H, d, ArH) 7,73 (1H, dd, ArH), 7,55 (1H, dd, ArH), 7,34 (1H, d, ArH), 7,27-7,17 (4H, m, 4 x ArH), 7,14 (1H, d, ArH), 4,49 (2H, s, NCH_2), 3,86-3,80 (1H, m, CH_2OH), 3,73 (2H, d, 4'-H'), 3,58-3,52 (1H, m, CH_2OH), 3,36 (2H, d, 4'-H), 3,31 (2H, d, 2'-H'), 2,67 (2H, d, 2'-H), 2,19-2,03 (2H, 2 x m, CH_2CH_2OH), 1,61 (3H, s, CH_3), 0,52-0,46 (2H, m, Cy-Pr-H_2) và 0,35-0,24 (2H, m, Cy-Pr-H). MS: $[M-C_5H_9O_2]^+$ 455.

Ví dụ 20 và Ví dụ 21: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-5-(2,4-dihydroxybutan-2-yl)-7-flo-

1-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Ví dụ 20 và Ví dụ 21, bước 1: 6-{[(1R)-5-bromo-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}pyridin-3-cacbonitril

Cho 6-[5-bromo-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril (hợp chất theo **Ví dụ 3, bước 1**) (12,0g, 25,5mmol) phản ứng với{1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)methanol (10,8g, 102mmol) (hợp chất theo **ví dụ điều chế 1)** theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 3, bước 2.** Các chất đồng phân đối ảnh được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng và chất đồng phân đối ảnh R được sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $[M-H]^-$=559..

Ví dụ 20 và Ví dụ 21, bước 2: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-5-(4-hydroxybut-1-en-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

Cho hợp chất 6-{[(1R)-5-bromo-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}pyridin-3-cacbonitril (0,84g, 1,5mmol) phản ứng với este pinacol của axit 3-butan-1-ol-3-boronic (0,46ml, 2,25mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả

trong **Ví dụ 18 và Ví dụ 19** để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,41g, 50%). . MS: $[M-H]^-$=550

Ví dụ 20 và Ví dụ 21, bước 3: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-5-(2,4-dihydroxybutan-2-yl)-7-flo-1-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

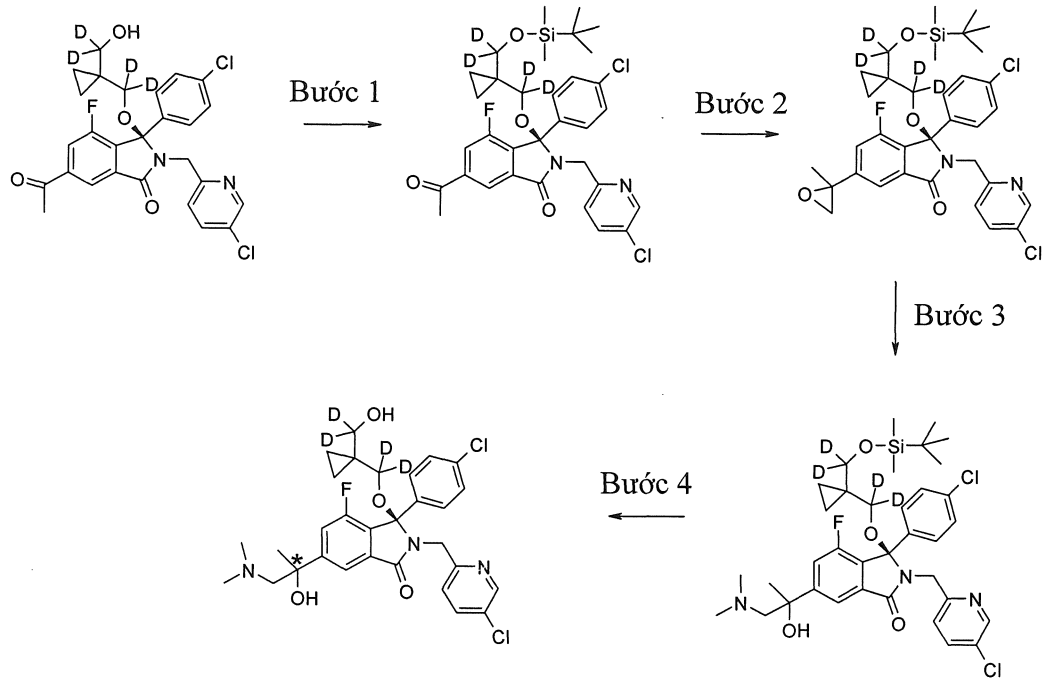
Chuyển hóa hợp chất 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-5-(4-hydroxybut-1-en-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril thành hợp chất nêu ở đề mục này theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 4, bước 3.** Hai chất đồng phân không đối quang được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng.

Hợp chất theo **Ví dụ 20** chất đồng phân 1: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,77 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 7,77 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,32-7,22 (4H, m), 5,38 (1H, s), 4,71-4,46 (2H, m), 4,43-4,37 (2H, m), 3,49-3,38 (1H, m), 3,27-3,17 (1H, m), 1,96 (2H, t), 1,50 (3H, s), 0,40-0,30 (2H, m), 0,24-0,08 (2H, m). m/z:568

Hợp chất theo **Ví dụ 21** chất đồng phân 2:1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,78 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,39-7,20 (5H, m), 5,38 (1H, s), 4,67-4,45 (2H, m), 4,44-4,36 (2H, m), 3,48-3,38 (1H, m), 3,27-3,18 (1H, m), 2,06-1,88 (2H, m), 1,49 (3H, s), 0,40-0,30 (2H, m), 0,24-0,07 (2H, m). m/z:568

Ví dụ 22 và Ví dụ 23: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-(dimetylamino)-2-hydroxypropan-2-yl]-4-flo-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl] xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Ví dụ 22 và Ví dụ 23, bước 1: (3R)-6-axetyl-3-[(1-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]($^2H_2$)metyl}xyclopropyl)($^2H_2$)metoxy]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Cho thêm TBDMS-Cl (0,63g, 4,2mmol) và imidazol (0,47g, 6,9mmol) vào dung dịch chứa (3R)-6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (thu được từ phương pháp tách không đối xứng hợp chất theo **Ví dụ 1, bước 3)** (0,9g, 1,86mmol) trong THF (15ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (20ml) được thêm vào và sản phẩm được chiết bằng EtOAc (2x20ml). Pha hữu cơ được làm khô, lọc và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô 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 (0,94g, 78%). MS: $[M-H]^-$ =645.

Ví dụ 22 và Ví dụ 23, bước 2: (3R)-3-[(1-{[(Tert-butyldimetylsilyl)oxy]($^2H_2$) metyl}xyclopropyl)($^2H_2$)metoxy]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-(2-metyloxiran-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Cho thêm DMSO (10ml), trimetylsulfoxonium iodua (0,35g, 1,59mmol) và natri hydrua (60%, 0,064g, 1,59mmol) theo từng phần nhỏ vào dung dịch chứa (3R)-

6-axetyl-3-[(1-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]($^2H_2$)metyl}xyclopropyl)($^2H_2$)metoxy]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (0,936g, 1,44mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (30ml) được thêm vào, sản phẩm được chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3x20ml), làm khô và dung môi được làm bay hơi để thu được epoxit (0,807g, 85%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,36 (1H, dd), 7,76-7,65 (2H, m), 7,43-7,17 (6H, m), 4,47-4,40 (2H, m), 3,08 (1H, t), 2,87 (1H, dd), 1,72 (3H, s), 0,79 (9H, d), 0,39-0,29 (2H, m), 0,25-0,14 (2H, m), -0,01--0,05 (6H, m).

Ví dụ 22 và Ví dụ 23, bước 3: (3R)-3-[(1-{[(Tert-butyldimetylsilyl)oxy]($^2H_2$) metyl}xyclopropyl)($^2H_2$)metoxy]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-(dimetylamino)-2-hydroxypropan-2-yl]-4-flo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Cho thêm dung dịch chứa dimetylamin trong MeOH (2M, 3,0ml, 6,0mmol) vào dung dịch chứa (3R)-3-[(1-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]($^2H_2$)metyl}xyclopropyl) ($^2H_2$)metoxy]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-(2-metyloxiran-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (0,44g, 0,67mmol) trong MeOH (6ml) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lọ phản ứng ở nhiệt độ 65°C trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi, phần cặn được hòa tan trong EtOAc, rửa bằng nước, làm khô và dung môi được làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,27g, 57%). MS: $[M-H]^-$=704.

Ví dụ 22 và Ví dụ 23, bước 4: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-(dimetylamino)-2-hydroxypropan-2-yl]-4-flo-3-({1[hydroxy($^2H_2$)metyl] xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Cho thêm dung dịch chứa TBAF trong THF (1M, 0,6ml, 0,6mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa (3R)-3-[(1-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]($^2H_2$) metyl}xyclopropyl)($^2H_2$)metoxy]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-(dimetylamino)-2-hydroxypropan-2-yl]-4-flo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (0,27g, 0,38mmol) trong THF (10ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 0-10% MeOH trong DCM. Chất đồng phân được tách ra bằng

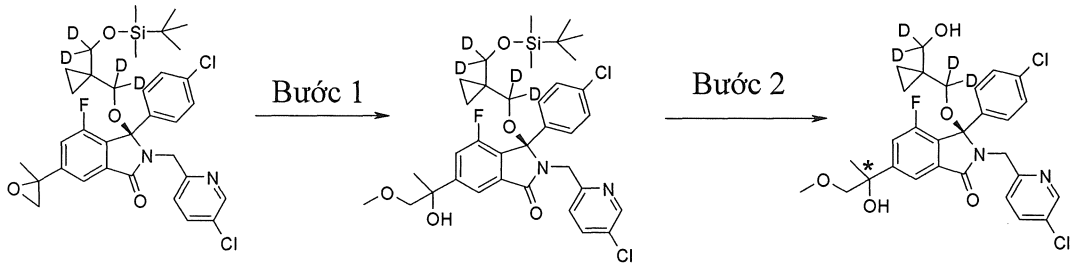
phương pháp HPLC không đối xứng.

Hợp chất theo **Ví dụ 22** chất đồng phân 1:1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,36 (1H, d), 7,78 (1H, s), 7,72 (1H, dd), 7,50 (1H, d), 7,33-7,16 (5H, m), 5,21 (1H, s), 4,52-4,43 (2H, m), 4,43-4,36 (1H, m), 2,12 (6H, s), 1,47 (3H, s), 0,39-0,30 (2H, m), 0,21-0,05 (2H, m). m/z:590

Hợp chất theo **Ví dụ 23** chất đồng phân 2: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,36 (1H, d), 7,79 (1H, s), 7,72 (1H, dd), 7,49 (1H, d), 7,33-7,19 (5H, m), 5,22 (1H, s), 4,46 (2H, s), 4,38 (1H, s), 2,13 (6H, s), 1,47 (3H, s), 0,34 (2H, d), 0,21-0,02 (2H, m). m/z:590

Ví dụ 24 và Ví dụ 25: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-6-(2-hydroxy-1-metoxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Ví dụ 24 và Ví dụ 25, bước 1: (3R)-3-[(1-{[(Tert-butyldimetylsilyl)oxy]($^2H_2$)metyl}xyclopropyl)($^2H_2$)metoxy]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-(2-hydroxy-1-metoxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Hòa tan natri (0,125g, 5,44mmol) trong MeOH khan (5ml). Dung dịch chứa (3R)-3-[(1-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]($^2H_2$)metyl}xyclopropyl)($^2H_2$)metoxy]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-(2-metyloxiran-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 22, Ví dụ 23, bước 2)** (0,36g, 0,544mmol) trong MeOH (4ml) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 65°C trong 3 giờ. Dung môi được làm bay hơi, phần cặn được hòa tan trong EtOAc, rửa bằng nước, làm khô lọc và dung môi được làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,31g, 83%). MS: $[M-H]^-$=691.

Ví dụ 24 và Ví dụ 25, bước 2: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-

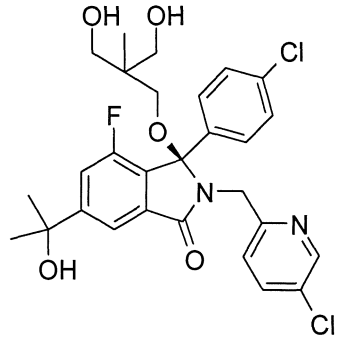
flo-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-6-(2-hydroxy-1-metoxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Xử lý hợp chất (3R)-3-[(1-{[(Tert-butyldimetylsilyl)oxy]($^2H_2$)metyl} xyclopropyl)($^2H_2$)metoxy]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-(2-hydroxy-1-metoxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (0,31g, 0,45mmol) bằng TBAF theo cách tương tự được mô tả trong **Ví dụ 22, và Ví dụ 23, bước 4** để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,2g, 75%). Hai chất đồng phân được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng.

Hợp chất theo **Ví dụ 24** chất đồng phân 1:1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,36 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,49 (1H, dd), 7,34-7,18 (5H, m), 5,49 (1H, s), 4,46 (2H, s), 4,38 (1H, s), 3,52-3,41 (2H, m), 3,26 (3H, s), 1,45 (3H, s), 0,39-0,29 (2H, m), 0,22-0,05 (2H, m). m/z 577

Hợp chất theo **Ví dụ 25** chất đồng phân 2: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,36 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,49 (1H, dd), 7,34-7,18 (5H, m), 5,49 (1H, s), 4,46 (2H, s), 4,39 (1H, s), 3,52-3,37 (2H, m), 3,26 (3H, s), 1,45 (3H, s), 0,39-0,29 (2H, m), 0,22-0,05 (2H, m). m/z:577

Ví dụ 26: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)-2-metylpropoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

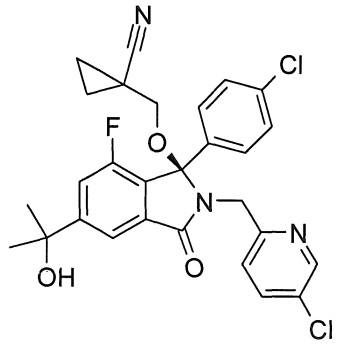


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-4-flo-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 1, bước 1**) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 3, bước 2-4** bằng cách sử dụng hợp chất (2-hydroxymetyl-2-metyl-propan-1,3-diol thay cho 1-hydroxymetyl-xyclopropanol trong **bước 2.**

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,31 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,67 (1H, dd),

7,52 (1H, d), 7,28-7,09 (5H, m), 5,38 (1H, s), 4,62 (1H, d), 4,43-4,29 (3H, m), 3,29-3,20 (3H, m), 3,10 (1H, d), 2,76 (1H, d), 1,49 (6H, s), 0,79 (3H, s) m/z:563.

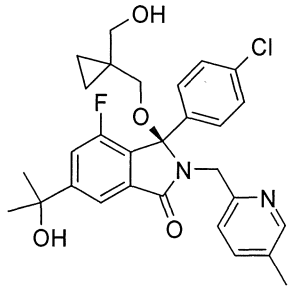
Ví dụ 27: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-4-flo-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 1, bước 1**) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 3, bước 2-4** bằng cách sử dụng 1-hydroxymetyl-xyclopropancacbonitril (hợp chất theo **ví dụ điều chế 4)** thay cho 1-hydroxymetyl-xyclopropanol trong **bước 2.**

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,38 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,54 (1H, dd), 7,40-7,20 (5H, m), 5,39 (1H, s), 4,62-4,32 (2H, m), 3,30 (1H, d), 3,06 (1H, d), 1,48 (6H, s), 1,28-1,16 (2H, m), 0,93-0,81 (1H, m), 0,79-0,67 (1H, m). m/z:540

Ví dụ 28: (3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[(5-metylpyridin-2-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

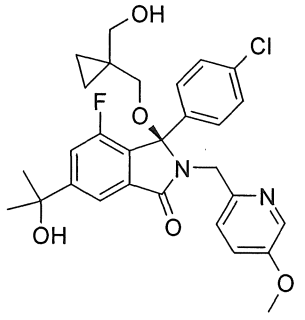


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong Ví dụ **3, bước 1-4** bằng cách sử dụng hợp chất C-(5-metyl-pyridin-2-yl)-

metylamin dihydroclorua (Anichem, NP1770) thay cho 6-aminometyl-nicotinonitril trong bước **1** và (1-hydroxymetyl-xyclopropyl)-methanol thay cho 1-hydroxymetyl-xyclopropanol trong bước **2.**

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,19 (1H, s), 7,79 (1H, d), 7,54-7,42 (2H, m), 7,30 (2H, d), 7,26 (2H, d), 7,09 (1H, d), 5,50-5,20 (1H, m), 4,51-4,35 (2H, m), 3,04-2,89 (2H, m), 2,22 (3H, s), 1,48 (6H, s), 0,39-0,25 (2H, m), 0,21-0,06 (2H, m). m/z:525

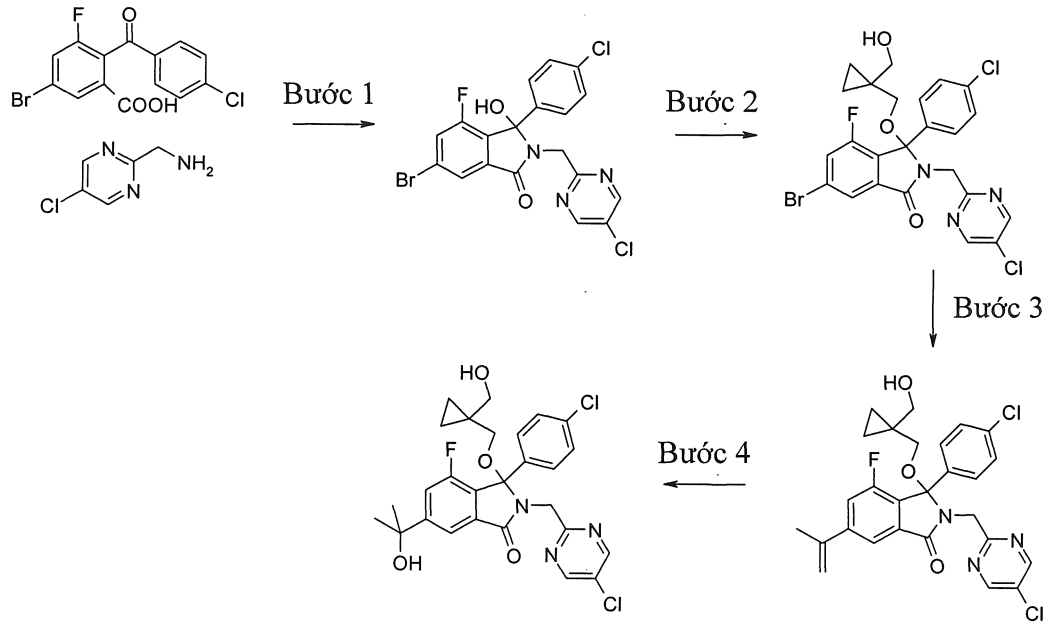
Ví dụ 29: (3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[(5-metoxypyridin-2-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 3, bước 1-4** bằng cách sử dụng hợp chất C-(5-metoxy-pyridin-2-yl)-metylamin hydroclorua thay cho 6-aminometyl-nicotinonitril trong **bước 1** và (1-hydroxymetyl-xyclopropyl)-methanol thay cho 1-hydroxymetyl-xyclopropanol trong bước **2**.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,01 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,49 (1H, dd), 7,33-7,15 (5H, m), 7,10 (1H, d), 5,37 (1H, s), 4,47-4,31 (3H, m), 3,76 (3H, s), 3,43-3,36 (1H, m), 3,29 (1H, dd), 2,96 (1H, d), 2,92 (1H, d), 1,48 (6H, s), 0,38-0,29 (2H, m), 0,19-0,06 (2H, m). m/z:541

Ví dụ 30: 3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Ví dụ 30, bước 1: 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-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 1, bước 1** bằng cách sử dụng hợp chất 1-(5-clo-2-pyrimidyl)metanamin hydroclorua (ChemBridge) thay cho (5-clopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,70 (2H, s), 7,84 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,54 (1H, s), 7,32-7,23 (4H, m), 4,61 (2H, s).

Ví dụ 30, bước 2: 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-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 3, bước 2** bằng cách sử dụng hợp chất (1-hydroxymetyl-xyclopropyl)-methanol thay cho 1-hydroxymetyl-xyclopropanol. MS: $[M-H]^-$=566.

Ví dụ 30, bước 3: 3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(prop-1-en-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Cho hợp chất 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on) phản ứng với este pinacol của axit isopropenylboronic theo cách tương tự với cách đã được mô

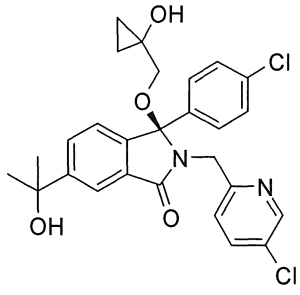
tả trong **Ví dụ 4, bước 2** để thu được sản phẩm. MS: $[M-H]^-$=526.

Ví dụ 30, bước 4: 3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Chuyển hóa hợp chất 3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(prop-1-en-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on thành hợp chất nêu ở đề mục này theo cách tương tự như được mô tả trong **Ví dụ 4, bước 3.**

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,73 (2H, s), 7,78 (1H, d), 7,52 (1H, dd), 7,33-7,25 (4H, m), 5,37 (1H, s), 4,67-4,47 (2H, m), 4,47-4,36 (1H, m), 2,93 (1H, d), 2,36-2,31 (1H, m), 1,48 (6H, s), 0,36 (2H, t), 0,26-0,14 (2H, m). m/z:544

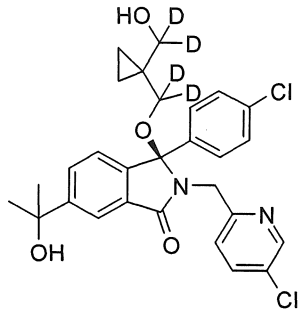
Ví dụ 31: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 6, bước 1**) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 3, bước 2-4.**

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,35 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,79-7,67 (2H, m), 7,33-7,22 (4H, m), 7,22-7,14 (2H, m), 5,47 (1H, s), 5,25 (1H, s), 4,60-4,42 (2H, m), 2,97 (1H, d), 2,91 (1H, d), 1,48 (6H, d), 0,57-0,45 (2H, m), 0,36-0,18 (2H, m). m/z:511

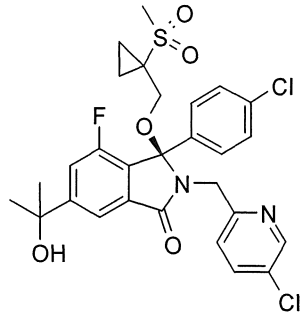
Ví dụ 32: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 6, bước 1**) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2-4.**

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,36 (1H, d), 7,92 (1H, d), 7,77-7,69 (2H, m), 7,32-7,15 (6H, m), 5,24 (1H, s), 4,53-4,43 (2H, m), 4,43-4,39 (1H, m), 1,48 (6H, s), 0,35-0,26 (2H, m), 0,19-0,11 (1H, m), 0,08-0,00 (1H, m). m/z:529

Ví dụ 33: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[(1-metansulfonylxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

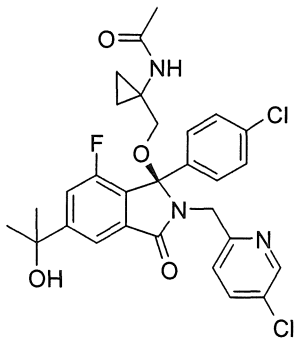


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-4-flo-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 1**, bước **1**) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 3, bước 2-4,** bằng cách sử dụng (1-metansulfonyl-xyclopropyl)-methanol (hợp chất theo **ví dụ điều chế 5**) thay cho 1-hydroxymetyl-xyclopropanol trong **bước 2.**

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,38 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,57 (1H, dd), 7,37-7,18 (5H, m), 5,40 (1H, s), 4,43 (2H, s), 3,50 (2H, s), 3,12 (3H, s), 1,49 (6H, s), 1,40-1,21 (2H, m), 0,99-0,79 (2H, m). m/z:593

Ví dụ 34: N-[1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-

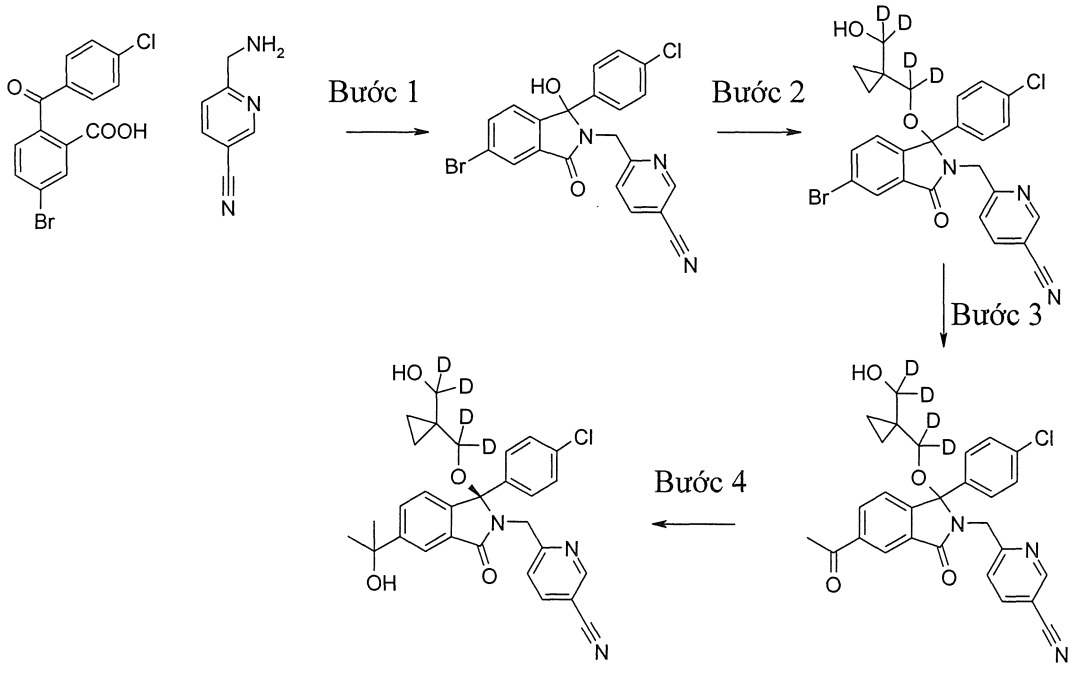
yl]oxy}metyl)xyclopropyl]axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-4-flo-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 1, bước 1**) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 3, bước 2-4,** bằng cách sử dụng N-(1-hydroxymetyl-xyclopropyl)-axetamit (hợp chất theo **ví dụ điều chế 6)** thay cho 1-hydroxymetyl-xyclopropanol trong **bước 2.**

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,35 (1H, d), 8,28 (1H, s), 7,79 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 7,53-7,46 (1H, m), 7,36-7,21 (4H, m), 7,17 (1H, d), 5,38 (1H, s), 4,43 (2H, s), 3,09 (1H, d), 3,04 (1H, d), 1,74 (3H, s), 1,48 (6H, s), 0,63-0,49 (3H, m), 0,46-0,33 (1H, m).

Ví dụ 35: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-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}pyridin-3-cacbonitril



Ví dụ 35, bước 1: 6-[5-bromo-1-(4-clo-phenyl)-1-hydroxy-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 5-bromo-2-(4-clo-benzoyl)-benzoic (Manchester Organics) (1,5g, 4,4mmol) và 6-aminometyl-nicotinonitril dihydroclorua (1,0g, 4,85mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 1.** MS:$[M-H]^-$=454.

Ví dụ 35, bước 2: 6-{[(1R)-5-bromo-1-(4-clophenyl)-1-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-[5-bromo-1-(4-clo-phenyl)-1-hydroxy-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril (1,1g, 2,43mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 3, bước 2.** MS:$[M-H]^-$=541.

Ví dụ 35, bước 3: 6-{[(1R)-5-axetyl-1-(4-clophenyl)-1-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl($^2H_2$)metoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-{[5-bromo-1-(4-clophenyl)-1-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril (650mg, 1,2mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 3, bước 3.** MS:$[M-H]^-$=504.

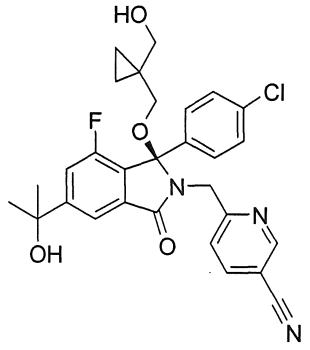
Ví dụ 35, bước 4: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-{[5-axetyl-1-(4-clophenyl)-1-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril (530mg, 1,0mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4.** MS:$[M-H]^-$=520.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,80-8,75 (1H, m), 8,10 (1H, dd), 7,93 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 7,37 (1H, d), 7,32-7,16 (5H, m), 5,26 (1H, s), 4,64-4,47 (2H, m), 4,43 (1H, s), 1,48 (6H, s), 0,31 (2H, t), 0,23-0,01 (2H, m).

Ví dụ 36: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]

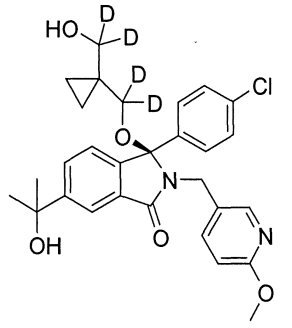
metoxy}-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-[5-bromo-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril (hợp chất theo **Ví dụ 3, bước 1**) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 3, bước 2-4**, bằng cách sử dụng hợp chất (1-hydroxymetyl-xyclopropyl)-methanol thay cho 1-hydroxymetyl-xyclopropanol trong **bước 2.**

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,80-8,75 (1H, m), 8,10 (1H, dd), 7,81 (1H, d), 7,53 (1H, dd), 7,39-7,14 (5H, m), 5,38 (1H, s), 4,63-4,48 (2H, m), 4,45 (1H, t), 3,40-3,33 (2H, m), 3,14 (1H, d), 2,92 (1H, d), 1,48 (6H, s), 0,36 (2H, s), 0,26-0,08 (2H, m). m/z534

Ví dụ 37: (3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[(6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



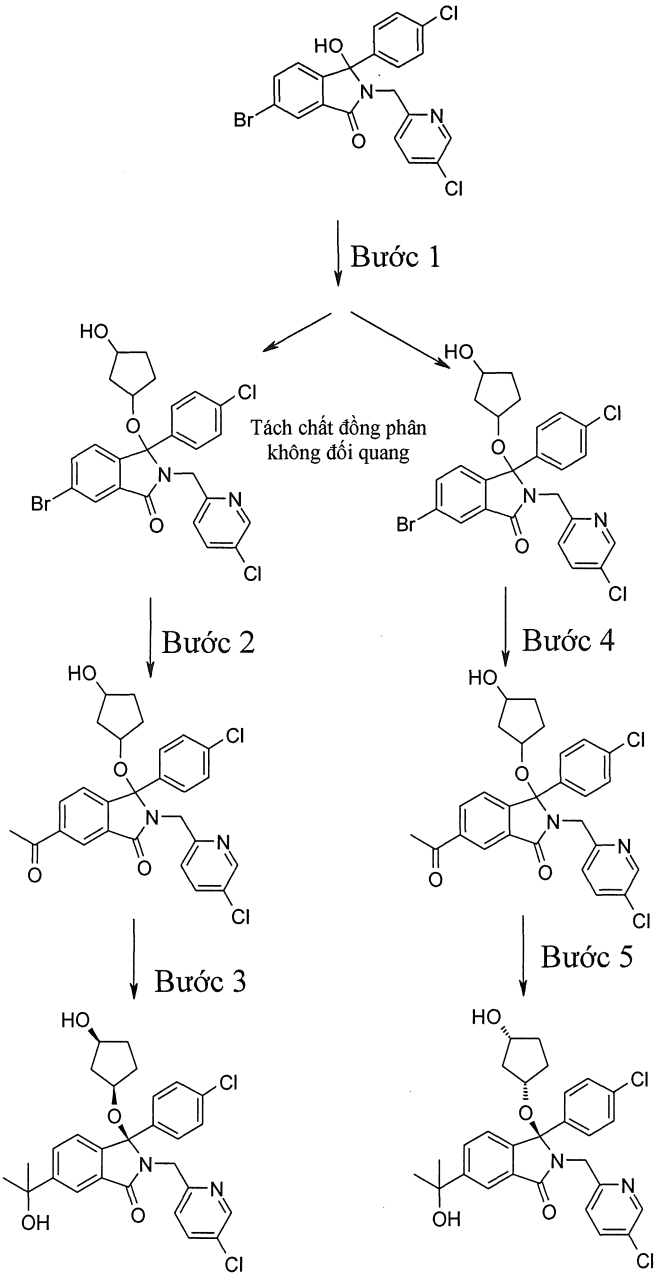
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 1-4** bằng cách sử dụng hợp chất C-(6-metoxy-pyridin-3-yl)-metylamin thay cho (5-clopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua trong **bước 1.**

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,78 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,52-7,39 (2H, m), 7,31 (2H, d), 7,21 (2H, d), 6,60 (1H, d), 5,37 (1H, s), 4,41-4,24 (3H, m), 3,77 (3H,

s), 1,47 (6H, s), 0,36 (2H, d), 0,22-0,12 (2H, m). m/z:545

Ví dụ 38 và Ví dụ 39: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-[(3-hydroxyxyclopentyl)oxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(Cả hai chất đồng phân được thể hiện)



Ví dụ 38 và Ví dụ 39, bước 1: 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-2,3-dihydro-isoindol-1-on

Cho thêm (1R,3S)-3-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-xyclopentanol (hợp chất theo **ví dụ điều chế 7)** (2,3g, 10,6mmol) và $InBr_3$ (660mg, 1,86mmol) vào dung dịch chứa 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-

isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 6, bước 1**) (1,23g, 2,66mmol) trong DCE (20ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng Biotage (gradien 0-100% EtOAc trong xăng) để thu được 300mg chất đồng phân không đối quang thứ nhất (chất đồng phân 1) dưới dạng chất nửa rắn màu cam và 350mg chất đồng phân không đối quang thứ hai (chất đồng phân 2) dưới dạng chất nửa rắn màu cam. MS:$[M-H]^-$=547

Chất đồng phân 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,35 (1H, d), 8,01 (1H, d), 7,83 (1H, dd), 7,71 (1H, dd), 7,29-7,22 (6H, m), 4,57-4,47 (2H, m), 4,43 (1H, d), 3,86-3,74 (1H, m), 3,66-3,55 (1H, m), 1,54-1,39 (4H, m), 1,39-1,29 (2H, m)

Chất đồng phân 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,34 (1H, d), 8,01 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 7,71 (1H, dd), 7,30-7,13 (6H, m), 4,58-4,47 (2H, m), 4,42 (1H, d), 3,88-3,78 (1H, m), 3,67-3,57 (1H, m), 1,74-1,54 (2H, m), 1,54-1,37 (2H, m), 1,37-1,27 (1H, m), 1,15-1,01 (1H, m).

Ví dụ 38, bước 2: 6-axetyl-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-2,3-dihydro-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất đồng phân 1) (300mg, 0,55mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3.**

MS:$[M-H]^-$=509

Ví dụ 38, bước 3: (3R)-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-6-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-axetyl-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất đồng phân 1) (230mg, 0,50mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4.** MS:$[M-H]^-$=525

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,34 (1H, d), 7,92 (1H, d), 7,76-7,67 (2H, m), 7,29-7,16 (6H, m), 5,25 (1H, s), 4,56-4,40 (3H, m), 3,81-3,72 (1H, m), 3,62-3,52

(1H, m), 1,57-1,24 (12H, m)

Ví dụ 39, bước 4: 6-axetyl-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-2,3-dihydro-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất đồng phân 2) (350mg, 0,64mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3.** MS:$[M-H]^-$=509

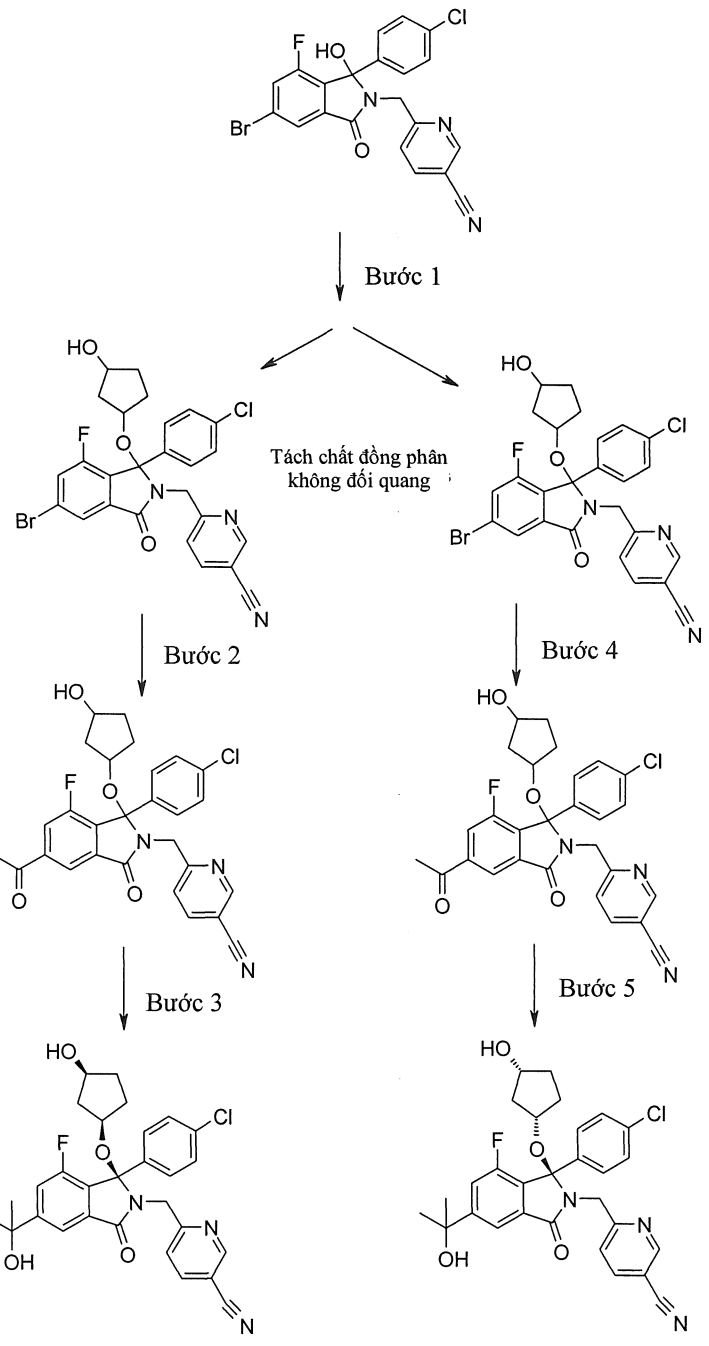
Ví dụ 39, bước 5: (3R)-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-6-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on.

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-axetyl-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất đồng phân 2) (210mg, 0,41mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4.** MS:$[M-H]^-$=525

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,34 (1H, d), 7,92 (1H, d), 7,76-7,66 (2H, m), 7,28-7,12 (6H, m), 5,25 (1H, s), 4,62-4,33 (3H, m), 3,86-3,77 (1H, m), 3,64-3,54 (1H, m), 1,71-1,54 (2H, m), 1,54-1,36 (8H, m), 1,32-1,22 (1H, m), 1,18-0,97 (1H, m).

Ví dụ 40 và Ví dụ 41: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(3-hydroxyxyclopentyl)oxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

(Cả hai chất đồng phân được thể hiện)



Ví dụ 40 và Ví dụ 41, bước 1: 6-[5-bromo-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril

Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-[5-bromo-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril (hợp chất theo **Ví dụ 3, bước 1**) (1,2g, 2,5mmol) và (1S,3R)-xyclopentan-1,3-diol (hợp chất theo **ví dụ điều chế 8**) (1,04g, 10,2mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 38/Ví dụ 39, bước 1**. Chất đồng phân 1 MS:$[M-H]^-$=555; chất đồng phân 2 MS: $[M-H]^-$=555.

Ví dụ 40, bước 2: 6-[5-axetyl-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-[5-bromo-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril (chất đồng phân 1) (450mg, 0,81mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3.** MS: $[M-H]^-$=518.

Ví dụ 40, bước 3: 6-[(R)-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 6-[5-axetyl-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril (350mg, 0,67mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4**. MS: $[M-H]^-$=534.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,76 (1H, d), 8,09 (1H, dd), 7,81 (1H, d), 7,52 (1H, dd), 7,36 (1H, d), 7,26 (4H, s), 5,40 (1H, s), 4,65-4,55 (2H, m), 4,49 (1H, d), 3,84-3,74 (1H, m), 3,74-3,65 (1H, m), 1,66-1,52 (1H, m), 1,52-1,34 (11H, m).

Ví dụ 41, bước 4: 6-[5-axetyl-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 6-[5-bromo-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril (chất đồng phân 2) (453mg, 0,81mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3**. MS: $[M-H]^-$=518.

Ví dụ 41, bước 5: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(3-hydroxyxyclopentyl)oxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

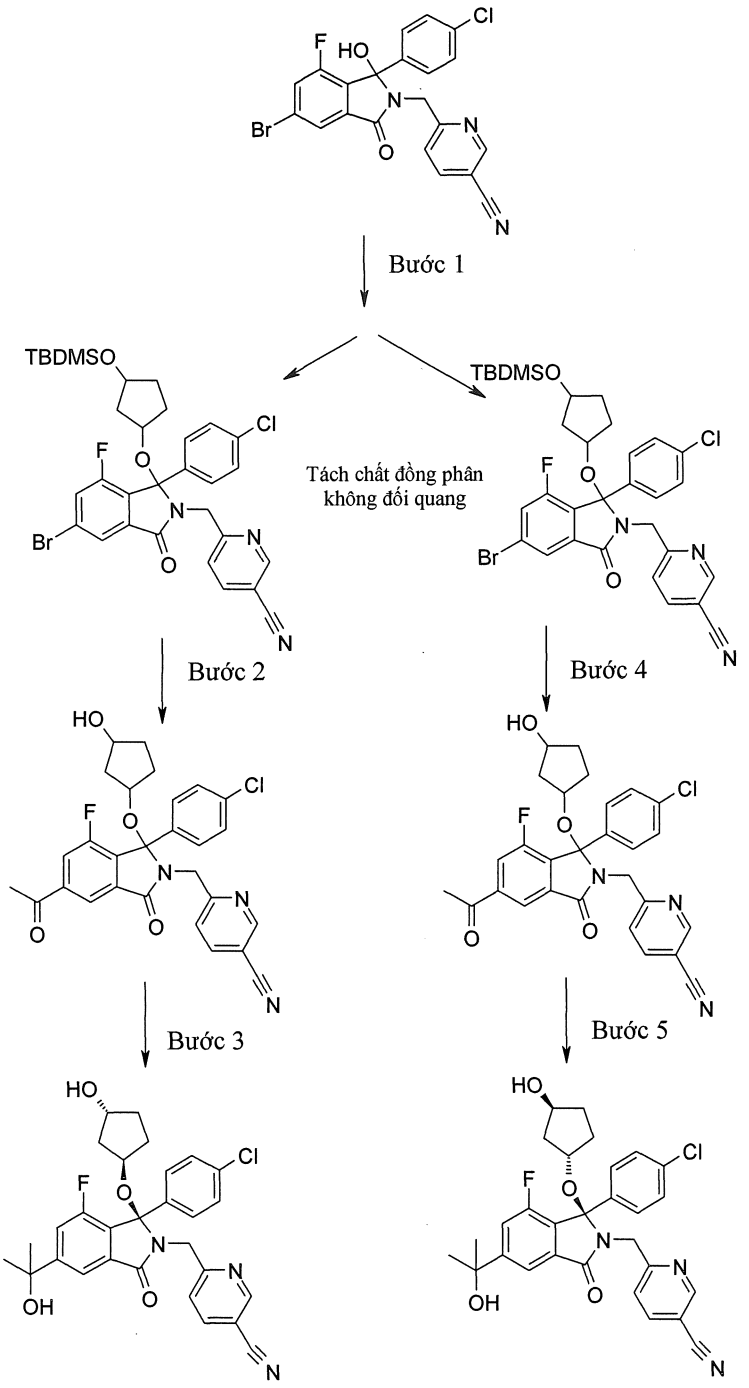
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-[5-axetyl-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril (300mg, 0,58mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4.** MS: $[M-H]^-$=534.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,77 (1H, d), 8,09 (1H, dd), 7,82 (1H, d), 7,52 (1H, dd), 7,36 (1H, d), 7,25 (4H, s), 5,39 (1H, s), 4,65-4,53 (2H, m), 4,49 (1H,

d), 3,90-3,81 (1H, m), 3,77-3,68 (1H, m), 1,75-1,60 (2H, m), 1,53-1,39 (8H, m), 1,39-1,22 (1H, m), 1,19-1,03 (1H, m).

Ví dụ 42 và Ví dụ 43: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(3-hydroxyxyclopentyl) oxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl} pyridin-3-cacbonitril

(Cả hai chất đồng phân được thể hiện)



Ví dụ 42 và Ví dụ 43, bước 1: 6-[5-bromo-1-[3-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-

xyclopentyloxy]-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-[5-bromo-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril (hợp chất theo **Ví dụ 3, bước 1**) (1,2g, 2,5mmol) và (+/-) 3-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-xyclopentanol (hợp chất theo **ví dụ điều chế 9**) (1,1g, 5,1mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 38/Ví dụ 39, bước 1.**

Chất đồng phân 1 MS:$[M-H]^-$=669; Chất đồng phân 2 MS: $[M-H]^-$=669.

Ví dụ 42, bước 2: 6-[5-axetyl-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-[5-bromo-1-[3-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-xyclopentyloxy]-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril (chất đồng phân 1) (1,0g, 1,5mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3**. MS: $[M-H]^-$=518.

Ví dụ 42, bước 3: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(3-hydroxyxyclopentyl)oxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-[5-axetyl-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril (TRANS 1) (266mg, 0,51mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4**. MS: $[M-H]^-$=534.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,75 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,83 (1H, d), 7,56-7,49 (1H, m), 7,35 (1H, d), 7,28-7,20 (4H, m), 5,40 (1H, s), 4,63 (1H, d), 4,51-4,40 (2H, m), 4,11 (1H, d), 3,97-3,87 (1H, m), 1,90-1,78 (1H, m), 1,62-1,53 (1H, m), 1,49 (6H, s), 1,45-1,24 (4H, m).

Ví dụ 43, bước 4: 6-[5-axetyl-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-[5-bromo-1-[3-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-xyclopentyloxy]-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril (580mg, 0,86mmol) theo cách tương tự với cách đã

được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3**. MS: $[M-H]^-$=518.

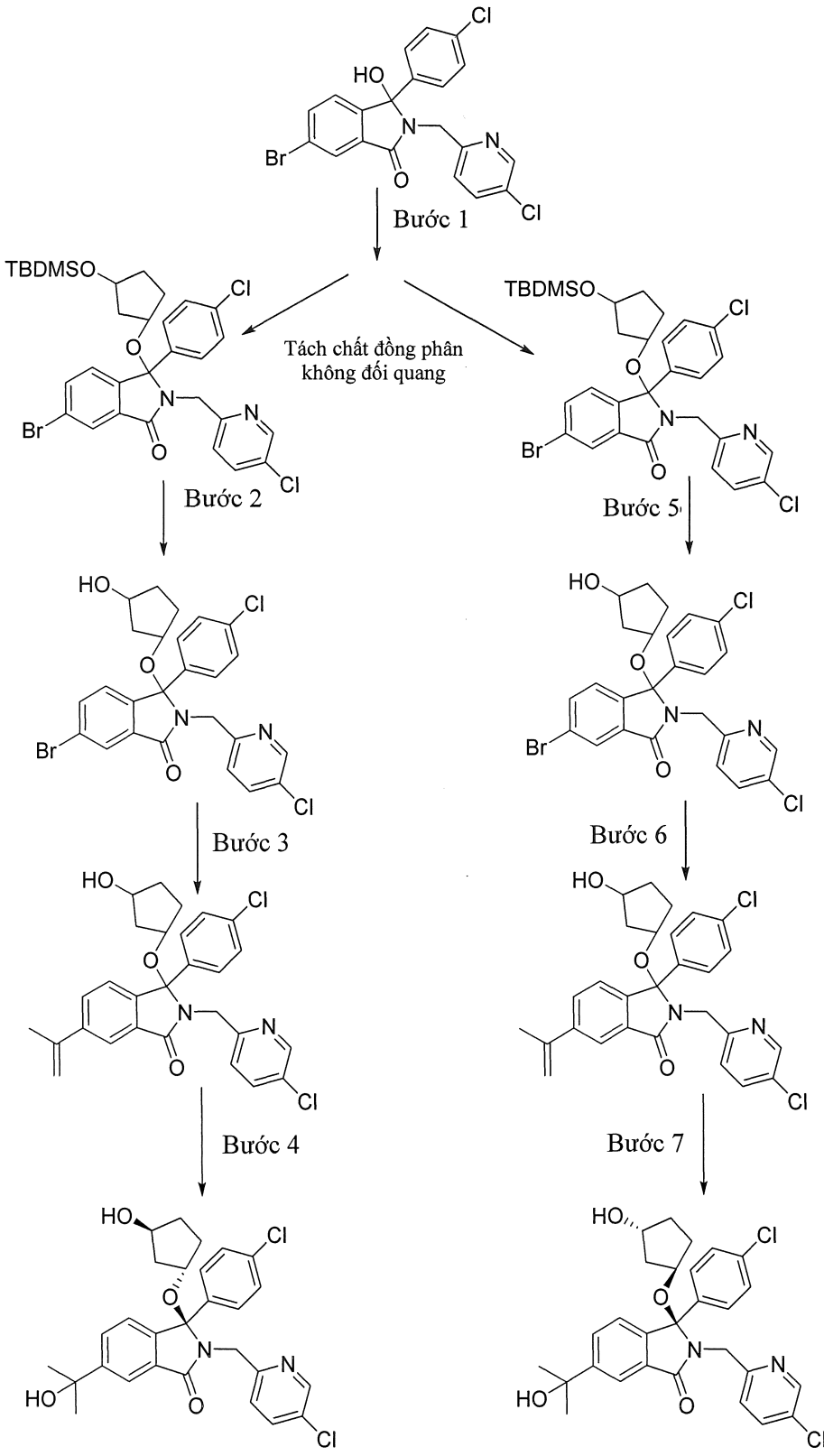
Ví dụ 43, bước 5: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(3-hydroxyxyclopentyl)oxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-[5-axetyl-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril (415mg, 0,80mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong Ví **dụ 1, bước 4**. MS: $[M-H]^-$=534.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,77 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 7,83 (1H, d), 7,53 (1H, dd), 7,37 (1H, d), 7,29-7,14 (4H, m), 5,41 (1H, s), 4,61 (1H, d), 4,49 (1H, d), 4,40 (1H, d), 4,12 (1H, s), 3,95-3,85 (1H, m), 1,91-1,75 (1H, m), 1,69-1,55 (2H, m), 1,50 (6H, s), 1,36-1,25 (2H, m), 1,21-1,10 (1H, m).

Ví dụ 44 và Ví dụ 45: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-{[(1R,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]oxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on và (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-{[(1S,3S)-3-hydroxyxyclopentyl]oxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Và (cả hai chất đồng phân được thể hiện)



Ví dụ 44 và Ví dụ 45, bước 1: 6-bromo-3-((*trans*-3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)cyclopentyl)oxy)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)isoindolin-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 6, bước 1**) (0,2g, 0,43mmol) và (+/-) 3-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-xyclopentanol (hợp chất theo **ví dụ điều chế 9**) (186µl, 0,86mmol, 2 đương lượng) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 38/Ví dụ 39, bước 1**. Tập hợp hai chất đồng phân không đối quang được tách trên silic oxit.

Chất đồng phân 1 ^{1}H NMR (500 MHz; $CDCl_3$): -0,02 (3H, s), -0,01 (3H), 0,81 (9H, s), 1,28-1,52 (4H, m), 1,57-1,65 (1H, m), 1,81-1,91 (1H, m), 3,79-3,87 (1H, m), 4,22-4,29 (1H, m), 4,42 (1H, d), 4,64 (1H, d), 7,04 (1H, d), 7,06-7,14 (4H, m), 7,19 (1H, d), 7,44 (1H, dd), 7,63 (1H, dd), 8,06 (1H, d), 8,26 (1H);

Chất đồng phân 2 ^{1}H NMR (500 MHz; $CDCl_3$): 0,09 (3H, s), -0,05 (3H, s), 0,78 (9H, s), 1,20-1,29 (1H, m), 1,32-1,40 (1H, m), 1,40-1,51 (1H, m), 1,55-1,64 (1H, m), 1,65-1,75 (1H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 3,79-3,83 (1H, m), 4,20-4,26 (1H, m), 4,39 (1H, d), 4,74 (1H, d), 7,02 (1H, d), 7,05-7,13 (4H, m), 7,14 (1H, d), 7,42 (1H, dd), 7,65 (1H, dd), 8,06 (1H, d), 8,24 (1H, d).

Ví dụ 44, bước 2: 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-((*trans*-3-hydroxyxyclopentyl) oxy)isoindolin-1-on

Cho thêm TBAF (2,21ml, 1M trong THF, 2,21mmol, 1,1 đương lượng) vào 6-bromo-3-((*trans*-3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)xyclopentyl)oxy)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)isoindolin-1-on (chất đồng phân 1) (1,332g, 2,01mmol, 1 đương lượng) trong THF (30ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ, phân bố giữa EtOAc (2 x 40ml) và nước (30ml). Các chất chiết hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp MPLC với gradien từ 40-60% EtOAc/xăng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu trắng (955mg, 87%). ^{1}H NMR (500 MHz; $CDCl_3$) 1,13 (1H, d), 1,30-1,36 (1H, m), 1,38-1,53 (2H, m), 1,67-1,79 (2H, m), 1,96-2,03 (1H, m), 3,86-3,93 (1H, m), 4,32-4,39 (1H, m), 4,41 (1H, d), 4,69 (1H, d), 7,04 (1H, d), 7,06-7,14 (4H, m, 7,17 (1H, d), 7,44 (1H, dd), 7,64 (1H, dd), 8,06 (1H, d), 8,24 (1H, d).

Ví dụ 44, bước 3: 3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-((*trans*-3-

hydroxyxyclopentyl)oxy)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-((*trans*-3-hydroxyxyclopentyl) oxy)isoindolin-1-on (935mg, 1,70mmol, 1 đương lượng), theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 4 bước 2**. ^{1}H NMR (500 MHz; $CDCl_3$) 1,30-1,38 (1H, m), 1,38-1,46 (1H, m), 1,46-1,54 (1H, m), 1,68-1,80 (2H, m), 1,96-2,03 (1H, m), 2,21 (3H, s), 3,87-3,95 (1H, m), 4,33-4,39 (1H, m), 4,45 (1H, d), 4,73 (1H, d), 5,22 (1H, br s), 5,50 (1H, br s), 7,01-7,23 (6H, m), 7,42-7,47 (1H, m), 7,61-7,67 (1H, m), 8,01 (1H, d), 8,25 (1H, d).

Ví dụ 44, bước 4: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-{[(1R,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]oxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-((*trans*-3-hydroxyxyclopentyl)oxy)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on (720mg, 1,41mmol, 1 đương lượng), theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 4, bước 3**. Chất đồng phân đối ảnh được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng để thu được chất đồng phân đối ảnh 2 (18mg), ^{1}H NMR (500 MHz; $CDCl_3$) 1,30-1,37 (1H, m), 1,37-1,45 (1H, m), 1,45-1,54 (1H, m), 1,64 (3H, s), 1,65 (3H, s), 1,69-1,80 (2H, m), 1,97-2,06 (1H, m), 3,86-3,93 (1H, m), 4,33-4,39 (1H, m), 4,46 (1H, d), 4,73 (1H, d), 7,04-7,16 (5H, m), 7,20 (1H, d), 7,44 (1H, dd), 7,23 (1H, dd), 8,02 (1H, d), 8,25 (1H, d); MS (ES+) 425,3, 427,3

Ví dụ 45, bước 5: 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-((3-hydroxyxyclopentyl)oxy)isoindolin-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-((3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)cyclopentyl)oxy)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)isoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 44, bước 1,** chất đồng phân 2) (630mg, 0,95mmol) theo cách tương tự như cách được mô tả trong **Ví dụ 44, bước 2**. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,25-8,24 (1H, m), 8,06-8,05 (1H, m), 7,65-7,63 (1H, m), 7,45-7,43 (1H, m), 7,18-7,16 (1H, m), 7,12-7,07 (4H, m), 7,06-7,04 (1H, m), 4,70 (1H, d), 4,39 (1H, d), 4,39-4,35 (1H, m), 3,94-3,89 (1H, m), 2,03-1,95 (1H, m), 1,79-1,74 (1H, m), 1,58-1,36 (4H, m).

Ví dụ 45, bước 6: 3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-((3-hydroxyxyclopentyl)oxy)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on

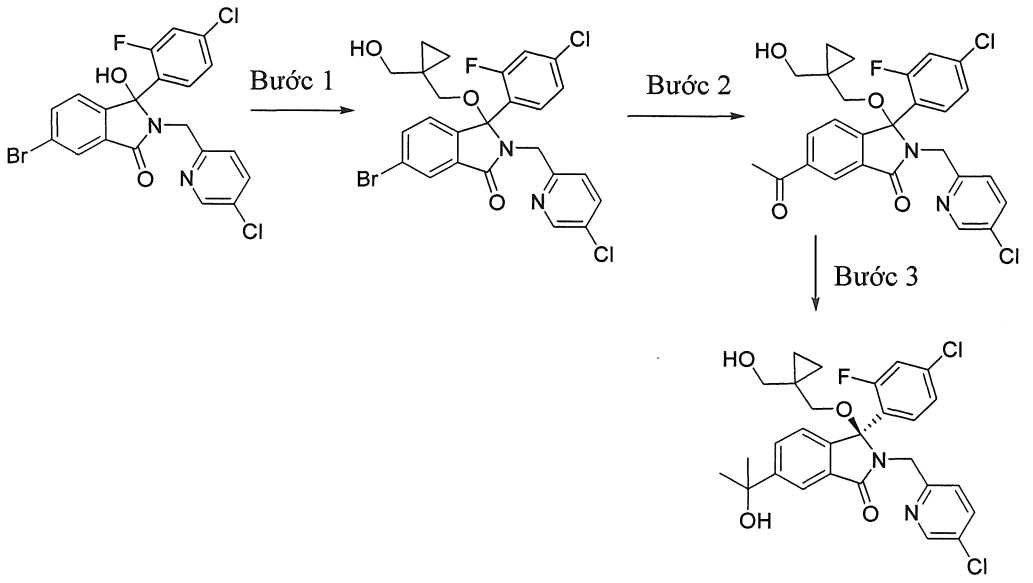
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-((*trans*-3-hydroxyxyclopentyl) oxy)isoindolin-1-on (935mg, 1,70mmol, 1 đương lượng), theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 4, bước 2**.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,25-8,24 (1H, m). 8,00 (1H, m), 7,63-7,62 (1H, m), 7,44-7,42 (1H, m), 7,20-7,18 (1H, m), 7,13-7,04 (5H, m), 5,49 (1H, s), 5,21 (1H, s), 4,74-4,68 (1H, m), 4,43-4,37 (2H, m), 3,95-3,89 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,02-1,97 (1H, m), 1,79-1,74 (1H, m), 1,57-1,34 (4H, m).

Ví dụ 45, bước 7: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-{[(1S,3S)-3-hydroxyxyclopentyl]oxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-((*trans*-3-hydroxyxyclopentyl)oxy)-6-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-on (720mg, 1,41mmol, 1 đương lượng), theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 4, bước 3**. Tinh chế bằng phương pháp HPLC không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (45,1mg, 6,5%). MS:[M-OH(*c*-pentyl)O]$^+$=425. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,23 (1H, d), 8,02 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,43 (1H, dd), 7,20 (1H, d), 7,15-7,11 (3H, m), 7,08-7,07 (2H, m), 4,73 (1H, d), 4,42 (1H, d), 4,39-4,35 (1H, m), 3,94-3,89 (1H, m), 2,02-1,95 (1H, m), 1,79-1,74 (1H, m), 1,65 (3H, s), 1,64 (3H, s), 1,56-1,46 (3H, m), 1,41-1,35 (1H, m).

Ví dụ 46: (3*S*)-3-(4-clo-2-flophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Ví dụ 46, bước 1: 6-bromo-3-(4-clo-2-flophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)isoindolin-1-on

Chuyển hóa 6-bromo-3-(4-clo-2-flophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on (hợp chất theo **ví dụ điều chế 10A)** (1,0g, 2,08mmol), thành hợp chất nêu ở đề mục này theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2**, bằng cách sử dụng hợp chất (1-hydroxymetyl-xyclopropyl)-methanol thay cho {1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)methanol. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,28 (1H, d), 8,01 - 7,96 (2H, m), 7,65 (1H, dd), 7,54 (1H, dd), 7,41 (1H, d), 7,20 (1H, dd), 7,04 (1H, d), 6,72 (1H, dd), 4,58 (1H, d), 4,36 (1H, d), 3,68 (1H, dd), 3,43 (1H, dd), 3,30 (1H, d), 2,66 (1H, d), 2,62 - 2,57 (1H, m), 0,54 - 0,50 (2H, m), 0,34 - 0,31 (2H, m).

Ví dụ 46, bước 2: 6-axetyl-3-(4-clo-2-flophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)isoindolin-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-2-flophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)isoindolin-1-on theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3**.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,41 (1H, d), 8,29 (1H, d), 8,17 (1H, dd), 8,01 (1H, dd), 7,55 (1H, dd), 7,43 (1H, d), 7,28 - 7,27 (1H, m), 7,21 (1H, dd), 6,72 (1H, dd), 4,62 (1H, d), 4,40 (1H, d), 3,67 (1H, m), 3,43 (1H, dd), 3,33 (1H, d), 2,67 (3H, s), 2,63 - 2,56 (2H, m), 0,52 - 0,51 (2H, m), 0,36 - 0,27 (2H, m).

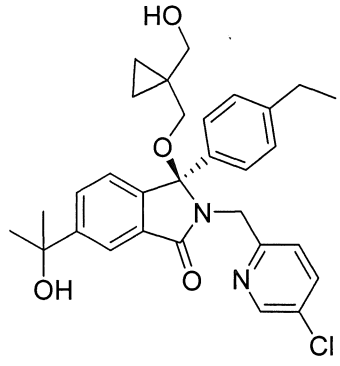
Ví dụ 46, bước 3: (3*S*)-3-(4-clo-2-flophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-axetyl-3-(4-clo-2-flophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)isoindolin-1-on theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4**.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,28 (1H, d), 8,01-7,95 (2H, m), 7,73 (1H, dd), 7,55-7,52 (1H, m), 7,44 (1H, d), 7,19 (1H, dd), 7,12 (1H, d), 6,71 (1H, dd), 4,60 (1H, d), 4,40 (1H, d), 3,68 (1H, dd), 3,42 (1H, dd), 3,26 (1H, d), 2,69-2,61 (2H, m), 1,77 (1H, s), 1,62 (6H, d), 0,51-0,46 (2H, dd), 0,36-0,28 (2H, m). MS:$[M+H]^+$= 545.

Hợp chất sau đây được điều chế theo cách tương tự:

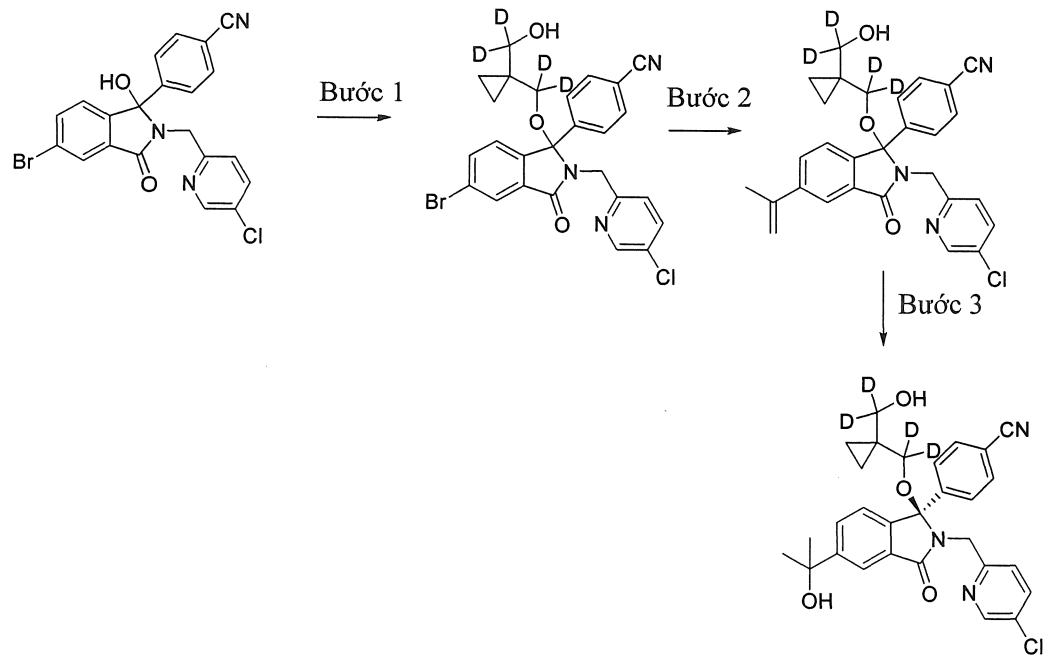
Ví dụ 47: ((3R)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-(4-etylphenyl)-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(4-etylphenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on (hợp chất theo **ví dụ điều chế 10B**) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 46, bước 1-3**.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,33 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,46 (1H, dd), 7,18 (3H, dd),7,02 (2H, d), 4,49 (2H, d), 3,71 (1H, d), 3,40-3,34 (1H, m), 3,26 (1H, d), 2,79-2,86 (1H, m), 2,74 (1H, d), 2,57 (2H, q), 1,83 (1H, s), 1,61-1,64 (6H, m) 1,17 (3H, dd), 0,53-0,45 (2H, m), 0,35-0,25 (2H, m).

Ví dụ 48: 4-[(1R)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]benzonitril



Ví dụ 48, bước 1: 4-(5-bromo-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-((1-(hydroxy($^2H_2$)metyl)xyclopropyl)($^2H_2$)metoxy)-3-oxoisoindolin-1-yl)benzonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 4-(5-bromo-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-hydroxy-3-oxoisoindolin-1-yl)benzonitril (hợp chất theo **ví dụ điều chế 10D**) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2**.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,33 (1H, d), 8,03 (1H, d), 7,67 (1H, dd), 7,55 - 7,51 (3H, m), 7,42 (2H, d), 7,34 (1H, d), 7,01 (1H, d), 4,49 - 4,40 (2H, m), 2,58 (1H, s), 0,55 - 0,49 (2H, m), 0,36 - 0,27 (2H, m).

Ví dụ 48, bước 2: 4-(2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-((1-(hydroxy($^2H_2$)metyl) xyclopropyl)($^2H_2$)metoxy)-3-oxo-5-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-yl)benzonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 4-(5-bromo-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-((1-(hydroxy($^2H_2$)metyl)xyclopropyl)($^2H_2$)metoxy)-3-oxoisoindolin-1-yl)benzonitril theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 4, bước 2**.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,33 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,65 (1H, dd), 7,55 - 7,50 (3H, m), 7,44 (2H, d), 7,36 (1H, d), 7,08 (1H, d), 5,47 (1H, s), 5,21 (1H, s), 4,52 - 4,42 (2H, m), 2,59 (1H, s), 2,18 (3H, s), 0,55 - 0,48 (2H, m), 0,37 - 0,26 (2H, m).

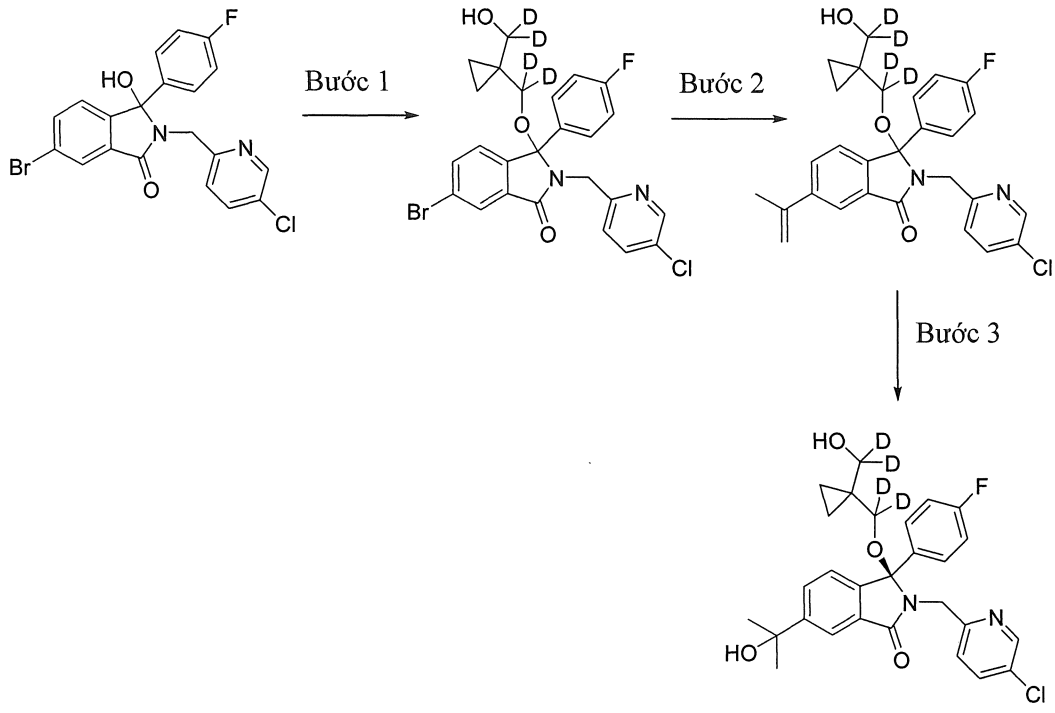
Ví dụ 48, bước 3: 4-[(1*R*)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl] xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-

isoindol-1-yl]benzonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 4-(2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-((1-(hydroxy($^2H_2$)metyl)xyclopropyl)($^2H_2$)metoxy)-3-oxo-5-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-yl) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 4, bước 3.**

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8,36 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,80-7,70 (4H, m), 7,42 (2H, d), 7,26 (1H, d), 7,22 (1H, d), 5,29 (1H, s), 4,54-4,48 (3H, m), 1,51 (6H, d), 0,36 (2H, dd), 0,22-0,19 (1H, m), 0,12-0,09 (1H, m).

Ví dụ 49: (3R)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-(4-flophenyl)-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Ví dụ 49, bước 1: 6-bromo-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-(4-flophenyl)-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(4-flophenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ điều chế 10E**) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2**.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,36 (1H, d), 8,01 (1H, d), 7,66 (1H, dd), 7,54 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,29-7,26 (2H, m), 7,05 (1H, d), 6,93-6,90 (2H, m), 4,46 (2H, s), 0,52-0,47 (2H, m), 0,36-0,24 (2H, m).

Ví dụ 49, bước 2: 2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-(4-flophenyl)-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-6-(prop-1-en-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-(4-flophenyl)-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 4, bước 2**.

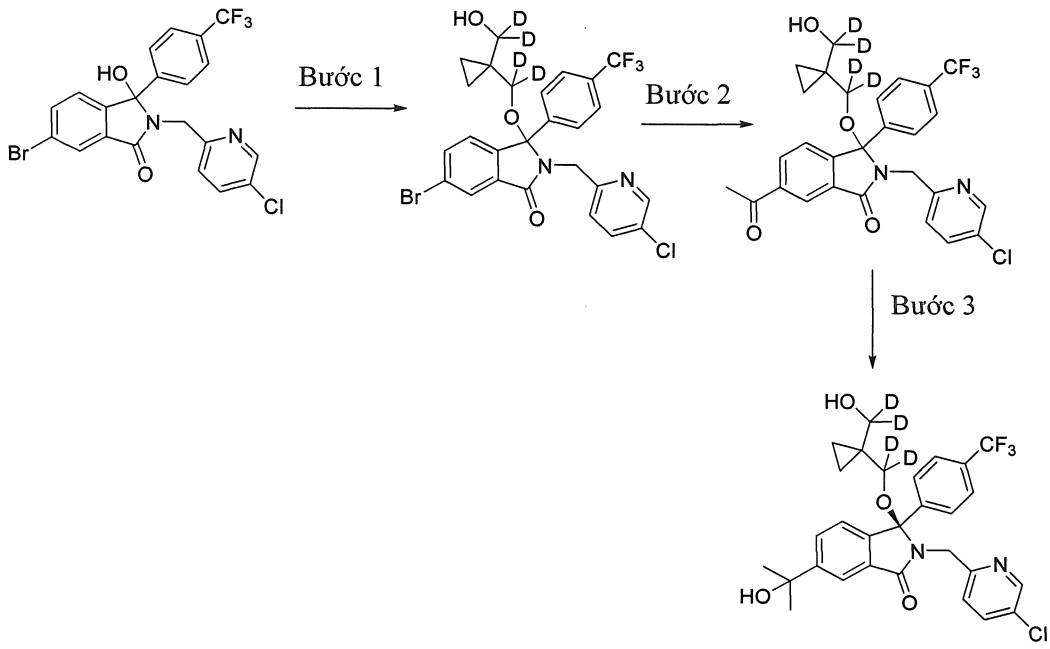
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,35 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,65-7,63 (1H, m), 7,52-7,50 (1H, m), 7,33-7,26 (3H, m), 7,12-7,10 (1H, m), 6,92-6,88 (2H, m), 5,46 (1H, s), 5,19 (1H, s), 4,47 (2H, s), 0,51-0,46 (2H, m), 0,35-0,23 (2H, m).

Ví dụ 49, bước 3: (3R)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-(4-flophenyl)-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 2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-(4-flophenyl)-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-6-(prop-1-en-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 4, bước 3**.

MS:$[M+H]^+$=515,4. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,35 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,38 (1H, dd), 7,51 (1H, dd), 7,34-7,32 (1H, m), 7,30-7,26 (2H, m), 7,13 (1H, d), 6,92-6,89 (2H, m), 4,47 (2H, s), 1,62 (3H, s), 1,61 (3H, s), 0,51-0,46 (2H, m), 0,35-0,23 (2H, m).

Ví dụ 50: (3R)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Ví dụ 50, bước 1: 6-bromo-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-{2-[1-(2-hydroxypropan-2-yl)xyclopropyl]propan-2-yl}-3-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-hydroxy-3-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (hợp chất theo **ví dụ điều chế 10F**) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2**.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 0,27-0,37 (2H, m), 0,49-0,54 (2H, m), 4,43 (1H, d), 4,53 (1H, d), 7,04 (1H, d), 7,29 (1H, d), 7,38-7,40 (2H, m), 7,45-7,47 (2H, m), 7,50 (1H, dd), 7,66 (1H, dd), 8,03 (1H, d), 8,29 (1H, d).

Ví dụ 50, bước 2: 6-axetyl-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-3-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Cho thêm 6-bromo-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-{2-[1-(2-hydroxypropan-2-yl)xyclopropyl]propan-2-yl}-3-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (500mg, 0,85mmol), CsF (516,5mg, 3,40mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (98,6mg, 0,085mmol) vào lọ nhỏ dùng trong lò vi sóng. DCE (0,85ml) được thêm vào và hỗn hợp được loại khí bằng N_2 sau 10 phút, sau đó axetyl trimetylsilan (197mg, 0,24ml, 1,70mmol) được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở nhiệt độ 75°C trong 5 giờ, để nguội đến

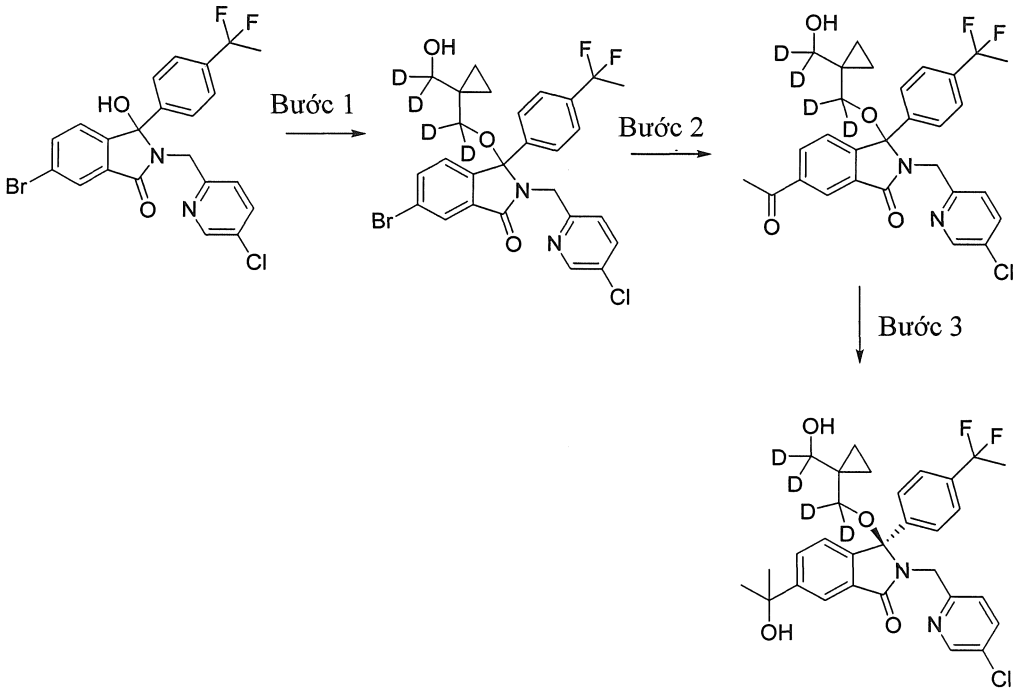
RT và pha loãng bằng EtOAc (25ml). Hỗn hợp được lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc (50ml). Dung dịch được cô trên silic oxit và được tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 0-20% EtOAc trong xăng làm dung môi rửa giải, sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha ngược (C18) bằng cách sử dụng 0-100% MeCN (HCOOH 0,1%) trong nước (HCOOH 0,1%) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (130,4mg). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,44 (1H, d), 8,31 (1H, d), 8,17 (1H, dd), 7,51 (1H, dd), 7,48-7,47 (2H, m), 7,42-7,40 (2H, m), 7,33 (1H, d), 7,28-7,26 (1H, m), 4,55 (1H, d), 4,47 (1H, d), 2,67 (3H, s), 0,54-0,50 (2H, m), 0,38-0,25 (2H, m).

Ví dụ 50, bước 3: (3R)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl] xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-axetyl-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-3-[4-(triflometyl) phenyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4**.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,29 (1H, d), 8,00 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,50 (1H, dd), 7,45-7,40 (4H, m), 7,33 (1H, d), 7,13 (1H, d), 4,58 (1H, d), 4,49 (1H, d), 1,63-1,62 (6H, m), 0,54-0,49 (2H, m), 0,38-0,26 (2H, m). MS:[M-(OHCD$_2$(*c*Pr)CD$_2$O)]$^+$=459,3.

Ví dụ 51: (3R)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-[4-(1,1-difloetyl)phenyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Ví dụ 51, bước 1: 6-bromo-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(4-(1,1-difloetyl)phenyl)-3-((1-(hydroxy($^2H_2$)metyl)xyclopropyl) ($^2H_2$)metoxy)isoindolin-1-on

Điều chế hợp chất 6-bromo-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(4-(1,1-difloetyl)phenyl)-3-((1-(hydroxy($^2H_2$)metyl)xyclopropyl) ($^2H_2$)metoxy)isoindolin-1-on dạng thô (0,820g) từ 6-bromo-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(4-(1,1-difloetyl) phenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on dạng thô (hợp chất theo **ví dụ điều chế 10C**) (1,77g) và {1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)methanol (1,90g, 17,92mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,30 (1H, dd), 8,03 (1H, dd), 7,66 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,34 - 7,24 (5H, m), 7,05 (1H, dd), 4,53 (1H, d), 4,42 (1H, d), 1,86 (3H, m), 0,53 - 0,49 (2H, m), 0,36 - 0,30 (2H, m).

Ví dụ 51, bước 2: 6-axetyl-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(4-(1,1-difloetyl)phenyl)-3-((1-(hydroxy($^2H_2$)metyl)xyclopropyl) ($^2H_2$)metoxy)isoindolin-1-on

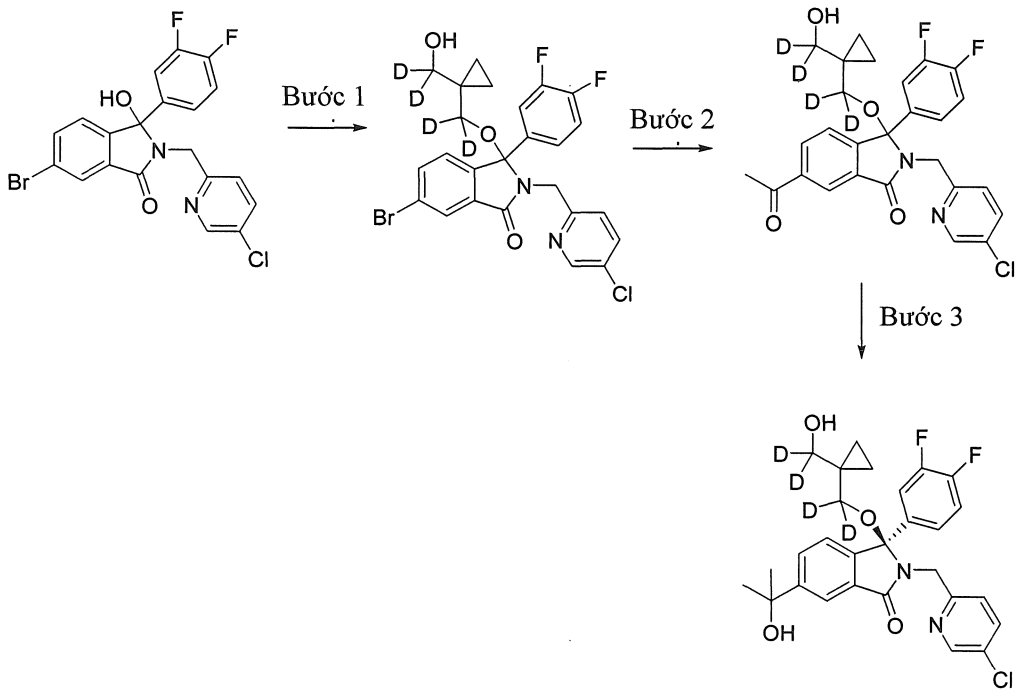
Điều chế hợp chất 6-axetyl-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(4-(1,1-difloetyl)phenyl)-3-((1-(hydroxy($^2H_2$)metyl)xyclopropyl) ($^2H_2$)metoxy)isoindolin-1-on dạng thô (0,40g) từ hợp chất 6-bromo-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(4-(1,1-difloetyl)phenyl)-3-((1-(hydroxy($^2H_2$)metyl)xyclopropyl) ($^2H_2$)metoxy)isoindolin-1-

on dạng thô (0,82g) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,43 (1H, dd), 8,32 (1H, dd), 8,16 (1H, dd), 7,49 (1H, dd), 7,36 - 7,26 (6H, m), 4,55 (1H, d), 4,47 (1H, d), 2,67 (3H, s), 1,86 (3H, dd), 0,53 - 0,49 (2H, m), 0,33 - 0,26 (2H, m).

Ví dụ 51, bước 3: (3R)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-[4-(1,1-difloetyl)phenyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Điều chế hợp chất (R)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(4-(1,1-difloetyl)phenyl)-3-((1-(hydroxy($^2H_2$)metyl)xyclopropyl) ($^2H_2$)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)isoindolin-1-on (0,013g) từ hợp chất 6-axetyl-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(4-(1,1-difloetyl)phenyl)-3-((1-(hydroxy($^2H_2$)metyl)xyclopropyl) ($^2H_2$)metoxy)isoindolin-1-on dạng thô (0,16g, 0,29mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4**. Tinh chế bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất đồng phân đối ảnh rửa giải chậm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,30 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,33 (4H, s), 7,30 (1H, d), 7,14 (1H, d), 4,55 (1H, d), 4,45 (1H, d), 2,66 (1H, s), 1,86 (3H, dd), 1,78 (1H, s), 1,62 (6H, d), 0,52 - 0,49 (2H, m), 0,36 - 0,27 (2H, m). MS: [M - OC^2H_2(cPr)C^2H_2OH]+ = 455.

Ví dụ 52: (3R)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-(3,4-diflophenyl)-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Ví dụ 52, bước 1: 6-bromo-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(3,4-diflophenyl)-3-((1-(hydroxy($^2H_2$) metyl)xyclopropyl) ($^2H_2$) metoxy)isoindolin-1-on

Điều chế hợp chất 6-bromo-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(3,4-diflophenyl)-3-((1-(hydroxy($^2H_2$) metyl)xyclopropyl) ($^2H_2$) metoxy)isoindolin-1-on (1,55g, 65%) từ 6-bromo-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(3,4-diflophenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on (hợp chất theo **ví dụ điều chế 10G**) (2,0g, 4,30mmol) và {1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)methanol (2,28g, 21,47mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,37 (1H, d), 8,02 (1H, s), 7,67 (1H, dd), 7,55 (1H, dd), 7,34 (1H, d), 7,24 - 7,17 (1H, m), 7,06 - 6,95 (3H, m), 4,50 - 4,40 (2H, m), 2,61 - 2,57 (1H, m), 0,53 - 0,48 (2H, m), 0,35 - 0,25 (2H, m).

Ví dụ 52, bước 2: 6-axetyl-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(3,4-diflophenyl)-3-((1-(hydroxy($^2H_2$) metyl)xyclopropyl) ($^2H_2$) metoxy)isoindolin-1-on

Điều chế hợp chất 6-axetyl-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(3,4-diflophenyl)-3-((1-(hydroxy($^2H_2$) metyl)xyclopropyl) ($^2H_2$) metoxy)isoindolin-1-on (0,973g, 67%) từ hợp chất 6-bromo-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(3,4-diflophenyl)-3-((1-(hydroxy($^2H_2$) metyl)xyclopropyl) ($^2H_2$) metoxy)isoindolin-1-on (1,55g, 2,80mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3**. ^{1}H NMR (400

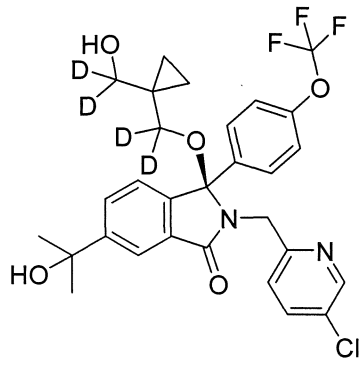
MHz, $CDCl_3$): 8,42 (1H, dd), 8,38 (1H, dd), 8,17 (1H, dd), 7,57 (1H, dd), 7,37 (1H, d), 7,29 - 7,26 (1H, m), 7,25 - 7,18 (1H, m), 7,06 - 6,96 (2H, m), 4,53 - 4,45 (2H, m), 2,67 (3H, s), 0,53 - 0,48 (2H, m), 0,35 - 0,23 (2H, m).

Ví dụ 52, bước 3: (3R)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-(3,4-diflophenyl)-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Điều chế hợp chất (R)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(3,4-diflophenyl)-3-((1-(hydroxy($^2H_2$)metyl)xyclopropyl) ($^2H_2$)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)isoindolin-1-on (0,078g, 15%) từ hợp chất 6-axetyl-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(3,4-diflophenyl)-3-((1-(hydroxy($^2H_2$) metyl)xyclopropyl) ($^2H_2$) metoxy)isoindolin-1-on (0,50g, 0,97mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4.** Tinh chế bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất đồng phân đối ảnh rửa giải nhanh. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,36 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 7,75 (1H, dd), 7,54 (1H, dd), 7,36 (1H, dd), 7,22 - 7,16 (1H, m), 7,13 (1H, dd), 7,02 - 6,97 (2H, m), 4,52 - 4,43 (2H, m), 2,63 (1H, s), 1,80 (1H, s), 1,62 (6H, d), 0,53 - 0,46 (2H, m), 0,34 - 0,25 (2H, m). MS: [M - OC^2H_2(cPr)C^2H_2OH]+ = 427.

Hợp chất sau đây được điều chế theo cách tương tự:

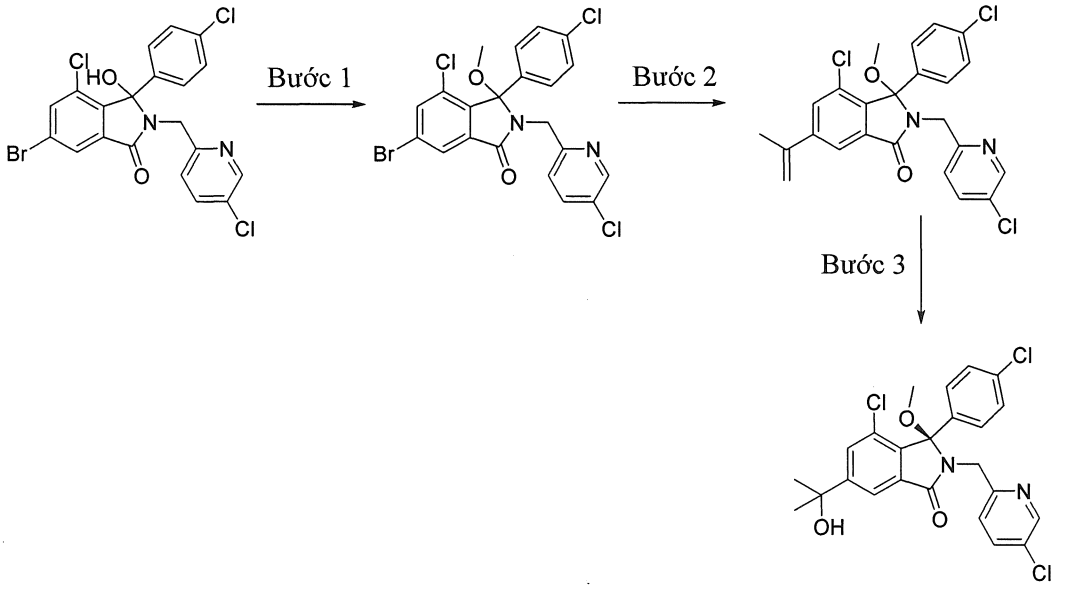
Ví dụ 53: (3R)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl] xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-hydroxy-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ điều chế 10H**) theo cách tương tự với cách đã

được mô tả trong **Ví dụ 52, bước 1-3.** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,31 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,33 - 7,28 (3H, m), 7,14 (1H, d), 7,03 (2H, d), 4,57 (1H, d), 4,44 (1H, d), 1,80 (1H, br s), 1,60 (6H, s), 1,20 (1h, d), 0,51 - 0,47 (2H, m), 0,33 - 0,27 (2H, m).

Ví dụ 54: (3R)-4-clo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Ví dụ 54, bước 1: 6-bromo-4-clo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-4-clo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ điều chế 10I**) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 2, bước 1**.

MS: $[M\text{-}OCH_3]^+$ 481.

Ví dụ 54, bước 2: 4-clo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-metoxy-6-(prop-1-en-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-4-clo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 4, bước 2**.

$[M\text{-}OCH_3]^+$ 443.

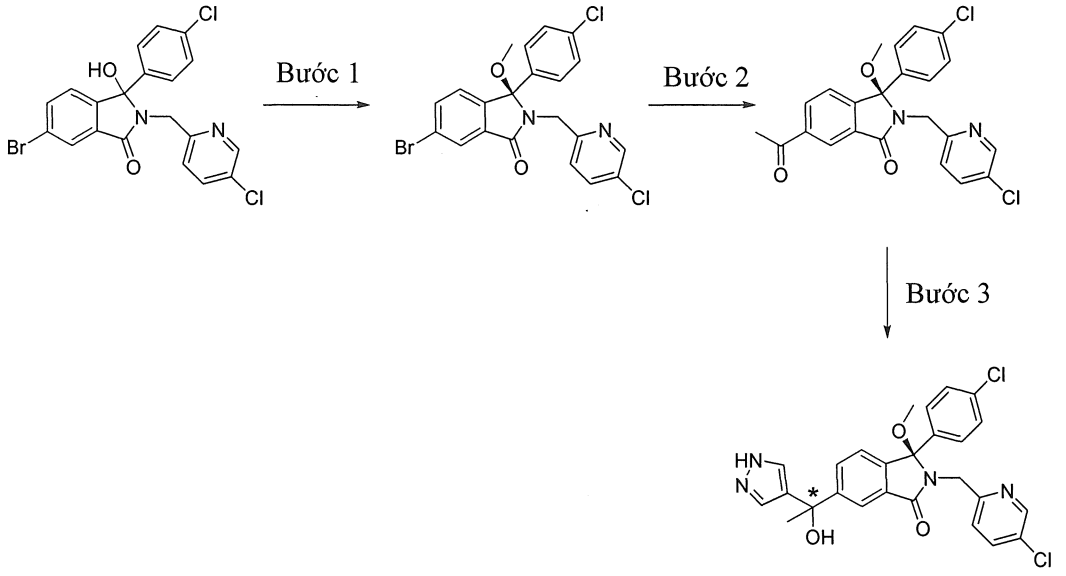
Ví dụ 54, bước 3: (3R)-4-clo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 4-clo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-metoxy-6-(prop-1-en-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 4, bước 3**.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,34 (1H, d, N=HC), 7,93 (1H, d, ArH), 7,68 (1H, d, ArH), 7,48 (1H, dd, ArH), 7,21-7,16 (5H, m, 5 x ArH), 4,59 (1H, d, NC-H'), 4,40 (1H, d, NC-H), 2,90 (3H, s, CH_3) và 1,62 (6H, s, 2 x CH_3). MS: $[M-OCH_3]^+$ 459.

Ví dụ 55 và Ví dụ 56: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Ví dụ 55 và Ví dụ 56, bước 1: (3R)-6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-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 **ví dụ 2, bước 1**. Chất đồng phân đối ảnh R được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,34 (1H, d), 8,06 (1H, d), 7,65 (1H, dd), 7,49 (1H, dd), 7,26-7,16 (5H, m), 7,03 (1H, d), 4,58 (1H, d), 4,45 (1H, d), 2,83 (3H, s).

Ví dụ 55 và Ví dụ 56, bước 2: (3R)-6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

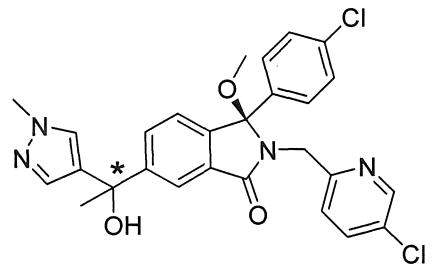
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3R)-6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on theo cách tương tự

với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 50, bước 2**. 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 chất rắn màu trắng ngà (149,7mg, 32%). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,46 (1H, d), 8,35 (1H, d), 8,16 (1H, dd), 7,50 (1H, dd), 7,26-7,23 (2H, m), 7,21-7,17 (4H, m), 4,63 (1H, d), 4,47 (1H, d), 2,82 (3H, s), 2,67 (3H, s).

Ví dụ 55 và Ví dụ 56, bước 3: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Ở nhiệt độ -78°C, cho thêm n-BuLi (2,35 M trong hexan, 0,43ml, 1,017mmol) vào dung dịch chứa 4-bromopyrazol (74,8mg, 0,509mmol) trong THF (2,0ml) và dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 45 phút, sau đó khuấy ở RT trong 1,5 giờ. Dung dịch này được làm lạnh trở lại đến -78°C và dung dịch đã làm lạnh chứa (3R)-6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (149,7mg, 0,339mmol) trong THF (1,4ml) được cho thêm nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ, sau đó được tôi bằng cách cho thêm cẩn thận dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (10ml). Hỗn hợp được chiết vào EtOAc (2 × 50ml), rửa bằng nước muối và làm khô bằng $MgSO_4$. Tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng các điều kiện pha ngược (C18) bằng cách sử dụng 50-100% MeCN (HCOOH 0,1%) trong nước (HCOOH 0,1%) làm dung môi rửa giải để thu được hỗn hợp chất đồng phân không đối quang dưới dạng chất rắn màu trắng (45,5mg). Phản ứng được lặp lại từ (3R)-6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (86mg, 0,195mmol) và các sản phẩm kết hợp được tinh chế bằng phương pháp HPLC nửa điều chế và HPLC không đối xứng thu được hợp chất của **Ví dụ 55** (*chất đồng phân 1) dưới dạng chất rắn màu trắng (18,7mg). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,33 (1H, d), 7,98 (1H, s), 7,72-7,70 (1H, m), 7,57 (2H, s br), 7,47 (1H, dd), 7,22-7,15 (5H, m), 7,11 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,45 (1H, d), 2,81 (3H, s), 1,96 (3H, s). MS:$[M-H]^-$=507,2 và hợp chất của **Ví dụ 56** *(chất đồng phân 2) dưới dạng chất rắn màu trắng (19,7mg). MS:$[M-H]^-$=507,2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,33 (1H, d), 7,99 (1H, s), 7,70 (1H, d), 7,63 (2H, s br), 7,48 (1H, dd), 7,23-7,15 (5H, m), 7,12 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,48 (1H, d), 2,82 (3H, s), 1,97 (3H, s).

Ví dụ 57 và Ví dụ 58: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)

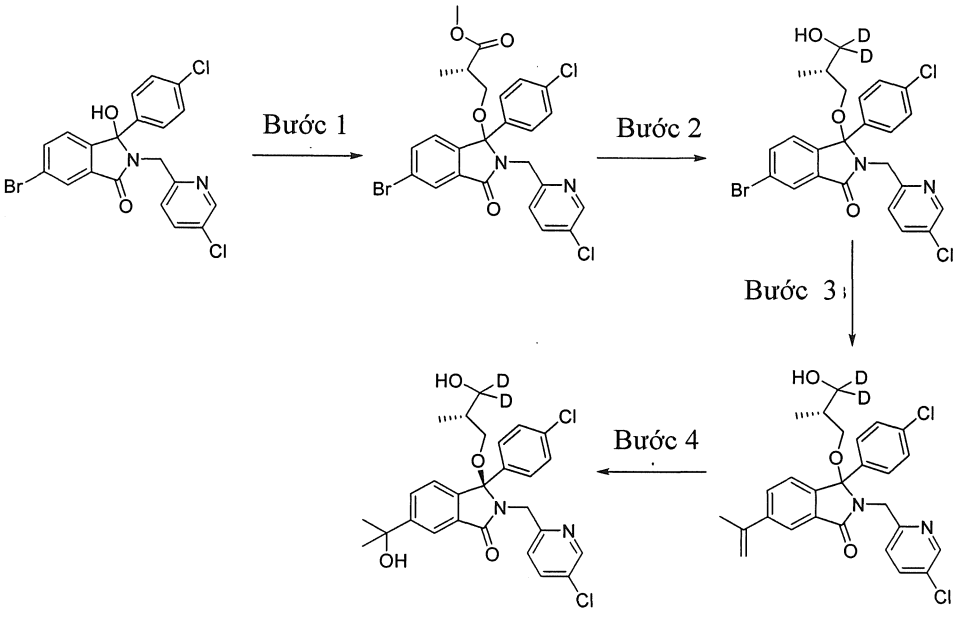


Chuyển hóa (3R)-6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 55 và Ví dụ 56, bước 2**) thành hợp chất nêu ở đề mục này theo cách tương tự với cách được mô tả trong **Ví dụ 55 và Ví dụ 56, bước 3**, bằng cách sử dụng 4-bromo-1-metyl-pyrazol thay cho 4-bromopyrazol. Hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng.

Ví dụ 57: *(rửa giải nhanh) 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 1,92 (3H, s), 2,82 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,50 (1H, d), 4,63 (1H, d), 7,11-7,12 (1H, m), 7,15-7,17 (2H, m), 7,20-7,22 (2H, m), 7,25-7,27 (2H, m), 7,39 (1H, s), 7,51 (1H, dd), 7,72 (1H, dd), 7,98 (1H, d), 8,34 (1H, d). m/z 523,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 58: *(rửa giải chậm) 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 1,92 (3H, s, CH3), 2,82 (3H, s, CH3), 3,88 (3H, s, CH3), 4,50 (1H, d, J = 15,5 Hz, NC*H*H'), 4,63 (1H, d, J = 15,5 Hz, NCH*H'*), 7,10-7,12 (1H, m, ArH), 7,15-7,17 (2H, m, 2 × ArH), 7,20-7,22 (2H, m, 2 × ArH), 7,23-7,28 (2H, m, 2 x ArH), 7,38 (1H, s, ArH), 7,50 (1H, dd, J = 2,5 và 8,4 Hz, ArH), 7,72 (1H, dd, J = 1,7 và 8,0 Hz, ArH), 7,99 (1H, d, J = 1,7 Hz, ArH), 8,34 (1H, d, J = 2,5 Hz, ArH). m/z 523,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 59: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-[(2S)-3-hydroxy-2-metyl(3,3-$^2H_2$)propoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Ví dụ 59, bước 1: metyl (2S)-3-{[5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}-2-metylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-((5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 6, bước 1**) và metyl (S)-(+)3-hydroxy-2-metyl-propionat theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2**. MS: $[M-C_5H_9O_3]^+$ 447.

Ví dụ 59, bước 2: 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-[(2S)-3-hydroxy-2-metyl(3,3-$^2H_2$)propoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Hòa tan metyl (2S)-3-{[5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}-2-metylpropanoat (832mg, 1,48mmol) trong THF khan (15ml) trong môi trường nitơ và $LiBD_4$ (42mg, 1,62mmol) được thêm vào theo một phần ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 18 giờ, làm lạnh đến 0°C và tôi bằng nước (2,5ml). HCl 1M được cho thêm nhỏ giọt cho đến khi hiện tượng sủi bọt ngừng lại, hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. FCC [xăng-etyl axetat (100:0)→(40:60)] phần cặn thô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (359mg, 45%) dưới dạng bọt màu trắng. MS: $[M-C_4H_7D_2O_2]^+$ 447.

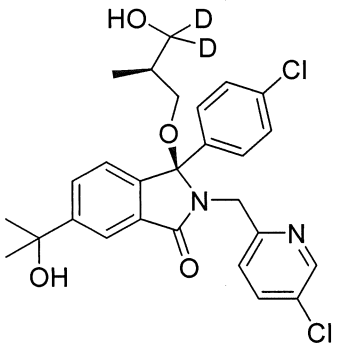
Ví dụ 59, bước 3: 3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-[(2S)-3-hydroxy-2-metyl(3,3-$^2H_2$)propoxy]-6-(prop-1-en-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-[(2S)-3-hydroxy-2-metyl(3,3-$^2H_2$)propoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong Ví **dụ 4, bước 2**. MS: [M- $C_4H_7D_2O_2$]$^+$ 409.

Ví dụ 59, bước 4: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-[(2S)-3-hydroxy-2-metyl(3,3-$^2H_2$)propoxy]-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 3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-[(2S)-3-hydroxy-2-metyl(3,3-$^2H_2$)propoxy]-6-(prop-1-en-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 4, bước 3**. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) 8,37 (1H, d, N=CH), 7,93 (1H, d, ArH), 7,76-7,71 (2H, m, 2 x ArH), 7,31-7,27 (2H, m, 2 x ArH), 7,26-7,20 (3H, m, 3 x ArH), 7,15 (1H, d, ArH), 5,25 (1H, s, $(CH_3)_2OH$), 4,53 (1H, d, NC-H'), 4,41-4,35 (2H, m, NC-H, OH), 2,73-2,72 (2H, m, CH_2), 1,50-1,44 (7H, m, $C(CH_3)_2$, CH_3CH) và 0,71-0,67 (3H, m, CH_3). MS: [M-$C_4H_7D_2O_2$]$^+$ 425.

Ví dụ 60: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-[(2R)-3-hydroxy-2-metyl(3,3-$^2H_2$)propoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



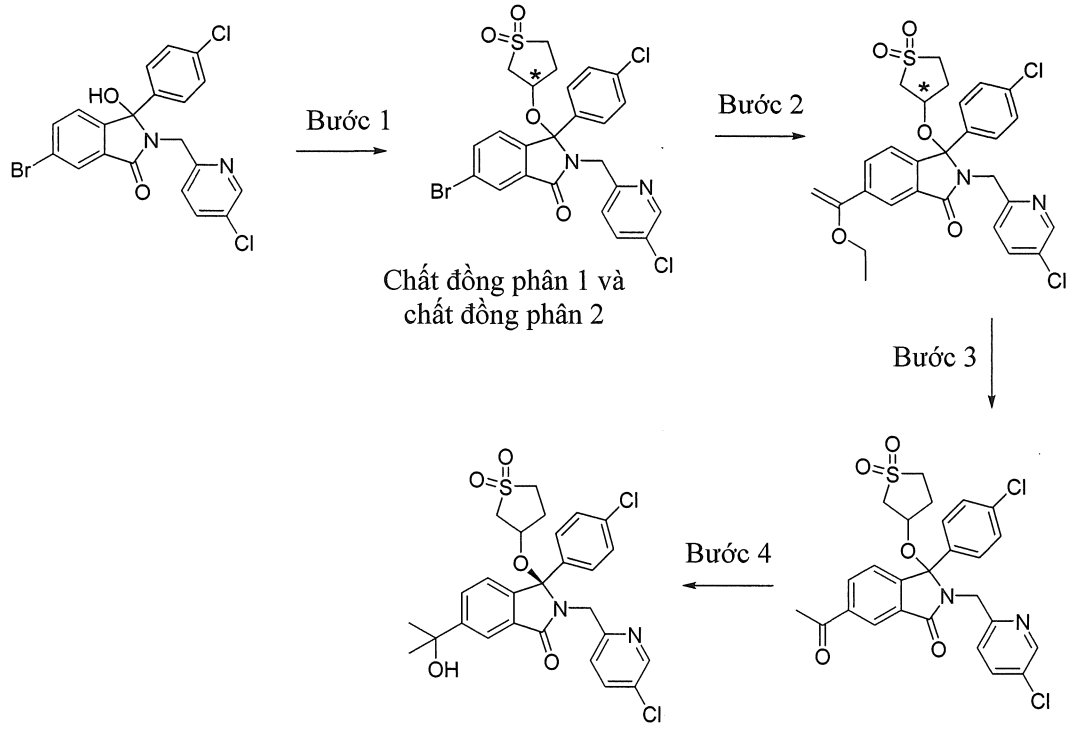
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-((5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 6, bước 1**) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 59, bước 1-4** bằng cách sử dụng hợp chất (R)-(-)3-hydroxy-2-metyl-propionat thay cho (S)-(+)3-hydroxy-2-metyl-propionat trong bước 1.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,37 (1H, d, N=CH), 7,99 (1H, d, ArH) 7,74 (1H, dd, ArH), 7,63 (1H, dd, ArH), 7,39 (1H, d, ArH), 7,22-7,11 (5H, m, 5 x ArH), 4,63-

4,52 (2H, m, NC-H, NC-H'), 3,15-3,09 (1H, m, CH_2), 2,84-2,79 (1H, m, CH_2), 1,93-1,87 (1H, m, CH_3CH), 1,64-1,60 (6H, m, 2 x $C(CH_3)_2$) và 0,86-0,82 (3H, m, CH_3). MS: $[M-C_4H_7D_2O_2]^+$ 425.

Ví dụ 61: 3-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}-1λ⁶-thiolan-1,1-dion

Chất đồng phân 1



Ví dụ 61, bước 1: 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-((1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)oxy)isoindolin-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 6, bước 1**) (1,00g, 2,15mmol) và 3-hydroxytetrahydrothiophen 1,1-dioxit (587mg, 4,31mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2**.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,38 (0,5H, d), 8,36 (0,5H, d), 8,05 - 8,03 (1H, m), 7,86 (0,5H, dd), 7,84 (0,5H, dd), 7,77 - 7,72 (1H, m), 7,42 (0,5H, d), 7,36 (0,5H, d), 7,29 - 7,21 (5H, m), 4,59 - 4,39 (2H, m), 4,32 - 4,25 (1H, m), 3,30 - 3,21 (1H, m), 3,14 - 2,91 (2,5H, m), 2,71 (0,5H, dd), 2,11 – 1,86 (2H, m) dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang.

Ví dụ 61, bước 2: 3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-((1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)oxy)-6-(1-etoxyvinyl)isoindolin-1-on

Cho thêm $Pd(PPh_3)_4$ (100mg, 0,09mmol) vào dung dịch đã loại khí chứa 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-((1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)oxy)isoindolin-1-on (504mg, 0,87mmol), tributyl(1-etoxyvinyl)tin (0,29ml, 0,87mmol) và LiCl (110mg, 2,60mmol) trong toluen (4ml) và 1,4-dioxan (4ml) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong 3 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (30ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 30ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được lọc qua hỗn hợp nấu chảy thủy tinh kỵ nước, cô trong chân không và tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 0 - 100% EtOAc trong iso-hexan làm dung môi rửa giải. Hai chất đồng phân không đối quang được tách ra để thu được 122 và 180mg, 61%, mỗi chất này ở dưới dạng dầu màu vàng. *Sản phẩm rửa giải nhanh hơn (chất đồng phân 1): ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,34 (1H, d), 8,20 (1H, s), 7,84 (1H, dd), 7,52 (1H, dd), 7,23 - 7,15 (6H, m), 4,78 (1H, d), 4,49 - 4,32 (3H, m), 3,96 (2H, q), 3,31 - 3,22 (1H, m), 2,94 (2H, m), 2,05 - 2,04 (2H, m), 1,44 (3H, dd), 1,38 - 1,16 (2H, m). *Sản phẩm rửa giải chậm hơn (chất đồng phân 2): ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,33 (1H, d), 8,20 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 7,55 (1H, dd), 7,29 (1H, d), 7,25 - 7,22 - 7,14 (5H, m), 4,78 (1H, d), 4,56 (1H, d), 4,44 (1H, d), 4,36 - 4,27 (2H, m), 3,96 (2H, q), 3,31 - 3,22 (1H, m), 2,96 - 2,82 (2H, m), 2,57 (1H, dd), 1,44 (3H, dd), 1,41 - 1,20 (2H, m).

Ví dụ 61, bước 3: 6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-((1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)oxy)isoindolin-1-on

Hòa tan sản phẩm rửa giải nhanh hơn (chất đồng phân 1) (122mg, 0,21mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) và HCl 1M (5ml) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (20ml) và chiết bằng CH_2Cl_2 (20ml). Các chất chiết hữu cơ được lọc qua hỗn hợp nấu chảy thủy tinh kỵ nước và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (116mg, 100%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,47 - 8,47 (1H, m), 8,36 (1H, d), 8,19 (1H, dd), 7,55 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,25 - 7,16 (5H, m), 4,51 - 4,38 (3H, m), 3,33 - 3,24 (1H, m), 2,99 - 2,93 (2H, m), 2,69 (3H, s), 2,05 - 1,84

(2H, m), 1,45 - 1,08 (1H, m).

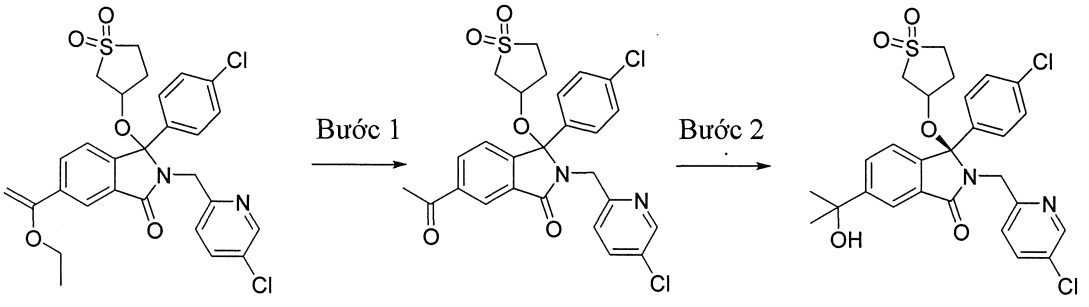
Ví dụ 61, bước 4: 3-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}-1λ^6-thiolan-1,1-dion

Chuyển hóa hợp chất 6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-((1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)oxy)isoindolin-1-on thành hợp chất nêu ở đề mục này theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 1, bước 4**. Tinh chế bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu.

1H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,35 (1H, d), 8,03 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 7,53 (1H, dd), 7,22 - 7,17 (6H, m), 4,47 (1H, d), 4,41 (1H, d), 4,36 - 4,31 (2H, m), 3,32 - 3,20 (1H, m), 2,99 - 2,91 (2H, m), 2,08 - 1,89 (2H, m), 1,80 (1H, s), 1,65 (3H, s), 1,64 (3H, s). MS: $[M + H]^+ = 561$.

Ví dụ 62: 3-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}-1λ^6-thiolan-1,1-dion

Chất đồng phân 2



Ví dụ 62, bước 1: 6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-((1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)oxy)isoindolin-1-on

Hòa tan sản phẩm rửa giải chậm hơn (chất đồng phân 2) (hợp chất theo **Ví dụ 61, bước 2**), 3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-((1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)oxy)-6-(1-etoxyvinyl)isoindolin-1-on, 180mg, 0,31mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) và HCl 1M (5ml) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (20ml) và chiết bằng CH_2Cl_2 (20ml). Các chất chiết hữu cơ được lọc qua

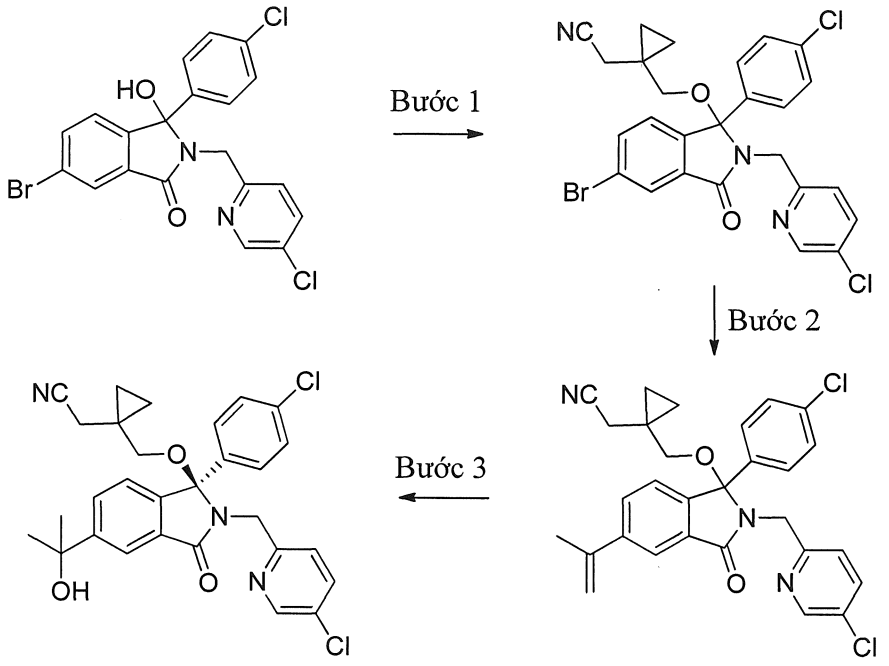
hỗn hợp nấu chảy thủy tinh kỵ nước và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (171mg, 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,47 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,18 (1H, dd), 7,60 - 7,56 (1H, m), 7,31 (2H, dd), 7,22 (4H, m), 4,59 (1H, d), 4,45 - 4,34 (2H, m), 3,33 - 3,24 (1H, m), 2,98 - 2,80 (2H, m), 2,69 (3H, s), 2,55 (1H, dd), 2,09 - 2,02 (1H, m), 1,45 - 1,24 (1H, m).

Ví dụ 62, bước 2: 3-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}-1λ^6-thiolan-1,1-dion

Chuyển hóa hợp chất 6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-((1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)oxy)isoindolin-1-on thành hợp chất nêu ở đề mục này theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 1, bước 4.** Tinh chế bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (33mg).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,33 (1H, d), 8,04 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 7,55 (1H, dd), 7,29 (1H, d), 7,24-7,16 (5H, m), 4,57 (1H, d), 4,44 (1H, d), 4,32-4,26 (1H, m), 3,31-3,23 (1H, m), 2,96-2,83 (2H, m), 2,56 (1H, dd), 2,07-2,00 (2H, m), 1,80 (1H, s), 1,64 (3H, s), 1,63 (3H, s).

Ví dụ 63: 2-[1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropyl]axetonitril



Ví dụ 63, bước 1: 2-(1-(((5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropyl)axetonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (0,693g) được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 6, bước 1**) (1,00g, 2,15mmol) và 2-(1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)axetonitril (0,436ml, 4,30mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,32 (1H, d), 8,04 (1H, d), 7,69 (1H, dd), 7,50 (1H, dd), 7,25 - 7,19 (5H, m), 7,09 (1H, d), 4,47 (2H, s), 2,99 - 2,90 (2H, m), 2,65 (1H, d), 2,31 (1H, d), 0,60 - 0,57 (2H, m), 0,41 - 0,33 (2H, m).

Ví dụ 63, bước 2: 2-(1-(((1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-oxo-5-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropyl)axetonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-(1-(((5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropyl)axetonitril theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 4, bước 2**.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,32 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,67 (1H, dd), 7,49 (1H, dd), 7,26 - 7,14 (6H, m), 5,48 (1H, s), 5,21 (1H, s), 4,51 (2H, s), 2,97 - 2,90 (2H, m), 2,66 (1H, d), 2,33 (1H, d), 2,19 (3H, s), 0,58 (2H, s), 0,40 - 0,32 (2H, m).

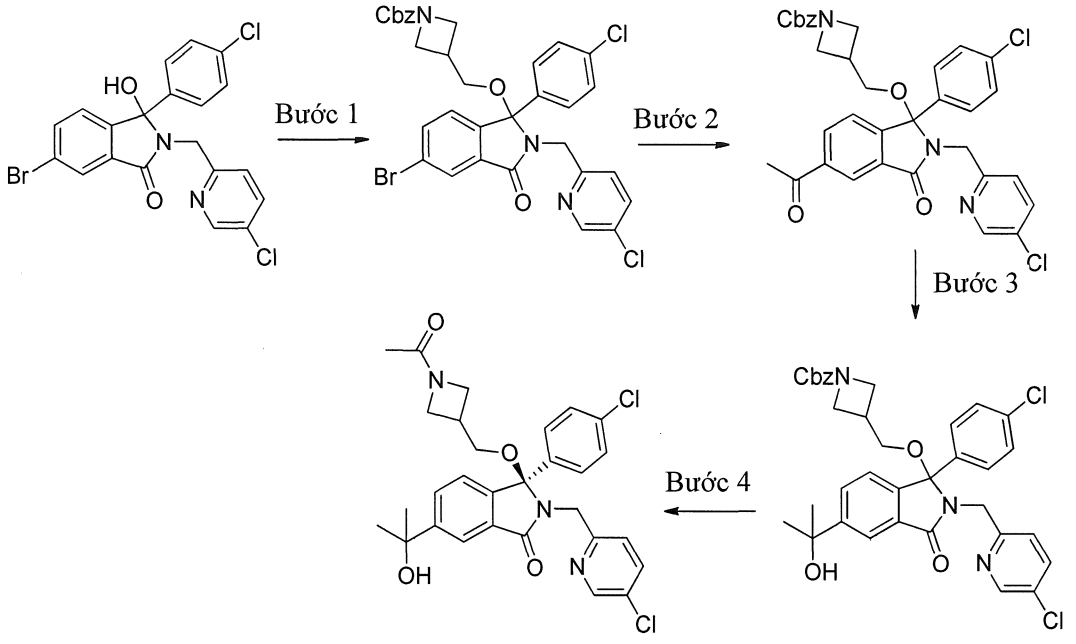
Ví dụ 63, bước 3: 2-[1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-

yl]oxy}metyl)xyclopropyl]axetonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-(1-(((1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-oxo-5-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-1-yl)oxy)metyl) xyclopropyl)axetonitril theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 4, bước 3**. Tinh chế bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này .

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,32 (1H, d), 8,01 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 7,49 (1H, dd), 7,25-7,22 (3H, m), 7,20-7,16 (3H, m), 4,51 (2H, s), 2,96-2,88 (2H, m), 2,65 (1H, d), 2,32 (1H, d), 1,78 (1H, s), 1,63 (6H, d), 0,58 (2H, s), 0,37 (2H, dd). MS: [M + H]+ = 536

Ví dụ 64: (3R)-3-[(1-axetylazetidin-3-yl)metoxy]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Ví dụ 64, bước 1: benzyl 3-(((5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)azetidin-1-carboxylat

Hợp chất benzyl 3-(((5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)azetidin-1-carboxylat (1,46g, 75%) được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 6, bước 1**) (1,38g, 3,02mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả **trong Ví dụ 1, bước 2**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,31 (1H, d), 8,06 (1H, d), 7,67 (1H, dd), 7,49 (1H, dd), 7,37 - 7,33 (5H, m), 7,21 (1H, d), 7,19 - 7,14 (4H, m),

7,01 (1H, d), 5,09 (2H, s), 4,55 (1H, d), 4,39 (1H, d), 4,03 - 3,97 (2H, m), 3,68 - 3,61 (2H, m), 3,24 (1H, dd), 2,96 (1H, dd), 2,60 - 2,51 (1H, m).

Ví dụ 64, bước 2: benzyl 3-(((5-axetyl-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)azetidin-1-carboxylat

Hợp chất benzyl 3-(((5-axetyl-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)azetidin-1-carboxylat (690mg, 49%) được điều chế từ hợp chất benzyl 3-(((5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)azetidin-1-carboxylat (1,46g, 2,25mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,47 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,20 - 8,15 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 5H), 7,25 (dd, 2H), 7,19 (s, 4H), 5,08 (s, 2H), 4,62 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,04 - 3,97 (m, 2H), 3,70 - 3,60 (m, 2H), 3,29 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,67 (s, 4H).

Ví dụ 64, bước 3: benzyl 3-(((1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)azetidin-1-carboxylat

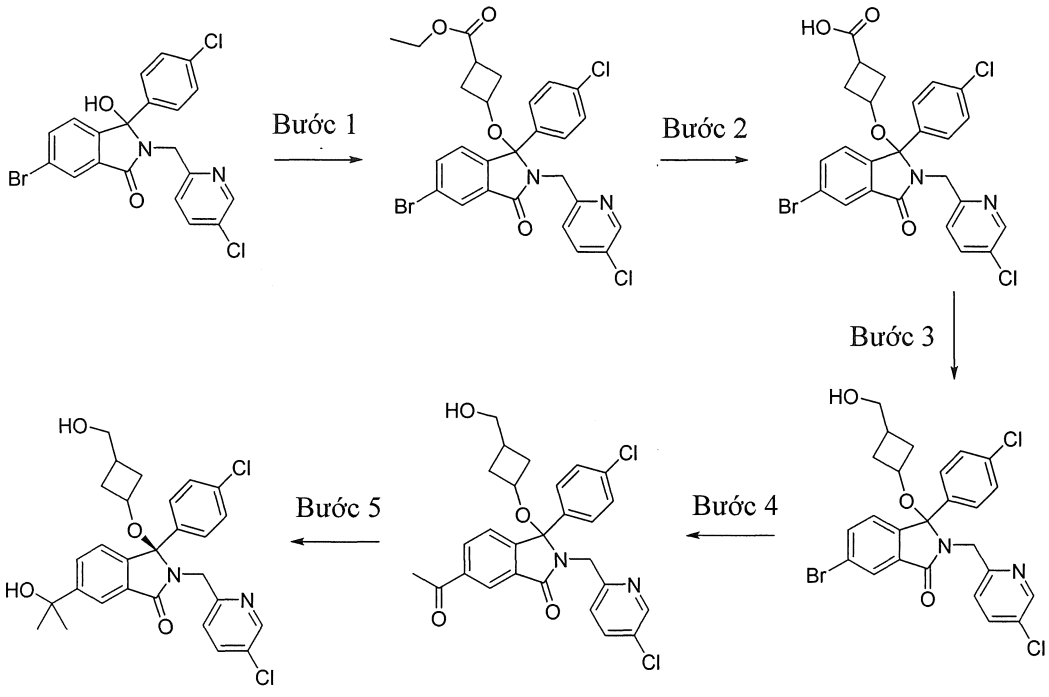
Hợp chất benzyl 3-(((1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)azetidin-1-carboxylat (475mg, 67%) được điều chế từ hợp chất benzyl 3-(((5-axetyl-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)azetidin-1-carboxylat (690mg, 1,09mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,31 (1H, d), 8,03 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,36 - 7,33 (5H, m), 7,24 (1H, d), 7,17 - 7,15 (4H, m), 7,10 (1H, d), 5,08 (2H, s), 4,58 (1H, d), 4,42 (1H, d), 4,03 - 3,95 (2H, m), 3,69 - 3,62 (2H, m), 3,19 (1H, dd), 2,99 - 2,93 (1H, m), 2,59 - 2,50 (1H, m), 2,07 (1H, s), 1,64 - 1,62 (6H, m).

Ví dụ 64, bước 4: (3R)-3-[(1-axetylazetidin-3-yl)metoxy]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Cho thêm benzyl 3-(((1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)azetidin-1-carboxylat (265mg, 0,41mmol), dung dịch KOH 8M (3ml) và MeOH (4ml) vào bình đáy tròn. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh và nước (20ml) được thêm vào. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (2 x 20ml), làm khô

bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Dầu thô được tinh chế bằng Biotage, 0-10% MeOH/DCM, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng raxemat (129mg, 57%). Tinh chế bằng phương pháp SFC điều chế không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,32 (1H, dd), 8,03 (1H, dd), 7,76 (1H, dd), 7,53-7,48 (1H, m), 7,30-7,24 (1H, m), 7,22-7,15 (4H, m), 7,11 (1H, dd), 4,60 (1H, dd), 4,43 (1H, dd), 4,12-3,94 (2H, m), 3,78 (0,5H, dd) 3,69-3,60 (1,5H, m), 3,27-3,17 (1H, m), 3,01-2,94 (1H, m), 2,63-2,52 (1H, m), 1,89-1,81 (4H, m), 1,65-1,64 (6H, m).

Ví dụ 65: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-[3-(hydroxymetyl) xyclobutoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Ví dụ 65, bước 1: etyl 3-((5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)xyclobutancarboxylat

Cho thêm etyl 3-hydroxyxyclobutancarboxylat (2,0g, 13,87mmol) và $InBr_3$ (3,69g, 10,40mmol) vào dung dịch chứa 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 6, bước 1**) (3,22g, 6,94mmol) trong toluen (70ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2,5 giờ trong môi trường nitơ ở nhiệt độ 90°C. Hỗn hợp này được làm nguội, pha loãng bằng CH_2Cl_2 (200ml), rửa bằng nước (150ml) và nước muối (150ml). Pha hữu cơ được lọc qua hỗn hợp nấu chảy thủy tinh kỵ nước, cô trong chân không và được tinh chế bằng

Biotage bằng cách sử dụng 0 - 100% EtOAc trong iso-hexan làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu nhớt màu vàng (3,16g, 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,33 (1H, d), 8,05 (1H, d), 7,61 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,24 - 7,15 (5H, m), 7,03 (1H, d), 4,58 (1H, d), 4,40 (1H, d), 4,09 (2H, q), 3,62 - 3,54 (1H, m), 2,34 - 2,17 (2H, m), 2,09 - 2,01 (1H, m), 1,96 - 1,87 (1H, m), 1,66 - 1,59 (1H, m), 1,22 (3H, dd).

Ví dụ 65, bước 2: axit 3-((5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)xyclobutancarboxylic

Cho thêm lithi hydroxit (577mg) và methanol (10ml) vào hỗn hợp khuấy chứa etyl 3-((5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-oxoisoindolin-1-yl) oxy)xyclobutancarboxylat (1,62g, 2,74mmol) trong hỗn hợp của THF (106ml) và H_2O (35ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ, sau đó được trung hòa bằng cách cho thêm dung dịch axit clohydric 2M và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng H_2O (30ml) và được axit hóa đến độ pH bằng 1-2 bằng cách cho thêm dung dịch axit clohydric 2M. Phần nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 50ml), các chất chiết hữu cơ kết hợp lọc qua hỗn hợp nấu chảy thủy tinh kỵ nước và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,53g, 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,32 (1H, d), 8,06 (1H, d), 7,63 (1H, dd), 7,49 (1H, dd), 7,19 - 7,16 (5H, m), 7,04 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,47 (1H, d), 3,75 (2H, dd), 3,64 - 3,55 (1H, m), 2,42 - 2,24 (2H, m), 2,18 - 1,97 (2H, m).

Ví dụ 65, bước 3: 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(3-(hydroxymetyl)xyclobutoxy)isoindolin-1-on

Cho thêm 1,1′-cacbonyldiimidazol (883mg, 5,44mmol) vào dung dịch khuấy chứa axit 3-((5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)xyclobutancarboxylic (1,53g, 2,72mmol) trong THF (14ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, sau đó được cho thêm vào từng phần vào dung dịch khuấy đã được làm lạnh từ trước ở 0°C chứa natri bo hydrua (515mg, 13,61mmol) trong H_2O (16,6ml). Sau khi cho thêm xong, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong

phòng và khuấy trong 2 giờ, làm lạnh lại đến 0°C và tôi bằng cách cho thêm dung dịch axit clohydric 2M cho đến khi đạt được độ pH = 1. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 x 20ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (863mg, 58%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,30 (1H, d), 8,05 (1H, d), 7,61 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,21 - 7,13 (6H, m), 7,03 (1H, d), 4,62 - 4,46 (2H, m), 3,65 - 3,46 (3H, m), 2,00 - 1,48 (5H, m).

Ví dụ 65, bước 4: 6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(3-(hydroxymetyl)xyclobutoxy)isoindolin-1-on

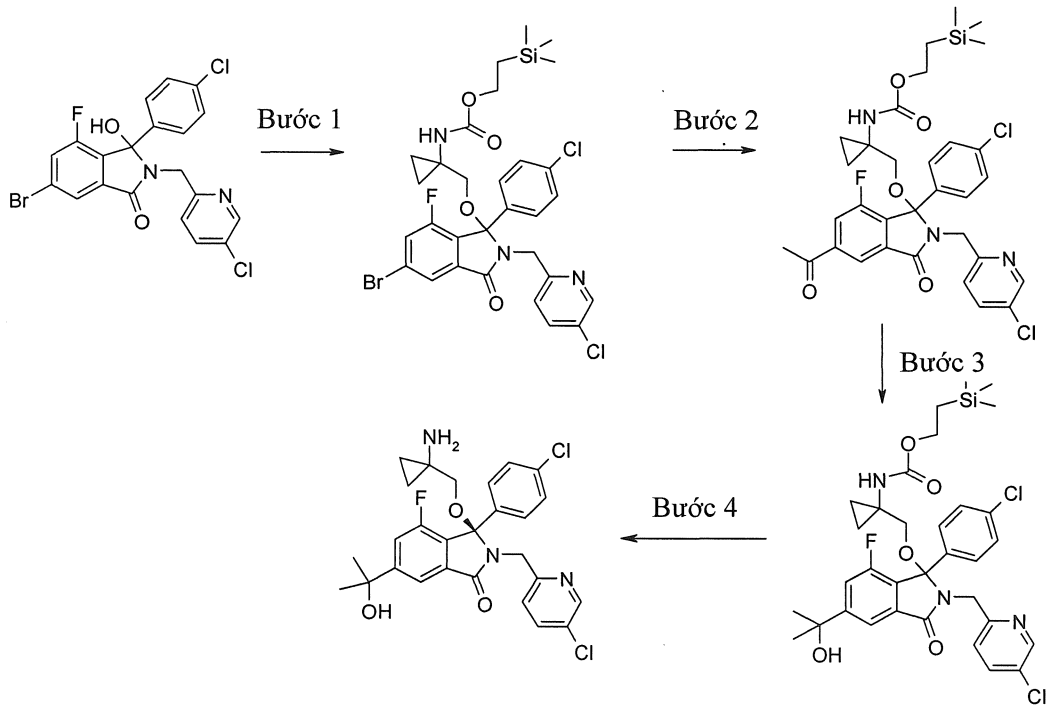
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(3-(hydroxymetyl)xyclobutoxy)isoindolin-1-on theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3**.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,46 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 7,51 - 7,46 (1H, m), 7,27 (1H, d), 7,23 - 7,14 (6H, m), 4,63 - 4,48 (2H, m), 3,60 - 3,43 (3H, m), 2,68 (3H, s), 1,81 - 1,55 (4H, m), 1,47 - 1,14 (1H, m).

Ví dụ 65, bước 5: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-[3-(hydroxymetyl)xyclobutoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Chuyển hóa hợp chất 6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(3-(hydroxymetyl)xyclobutoxy)isoindolin-1-on (351mg, 0,69mmol) thành hợp chất nêu ở đề mục này theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4** để thu được hỗn hợp raxemic (194mg, 53%). Tinh chế bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (66mg). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,31 (1H, d), 8,01 (1H, d), 7,69 (1H, dd), 7,46 (1H, dd), 7,22 - 7,18 (3H, m), 7,16 - 7,10 (3H, m), 4,58 (1H, d), 4,50 (1H, d), 3,56-3,47 (3H, m), 1,79 (1H, s), 1,78 - 1,67 (3H, m), 1,63 (3H, s), 1,63 (3H, s), 1,61 - 1,57 (1H, m), 1,49 - 1,41 (1H, m), 1,22 (1H, t).

Ví dụ 66: (3R)-3-[(1-aminoxyclopropyl)metoxy]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Ví dụ 66, bước 1: 2-(trimetylsilyl)etyl N-[1-({[5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropyl]carbamat

Cho hợp chất 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-4-flo-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 1, bước 1**) (0,964g, 2mmol) phản ứng với este 2-trimetylsilanyl-etyl của axit (1-hydroxymetyl-xyclopropyl)-carbamic (hợp chất theo **ví dụ điều chế 11)** (0,924g, 4,0mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 3, bước 2** để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,89g, 64%). MS: $[M+H]^+$=696

Ví dụ 66, bước 2: 2-(trimetylsilyl)etyl N-[1-({[5-axetyl-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropyl]carbamat

Chuyển hóa hợp chất 2-(trimetylsilyl)etyl N-[1-({[5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropyl]carbamat thành hợp chất nêu ở đề mục này theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3**. $[M+H]^+$=696.

Ví dụ 66, bước 3: 2-(trimetylsilyl)etyl N-[1-({[1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-

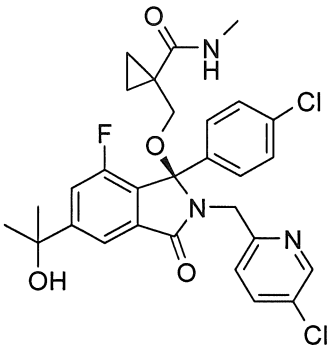
yl]oxy}metyl)xyclopropyl]carbamat

Cho thêm dung dịch THF chứa $LaCl_3 \cdot 2LiCl$ (1,1ml, 0,5M trong THF) vào dung dịch chứa 2-(trimetylsilyl)etyl N-[1-({[5-axetyl-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropyl]carbamat (0,36g, 0,54mmol) trong THF và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh bằng nước đá và dung dịch MeMgCl (0,9ml, 3M, 2,7mmol) được thêm vào, bể nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. NH_4Cl bão hòa được thêm vào, sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô, dung môi được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế trên Biotage, rửa giải bằng EtOAc trong xăng (0-100%) để thu được sản phẩm (0,23g, 64%). $[M+H]^+$=674.

Ví dụ 66, bước 4: (3R)-3-[(1-aminoxyclopropyl)metoxy]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Cho thêm TBAF (dung dịch 1M trong THF, 1,0ml, 1,0mmol) vào dung dịch chứa 2-(trimetylsilyl)etyl N-[1-({[1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropyl]carbamat (0,23g, 0,34mmol) trong THF (5ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm, sau đó được gia nhiệt ở 50^0C trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi, sản phẩm thô được tinh chế trên Biotage, rửa giải bằng MeOH trong EtOAc (0-10%), sau đó sắc ký không đối xứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (46mg). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,37 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,51 (1H, dd), 7,30 (4H, s), 7,20 (1H, d), 5,38 (1H, s), 4,62-4,32 (2H, m), 3,08 (1H, d), 2,85 (1H, d), 2,00 (2H, s), 1,48 (6H, d), 0,42-0,30 (2H, m), 0,30-0,17 (2H, m). m/z:528

Ví dụ 67: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)-N-metylxyclopropan-1-carboxamit

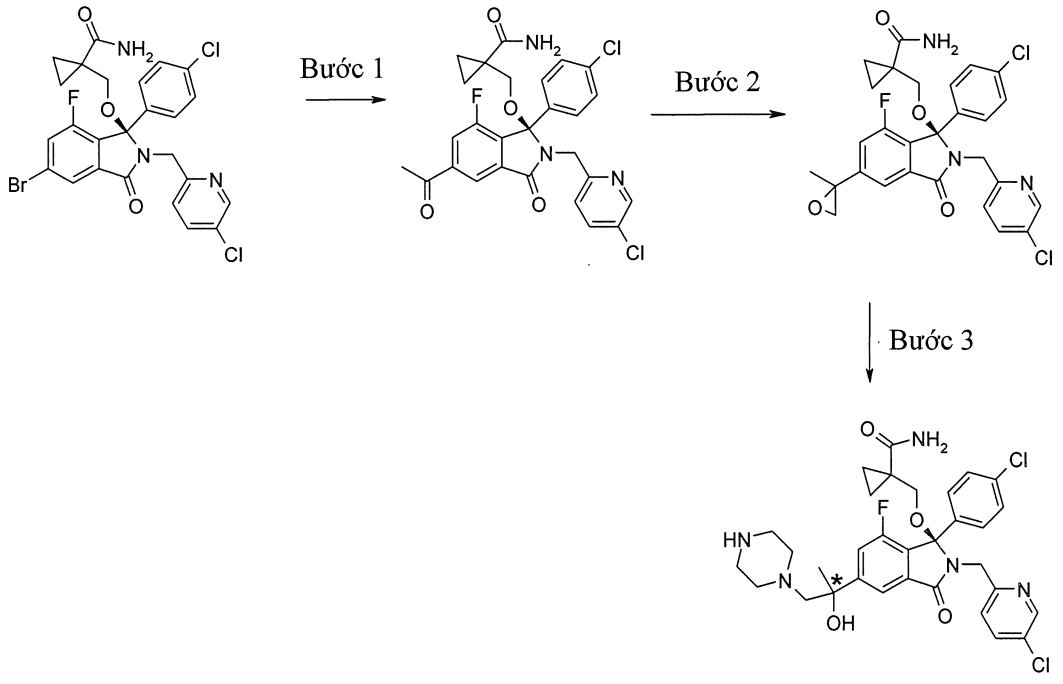


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-4-flo-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 1, bước 1**) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 3, bước 2-4,** bằng cách sử dụng 1-hydroxymetyl-xyclopropanaxit carboxylic metylamit (hợp chất theo **ví dụ điều chế 12)** thay cho 1-hydroxymetyl-xyclopropanol trong **bước 2**.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,35 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,53 (1H, d), 7,30 (3H, d), 7,21 (3H, dd), 5,39 (1H, s), 4,47 (2H, d), 3,50 (1H, d), 3,07 (1H, d), 2,60 (3H, d), 1,48 (6H, s), 1,00-0,85 (2H, m), 0,61-0,46 (2H, m). m/z:572

Ví dụ 68 và Ví dụ 69: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[2-hydroxy-1-(piperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Ví dụ 68 và Ví dụ 69, bước 1: 1-({[(1R)-5-axetyl-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-

2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit

Hợp chất 1-({[(1R)-5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit (hợp chất theo **Ví dụ 4, bước 1**, chất đồng phân đối ảnh R được tách bằng phương pháp HPLC không đối xứng) (1,75g, 3,0mmol) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này (1,23g, 75%) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3**. $[M+H]^+$=542.

Ví dụ 68 và Ví dụ 69, bước 2: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-metyloxiran-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit

Hợp chất 1-({[(1R)-5-axetyl-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit (0,5g, 0,92mmol) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này (0,38g, 75%) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 22, Ví dụ 23, bước 2**. $[M+H]^+$=556

Ví dụ 68 và Ví dụ 69 bước 3: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[2-hydroxy-1-(piperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit

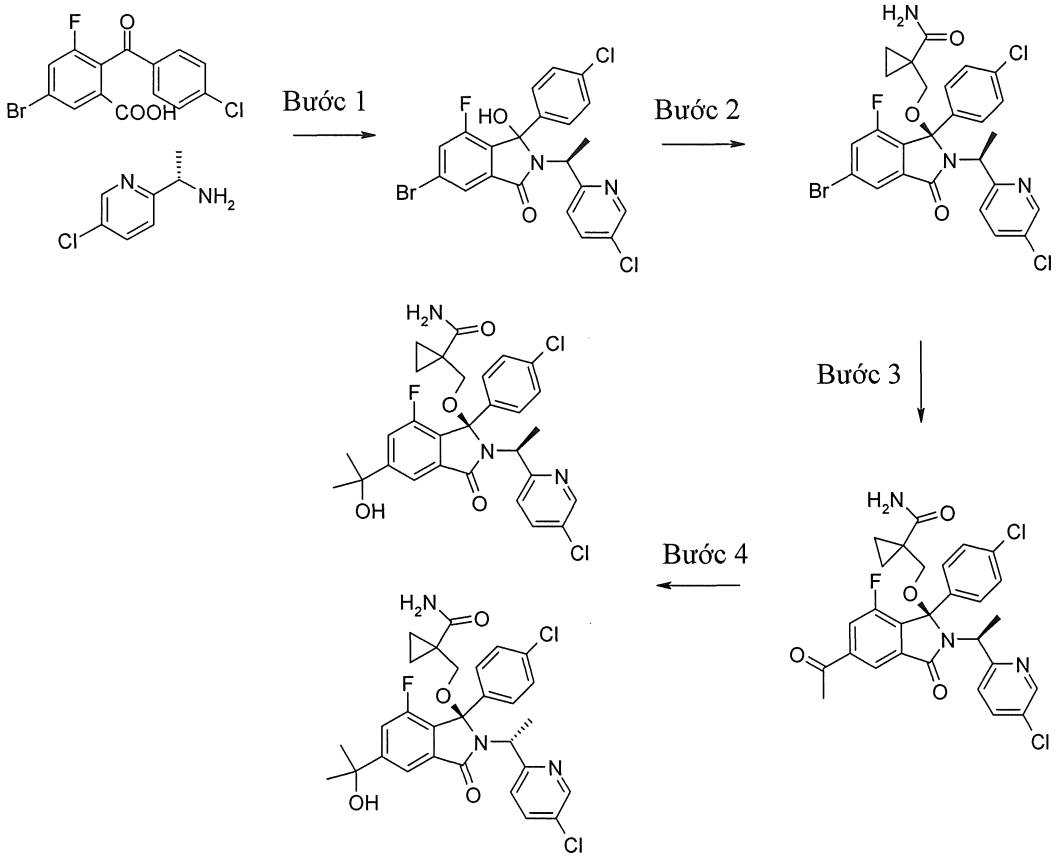
Gia nhiệt dung dịch chứa 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-metyloxiran-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit (0,2g, 0,36mmol) và piperazin (0,31g, 3,6mmol) trong MeOH (5ml) ở nhiệt độ 65°C trong 3 giờ. Dung môi được làm bay hơi, nước được thêm vào và sản phẩm được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô và dung môi được làm bay hơi (0,179g). Hai chất đồng phân không đối quang được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng.

Hợp chất theo **Ví dụ 68** (chất đồng phân 1) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,36 (1H, d), 7,82 (1H, s), 7,74 (1H, dd), 7,51 (1H, d), 7,31 (2H, d), 7,21 (3H, t), 7,05 (1H, s), 6,87 (1H, s), 5,21 (1H, s), 4,59-4,27 (2H, m), 3,55 (1H, d), 2,92 (1H, d), 2,30-2,13 (4H, m), 1,97-1,76 (1H, m), 1,49 (3H, s), 1,03-0,85 (2H, m), 0,54-0,40 (2H, m). $[M+H]^+$=642

Hợp chất theo **Ví dụ 69** (chất đồng phân 2) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,34 (1H, dd), 7,83-7,77 (1H, m), 7,72 (1H, dd), 7,53 (1H, d), 7,34-7,25 (2H, m), 7,20 (3H, d), 7,04 (1H, s), 6,87 (1H, s), 5,23-5,16 (1H, m), 4,56-4,33 (2H, m), 3,53 (1H, d), 2,97-2,90 (1H, m), 2,28-2,14 (4H, m), 1,93-1,76 (1H, m), 1,50 (3H, s), 1,05-0,82 (2H, m), 0,55-0,42 (2H, m). $[M+H]^+$=642

Ví dụ 70: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(1S)-1-(5-clopyridin-2-yl)etyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropan-1-carboxamit và

Ví dụ 71: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)etyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropan-1-carboxamit



Ví dụ 70 và Ví dụ 71, bước 1: 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-((*S*)-5-clo-pyridin-2-yletyl)-4-flo-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 5-bromo-2-(4-clo-benzoyl)-3-flo-benzoic (6,50g, 18,21mmol) và (*S*)-1-(5-clo-pyridin-2-yl)-etylamin dihydroclorua (hợp chất theo **ví dụ điều chế 13**) (4,57g, 20,03mmol) theo cách tương tự với cách đã

được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 1**. MS: [M+H] 495.

Ví dụ 70 và Ví dụ 71, bước 2: 1-({[5-bromo-(R)-1-(4-clophenyl)-2-[(*S*)-1-(5-clopyridin-2-yl)etyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropan-1-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-((*S*)-5-clo-pyridin-2-yletyl)-4-flo-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (0,99g, 2mmol) và 1-hydroxymetyl-xyclopropancarboxamit (0,69g, 6mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 3, bước 2**. Chất đồng phân không đối quang chính được tách ra bằng phương pháp sắc ký. MS: [M+H] 592

Ví dụ 70 và Ví dụ 71, bước 3: 1-({[(*R*)-5-axetyl-1-(4-clophenyl)-2-[(*S*)-1-(5-clopyridin-2-yl)etyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropan-1-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 1-({[5-bromo-(R)-1-(4-clophenyl)-2-[(*S*)-1-(5-clopyridin-2-yl)etyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit (0,48g, 0,8mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3**. MS: [M+H] 556.

Ví dụ 70 và Ví dụ 71, bước 4: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(1S)-1-(5-clopyridin-2-yl)etyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit (Ví dụ 70) và **1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)etyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit (Ví dụ 71)**

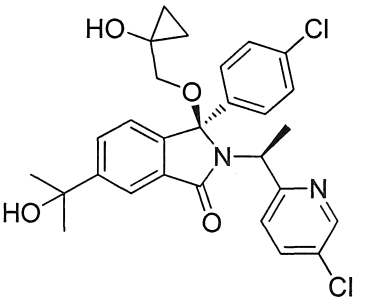
Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 1-({[(*R*)-5-axetyl-1-(4-clophenyl)-2-[(*S*)-1-(5-clopyridin-2-yl)etyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit (0,38g, 0,68mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4**. Tách bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được hợp chất theo **Ví dụ 70** dưới dạng chất rắn không màu (83mg) và hợp chất theo **Ví dụ 71** dưới dạng chất rắn không màu (3mg).

Hợp chất theo **Ví dụ 70:** 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,21 (1H, d), 7,76 (1H, d), 7,67 (1H, dd), 7,52 (1H, d), 7,32 (1H, d), 7,19-6,99 (5H, m), 6,92 (1H, s), 5,38 (1H, s), 4,64-4,54 (1H, m), 3,67 (1H, d), 3,12 (1H, d), 1,81 (3H, d), 1,49 (6H, s),

1,12-0,97 (2H, m), 0,88-0,70 (2H, m). m/z:572

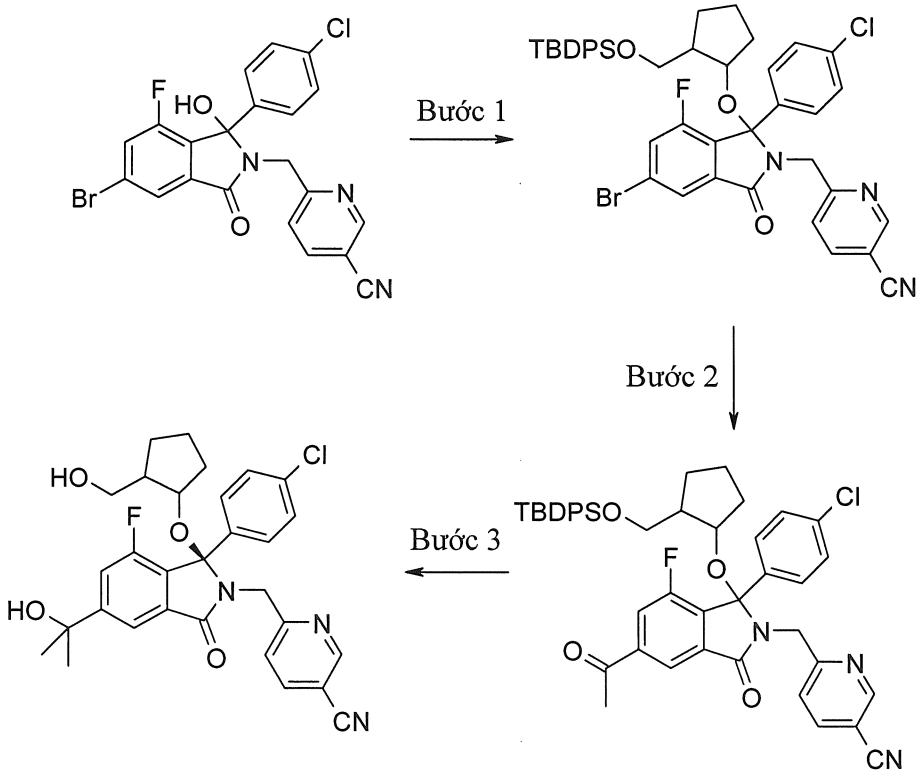
Hợp chất theo **Ví dụ 71:** 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,21 (1H, d), 7,80-7,73 (1H, m), 7,72-7,48 (2H, m), 7,32 (1H, d), 7,21-6,98 (5H, m), 6,92 (1H, s), 5,37 (1H, s), 4,65-4,51 (1H, m), 3,67 (1H, d), 3,12 (1H, d), 1,81 (3H, d), 1,49 (6H, s), 1,12-0,96 (2H, m), 0,82-0,69 (2H, m). m/z:572

Ví dụ 72: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(1S)-1-(5-clopyridin-2-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-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 70 và Ví dụ 71, bước 1-4**, chỉ khác là hợp chất 1-hydroxymetyl-xyclopropanol được sử dụng trong **bước 2** thay cho 1-hydroxymetyl-xyclopropancarboxamit. LCMS (ESI^+) *m/z* = 527,4 $[M+H]^+$. Phổ ^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) 0,53-0,58 (2H, m, xyclopropan CH_2CH_2), 0,84-0,92 (2H, m, xyclopropan CH_2CH_2), 1,61 (6H, s, 2 x CH_3), 1,71 (1H, s, OH), 1,87 (3H, d, CH_3), 2,99 (1H, d, C-O-C*H*H), 3,25 (1H, s, OH), 3,50 (1H, d, C-O-C*H*H), 4,71 (1H, q, N-C*H*-CH_3), 7,04 (2H, d, H-Ar), 7,08 (1H, d, H-4), 7,15 (2H, d, H-Ar), 7,47 (1H, d, H-Ar), 7,53 (1H, d, H-Ar), 7,71 (1H, d, H-5), 8,00 (1H, s, H-7), 8,12 (1H, s, H-Ar).

Ví dụ 73: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-{[2-(hydroxymetyl)xyclopentyl]oxy}-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril



Ví dụ 73, bước 1: 6-{[(1*R*)-5-bromo-1-{[(1*S*,2*S*)-2-{[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]metyl}xyclopentyl]oxy}-1-(4-clophenyl)-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril.

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-[5-bromo-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril (hợp chất theo **Ví dụ 3, bước 1**) (1,18g, 2,5mmol) và (1*S*,2*S*)-2-(tert-butyl-diphenyl-silyloxymetyl)-xyclopentanol (hợp chất theo **ví dụ điều chế 14**) (1,87g, 5,28mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2**. MS: [M-$C_{22}H_{29}O_2Si$] 456.

Ví dụ 73, bước 2: 6-{[(1*R*)-5-axetyl-1-{[(1*S*,2*S*)-2-{[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]metyl}xyclopentyl]oxy}-1-(4-clophenyl)-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril.

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 6-{[(1*R*)-5-bromo-1-{[(1*S*,2*S*)-2-{[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]metyl}xyclopentyl]oxy}-1-(4-clophenyl)-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3**. MS: [M-H] 770.

Ví dụ 73 bước 3: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-{[2-(hydroxymetyl) xyclopentyl]oxy}-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-

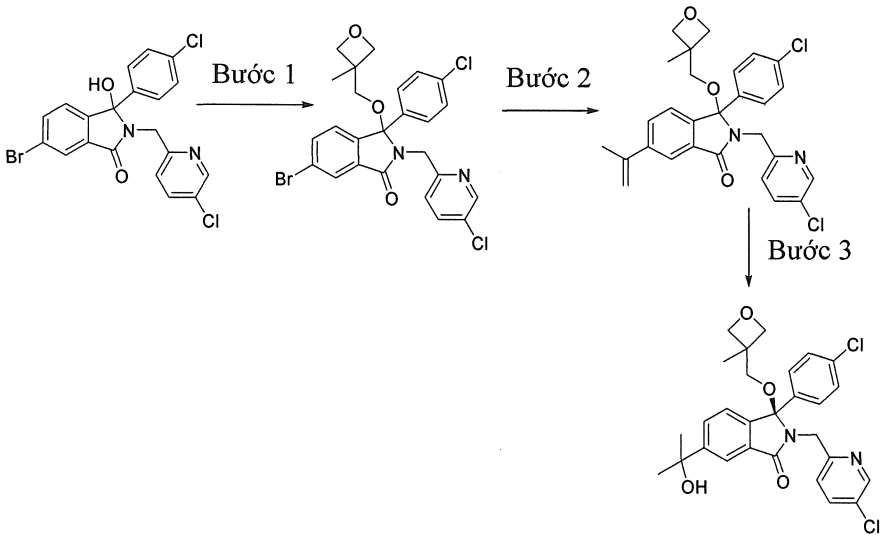
yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

Kết hợp metylmagie clorua (0,5ml, 1,56mmol, 3M trong THF) và kẽm (II) clorua (0,2ml, 0,1mmol, 0,5M trong THF) trong THF (5ml) trong môi trường N_2 và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và dung dịch chứa 6-{[(1*R*)-5-axetyl-1-{[(1*S*,2*S*)-2-{[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]metyl}xyclopentyl]oxy}-1-(4-clophenyl)-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril (0,4g, 0,52mmol) trong THF (10ml) được cho thêm từ từ vào. Bể nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi metylmagie clorua (0,5ml, 1,56mmol, 3M trong THF) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 20 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (20ml) và chiết bằng CH_2Cl_2 (3 x 50ml). Các chất chiết kết hợp được được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không.

Chất rắn còn lại được hòa tan trong THF (15ml) và cho vào môi trường N_2. TBAF (0,78ml, 0,78mmol, 1M trong THF) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (20ml) và chiết bằng CH_2Cl_2 (3 x 30ml). Các chất chiết kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, cô trong chân không và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,05g).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,66 (1H, d), 8,01 (1H, dd), 7,83 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,16 (4H, s), 5,40 (1H, s), 4,92 (1H, d), 4,33-4,24 (2H, m), 3,75-3,63 (2H, m), 3,51-3,42 (1H, m), 1,82-1,72 (2H, m), 1,61 (3H, dd), 1,57-1,46 (9H, m). m/z:548

Ví dụ 74: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Ví dụ 74, bước 1: 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (210mg, 62%) được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 6, bước 1**) (285mg, 0,62mmol) và 3-metyl-3-oxetanmethanol (0,123ml, 1,23mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2**. m/z (ES^+) 447,2 [M-mạch bên]$^+$.

Ví dụ 74, bước 2: 3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]-6-(prop-1-en-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

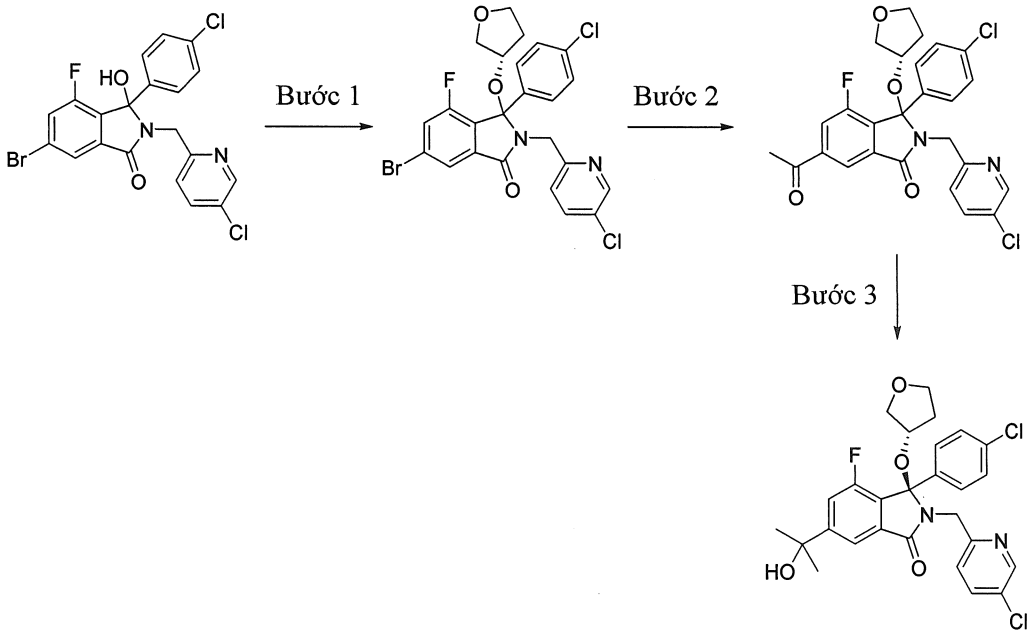
Cho hợp chất 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (210mg, 0,38mmol) phản ứng với este của axit isopropenylboronic (0,108ml, 0,58mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 4, bước 2** để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (121mg, 62%). m/z (ES^+) 408,3 [M-$C_5H_{10}O_2$]$^+$

Ví dụ 74, bước 3: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)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 từ hợp chất 3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]-6-(prop-1-en-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 4, bước 3,** sau đó tách bằng phương pháp HPLC không đối xứng.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,18 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 7,54 (1H, dd), 7,18-7,09 (6H, m), 4,52 (1H, d), 4,44 (1H, d), 4,33 (2H, dd), 4,19 (2H, dd), 3,13 (1H, d), 2,82 (1H, d), 1,49 (6H, s), 1,14 (3H, s).

Ví dụ 75: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Ví dụ 75, bước 1: 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-(((S)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)isoindolin-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả **ví dụ 1, bước 2** từ hợp chất 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-hydroxyisoindolin-1-on (300mg, 0,62mmol), (S)-tetrahydrofuran-3-ol (175mg, 0,16ml, 1,99mmol) MS:$[M-(S)\text{-tetrahydrofuran-3-ol})]^+$=465,2.

Ví dụ 75, bước 2: 6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-(((S)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)isoindolin-1-on

Trong lọ nhỏ dùng trong lò vi sóng, dung dịch chứa 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-(((S)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)isoindolin-1-on (244mg, 0,44mmol) trong DMF (2,9ml) được loại chất khí bằng nitơ trong 20 phút, sau đó tributyl(1-etoxyvinyl)tin (327mg, 0,31ml, 0,91mmol) được thêm vào, tiếp đó cho thêm $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (15,5mg, 0,022mmol) và hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 1 giờ, sau đó để nguội đến RT. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch KF trong nước (0,5g trong 5ml nước) và được khuấy mạnh trong 1 giờ

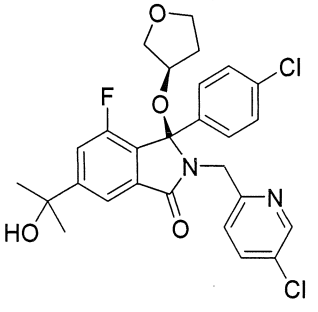
sau đó lọc qua xelit, rửa bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 0-30% EtOAc trong xăng làm dung môi rửa giải để thu được 3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-6-(1-etoxyvinyl)-4-flo-3-(((S)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)isoindolin-1-on (214mg). 3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-6-(1-etoxyvinyl)-4-flo-3-(((S)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)isoindolin-1-on (200mg, 0,368mmol) được hòa tan trong dioxan (2,0ml) và dung dịch HCl 1,0M (2,0ml) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách cho thêm dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, chiết vào DCM (2 x 50ml), rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (176mg, 93%). MS:[M-(S)-tetrahydrofuran-3-ol)]$^+$=429,2.

Ví dụ 75, bước 3: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-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, bước 4** từ 6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-(((S)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)isoindolin-1-on. HPLC không đối xứng thu được hợp chất (R)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-(((S)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)isoindolin-1-on.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,32 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,50 (1H, dd), 7,41 (1H, dd), 7,23-7,20 (3H, m), 7,17-7,15 (2H, m), 4,57 (2H, s), 4,01-3,97 (1H, m), 3,88-3,83 (1H, m), 3,69-3,62 (2H, m), 3,33-3,30 (1H, m), 1,68-1,64 (2H, m), 1,62 (3H, s), 1,61 (3H, s). MS:[M-(S)-tetrahydrofuran-3-ol)]$^+$=443,3.

Ví dụ 76: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[(3R)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

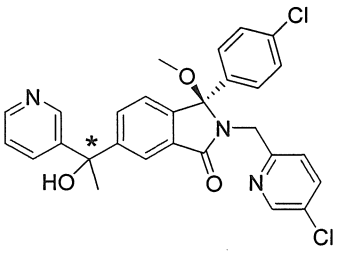


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 75, bước 1-3,** chỉ khác là (R)-tetrahydrofuran-3-ol được sử dụng trong **bước 1** thay cho (S)-tetrahydrofuran-3-ol.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,35 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,52 (1H, dd), 7,42 (1H, dd), 7,24-7,18 (5H, m), 4,58 (1H, d), 4,41 (1H, d), 4,04-4,00 (1H, m), 3,94-3,90 (1H, m), 3,67-3,62 (1H, m), 3,36-3,35 (2H, m), 1,92-1,86 (1H, m), 1,63 (3H, s), 1,62 (3H, s), 1,57-1,50 (1H, m). MS:$[M-(S)\text{-tetrahydrofuran-3-ol})]^+$=443,2.

Ví dụ 77 và Ví dụ 78: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(pyridin-3-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)

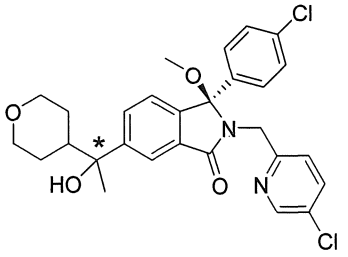


Cho thêm (R)-6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-metoxyisoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 55 và Ví dụ 56, bước 2**) (0,80g, 1,81mmol) và $LaCl_3.2LiCl$ (3,0ml, 0,6M THF) vào bình khô ở nhiệt độ RT trong môi trường N_2 và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. THF (2,0ml) được thêm vào và dung dịch làm lạnh đến 0°C. Trong bình khô thứ hai ở nhiệt độ RT trong môi trường N_2, cho thêm 3-bromopyridin (0,196ml, 1,99mmol) và $^{i}PrMgCl.LiCl$ (1,60ml, 2,08mmol, 1,3M THF) theo cách tương tự và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, dung dịch này được cho vào dung dịch chứa keton ở nhiệt độ 0°C và dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách sử dụng NH_4Cl bão $hòa_{(dung\ dịch)}$, pha loãng bằng EtOAc và nước muối. Các lớp được tách ra, lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 lần), các chất hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được dầu màu vàng. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, Biotage Isolera, cột KP-sil 25g 0-100% EtOAc/isohexan 10CV, 100% EtOAc 5CV, để thu được hỗn hợp thô của các chất đồng phân không đối quang (0,34g). Tinh chế bằng phương pháp LCMS điều chế đối

xứng, sau đó bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này. *chất đồng phân không đối quang rửa giải nhanh: hợp chất theo **Ví dụ 77** (128mg, 14%) ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,65 (1H, d), 8,51 (1H, dd), 8,33 (1H, dd), 7,99 (1H, dd), 7,81 - 7,78 (1H, m), 7,64 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,30 - 7,27 (1H, m), 7,24 - 7,10 (6H, m), 4,60 (1H, d), 4,45 (1H, d), 2,80 (3H, s), 2,42 (1H, s), 2,05 (3H, s). MS: [M - OMe]+ = 488. *chất đồng phân không đối quang rửa giải chậm: hợp chất theo **Ví dụ 78** (0,119g, 14%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,65 (1H, d), 8,52 - 8,49 (1H, m), 8,33 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,81 - 7,77 (1H, m), 7,64 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,29 - 7,27 (1H, m), 7,23 - 7,10 (6H, m), 4,59 (1H, d), 4,46 (1H, d), 2,81 (3H, s), 2,42 (1H, s), 2,05 (3H, s). MS: [M - OMe]+ = 488.

Ví dụ 79 và Ví dụ 80: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)

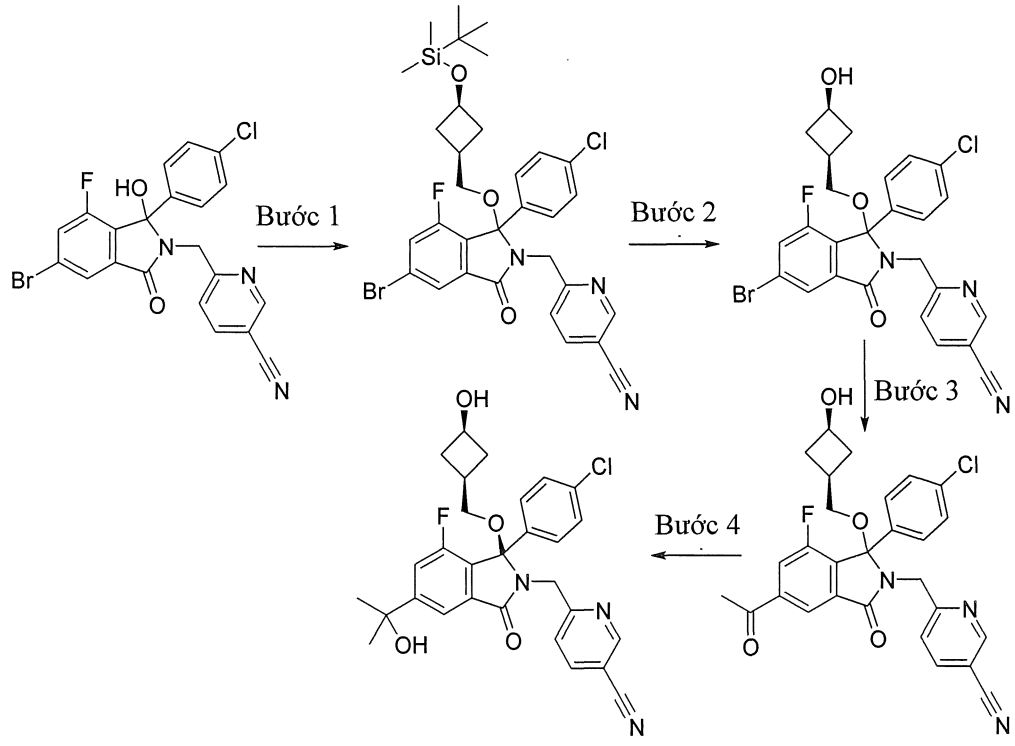


Cho phoi Mg (0,055g, 2,28mmol) và THF khô (1,0ml) vào bình đã làm khô trong lò, cho thêm vài tinh thể iot và 4-bromotetrahydropyran (0,256ml, 2,28mmol) ở RT trong môi trường N_2. Dung dịch được gia nhiệt từ từ đến 65°C và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ này. Làm lạnh đến 0°C sau thời điểm này. Bình khô thứ hai ở RT trong môi trường N_2, được cho thêm (R)-6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-metoxyisoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 55 và Ví dụ 56, bước 2**) (0,25g, 0,57mmol) theo cách tương tự, sau đó cho thêm $LaCl_3$.2LiCl (0,95ml, 0,6M THF) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Làm lạnh đến 0°C sau thời điểm này và dung dịch này được cho thêm vào dung dịch chứa chất phản ứng Grignard bằng xi lanh. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ trước khi được tôi bằng NH_4Cl bão hòa$_{(dung\ dịch)}$, pha loãng bằng EtOAc và nước muối. Các lớp được tách ra, lớp nước được chiết bằng EtOAc (x2), các chất hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không

để thu được hỗn hợp dạng thô của chất đồng phân không đối quang (0,32g). Tinh chế bằng phương pháp LCMS điều chế đối xứng, sau đó bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được các hợp chất nêu ở đề mục này. *chất đồng phân không đối quang rửa giải nhanh của **Ví dụ 79** (13mg, 5%) 1H NMR, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,34 (1H, dd), 7,94 (1H, d), 7,66 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,25 - 7,11 (6H, m), 4,61 (1H, d), 4,47 (1H, d), 4,03 - 3,91 (2H, m), 3,37 - 3,25 (2H, m), 2,81 (3H, s), 1,91 - 1,81 (1H, m), 1,76 (1H, s), 1,61 (3H, s),1,58 - 1,54 (1H, m), 1,49 - 1,37 (2H, m), 1,31 - 1,25 (1H, m). MS: [M - OMe]+ = 495.

*chất đồng phân không đối quang rửa giải chậm của **Ví dụ 80** (15mg, 5%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,34 (1H, dd), 7,94 (1H, d), 7,66 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,25 - 7,11 (6H, m), 4,61 (1H, d), 4,47 (1H, d), 4,03 - 3,91 (2H, m), 3,37 - 3,25 (2H, m), 2,81 (3H, s), 1,91 - 1,81 (1H, m), 1,76 (1H, s), 1,61 (3H, s), 1,58 - 1,54 (1H, m), 1,49 - 1,37 (2H, m), 1,31 - 1,25 (1H, m). MS: [M - OMe]+ = 495.

Ví dụ 81: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(*cis*-3-hydroxyxyclobutyl)metoxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril



Ví dụ 81, bước 1:

Cho 6-[5-bromo-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-

2-ylmetyl]-nicotinonitril (hợp chất theo **Ví dụ 3, bước 1)** (1,63g, 3,46mmol) phản ứng với ((*cis*)-3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)xyclobutyl)methanol (1,5g, 6,93mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 3, bước 2** để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu cam (1,36g, 2,02mmol, 58%).^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,61 (1H, d), 7,85 (1H), 7,73 (1H, dd), 7,33 (1H, dd), 7,27 (1H, d,), 7,19 (2H, d), 7,14 (2H, d), 4,15 - 4,05 (2H, m), 3,57 - 3,53 (1H, m), 3,09 (1H, dd), 2,88 (1H, dd), 2,34 - 2,21 (2H, m), 1,80 - 1,69 (1H, m), 1,65 - 1,54 (2H, m) 0,83 - 0,80 (9H, m), 0,01 (6H, s).

Ví dụ 81, bước 2:

Cho hợp chất 6-(((*R*)-5-bromo-1-(((*cis*)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy) xyclobutyl)metoxy)-1-(4-clophenyl)-7-flo-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (1,36g, 2,02mmol) phản ứng với tetrabutylamoni florua (dung dịch 1M trong tetrahydrofuran, 4,04ml, 4,04mmol) theo cách tương tự như được mô tả trong **Ví dụ 22 và Ví dụ 23, bước 4** để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu cam (500mg, 0,99mmol, 49%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,65 (1H, d), 7,90 (1H, s), 7,78 (1H, dd), 7,37 (1H, d), 7,31 (1H, d), 7,21 (4H, q), 4,56 (2H, d), 4,20 - 4,08 (1H, m), 3,16 (1H, dd), 2,93 (1H, dd), 2,39 - 2,30 (2H, m), 1,91 - 1,80 (1H, m), 1,64 - 1,54 (2H, m).

Ví dụ 81, bước 3:

Chuyển hóa hợp chất 6-(((*R*)-5-bromo-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-(((*cis*)-3-hydroxyxyclobutyl)metoxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (500mg, 0,99mmol) thành hợp chất nêu ở đề mục này (300mg, 0,56mmol, 56%) theo cách tương tự như được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,67 (1H, d), 8,28 (1H, d), 7,82 - 7,78 (2H, m), 7,70 - 7,64 (1H, m), 7,49 - 7,44 (1H, m), 7,35 (1H, d), 7,22 (2H, dd), 4,60 (2H, dd), 4,20 – 4,11 (1H, m), 3,20 (1H, dd), 2,93 (1H, dd), 2,68 (3H, s), 2,39 - 2,29 (2H, m), 1,90 - 1,77 (2H, m), 1,62-1,50 (1H, m).

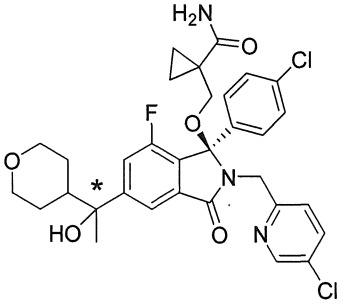
Ví dụ 81, bước 4: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(*cis*-3-hydroxyxyclobutyl) metoxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl }pyridin-3-cacbonitril

Chuyển hóa hợp chất 6-(((*R*)-5-axetyl-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-(((*cis*)-3-

hydroxyxyclobutyl)metoxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (300mg, 0,56mmol) thành hợp chất nêu ở đề mục này (80mg, 0,15mmol, 26%) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 66, bước 3**. Tinh chế bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (15mg) làm chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,65 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,77 (1H, dd), 7,43 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,25 - 7,22 (2H, m), 7,19 – 7,17 (2H, d), 4,59 (2H, d), 4,20 - 4,11 (1H, m), 3,13 (1H, dd), 2,95 (1H, dd), 2,38 - 2,30 (2H, m), 1,85 (2H, s), 1,74 (1H, d), 1,63 (6H, s).

Ví dụ 82 và Ví dụ 83: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-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 được tách và phân lập)

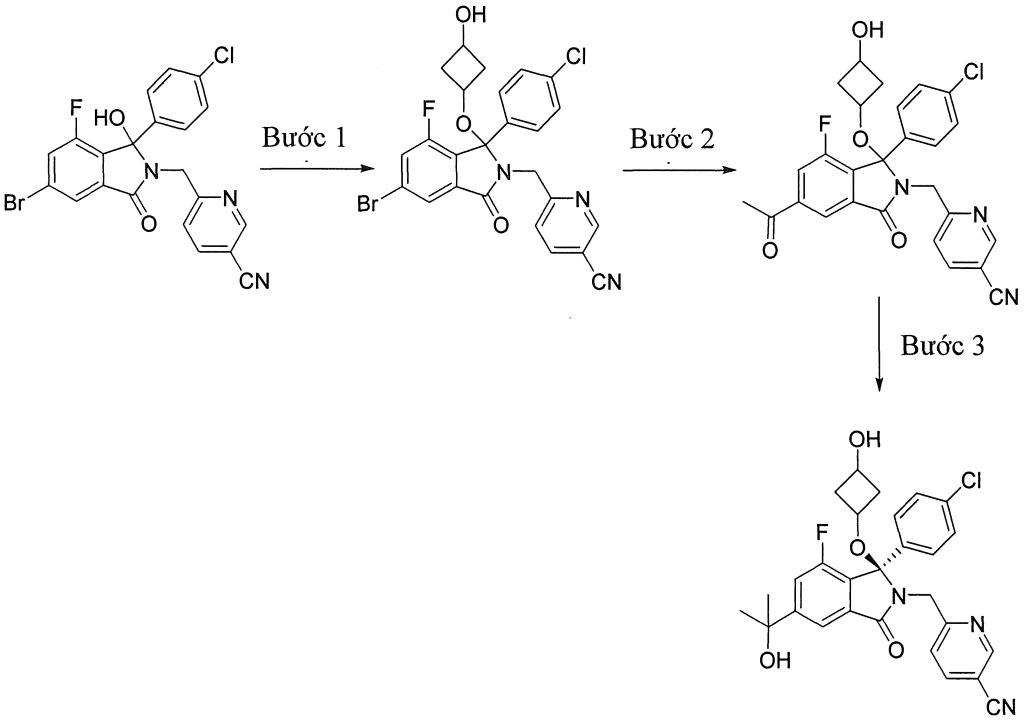


Hòa tan (R)-1-(((5-axetyl-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropancarboxamitde (hợp chất theo **Ví dụ 69, bước 1**) (0,50g, 0,92mmol) trong THF khô (3,0ml) trước khi $LaCl_3$.2LiCl (1,54ml, 0,6M THF) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường N_2 trong 1 giờ. Sau đó, tetrahydropyran magie clorua (9,22ml, 4,61mmol, 0,5M Me-THF) được thêm vào và dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng NH_4Cl bão hòa$_{(dung\ dịch)}$ (40ml), pha loãng bằng EtOAc (25ml). Các lớp được tách ra, lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 25ml), các chất hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được dầu màu vàng. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, Biotage Isolera, cột KP-sil 10g 50-100% EtOAc/isohexan 10CV, 100% EtOAc 10CV để thu được hỗn hợp raxemic dạng thô (150mg). Tinh chế bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được các hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất theo **Ví dụ 82:** *chất đồng phân rửa giải nhanh: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,38 (1H, dd), 7,70 (1H, d), 7,60 (1H, dd), 7,40 - 7,35 (2H, m), 7,28 – 7,33 (4H, m), 4,48 (1H, m), 4,24 (1H, d), 4,04 - 3,92 (2H, m), 3,62 (1H, d), 3,38 - 3,24 (2H, m), 3,07 (1H, d), 1,87 - 1,80 (1H, m), 1,69 (1H, s), 1,58 (3H, s), 1,48 - 1,38 (3H, m), 1,26 - 1,17 (3H, m), 0,64 - 0,58 (1H, m), 0,52 - 0,46 (1H, m). MS: [M + H]+ = 628.

Hợp chất theo **Ví dụ 83:*** chất đồng phân rửa giải chậm. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,38 (1H, dd), 7,67 (1H, d), 7,61 (1H, dd), 7,41 - 7,37 (2H, m), 7,31 (4H, d), 4,48 (1H, d), 4,24 (1H, d), 4,04 - 3,92 (2H, m), 3,63 (1H, d), 3,38 - 3,25 (2H, m), 3,03 (1H, d), 1,86 - 1,78 (1H, m), 1,72 (1H, s), 1,58 (3H, s), 1,47 - 1,37 (3H, m), 1,27 - 1,19 (3H, m), 0,64 - 0,58 (1H, m), 0,52 - 0,46 (1H, m); MS: [M +H]+ = 628.

Ví dụ 84: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-(3-hydroxyxyclobutoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril



Ví dụ 84, bước 1: 6-[5-bromo-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-(3-hydroxyxyclobutoxy)-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril

Hợp chất 6-((5-bromo-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-(3-hydroxyxyclobutoxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (0,061g, 54%) được điều chế từ 6-((5-bromo-

1-(4-clophenyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (hợp chất theo **Ví dụ 3, bước 1**) (100mg) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 3, bước 2**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,66 (1H, dd), 7,89 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 7,35 (1H, dd), 7,29 (1H, dd), 7,26 - 7,18 (4H, m), 4,62 (1H, d), 4,47 (1H, d), 3,74 - 3,65 (1H, m), 3,38 - 3,29 (1H, m), 2,21 - 2,12 (1H, m), 2,01 - 1,93 (3H, m), 1,81 (1H, s).

Ví dụ 84, bước 2: 6-[5-axetyl-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-(3-hydroxyxyclobutoxy)-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril

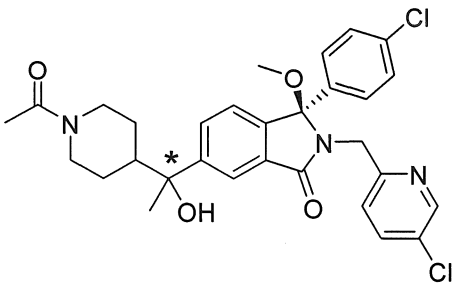
Hợp chất nêu ở đề mục này (120mg, 26%) được điều chế từ 6-[5-bromo-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-(3-hydroxyxyclobutoxy)-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril (501mg) trong theo cách tương tự với cách được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,68 (1H, d), 8,27 (1H, d), 7,78 (2H, m), 7,66 (2H, m), 7,55 (1H, m), 7,46 (2H, m), 4,66 (1H, d), 4,48 (1H, d), 3,67 (1H, m), 3,37 (1H, m), 2,67 (3H, s), 2,18 (1H, m), 1,94 – 1,87 (3H, m), 1,73 (1H, d).

Ví dụ 84, bước 3: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-(3-hydroxyxyclobutoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (6mg, 5,2%) được điều chế từ 6-[5-axetyl-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-(3-hydroxyxyclobutoxy)-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril (120mg) theo cách tương tự với cách được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,66 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,77 (1H, dd), 7,39 (1H, dd), 7,31 (1H, d), 7,28 - 7,24 (2H, m under $CDCl_3$), 7,19 (2H, d), 4,64 (1H, d), 4,50 (1H, d), 3,67 (1H, dd), 3,36 - 3,28 (1H, m), 2,21 - 2,12 (1H, m), 2,00 - 1,87 (3H, m), 1,84 (1H, s), 1,66 (1H, d), 1,62 (6H, s).

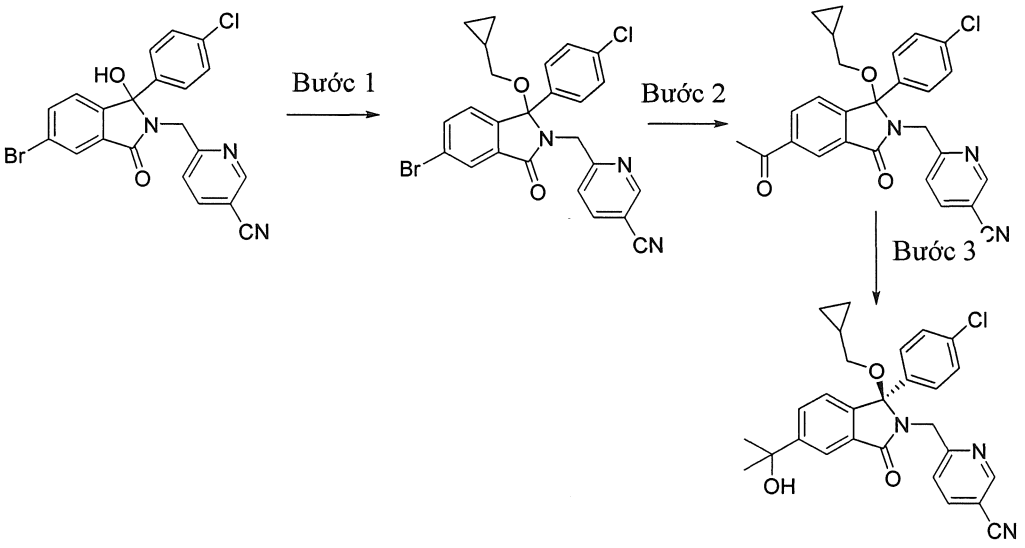
Ví dụ 85 và Ví dụ 86: (3R)-6-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Phoi magie (280mg, 11,5mmol) được siêu âm trong THF khan (15ml) trong 5 phút và dung môi được lắng gạn. Sau đó, chúng được thêm vào dung dịch khuấy chứa 1-(4-bromopiperidin-1-yl)etanon (600mg, 2,91mmol) trong THF khan (5ml) trong môi trường nitơ. Iot (3 tinh thể) được thêm vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 4 giờ, sau đó làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp phản ứng được cho thêm dung dịch đã trộn từ trước chứa (R)-6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-metoxyisoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 55 và Ví dụ 56, bước 2**) (330mg, 0,75mmol), 0,6M $LaCl_3.2LiCl$ trong THF (1,25ml, 0,75mmol) và THF khan (5ml) (được khuấy trước ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 30 phút). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và để yên qua đêm và cuối cùng được hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, tôi bằng NH_4Cl bão hòa (20ml), pha loãng bằng nước (20ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 100ml). 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 0-100% EtOAc trong DCM, sau đó bằng 10% MeOH trong DCM để thu được chất rắn màu nâu nhạt. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký điều chế không đối xứng thu được hợp chất theo **Ví dụ 85** (*Chất đồng phân rửa giải nhanh hơn) (5mg, 0,28%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8-36 - 8-34 (1H, m), 7,92 (1H, s), 7,67 - 7,62 (1H, m), 7,50 - 7,47 (1H, m), 7,30 - 7,10 (6H, m), 4,73 - 4,40 (3H, m), 3,90 - 3,70 (1H, m), 3,05 - 2,85 (1H, m), 2,80 (3H, s), 2,50 - 2,35 (1H, m), 2,04 (3H, s), 1,90 - 1,65 (3H, m), 1,61 (3H, s), 1,58 - 1,35 (1H, m), 1,13 - 1,10 (2H, m). MS(ES+) m/z 568\570 $[M+H]^+$. Rửa giải thêm thu được hợp chất theo **Ví dụ 86** (*Chất đồng phân rửa giải chậm hơn) (4mg, 0,26%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,36 - 8,34 (1H, m), 7,92 (1H, m), 7,67 - 7,62 (1H, m), 7,50 - 7,47 (1H, m), 7,30 - 7,10 (6H, m), 4,73 - 4,40 (3H, m), 3,90 - 3,70 (1H, m), 3,05 - 2,85 (1H, m), 2,80 (3H, s), 2,50 - 2,35 (1H, m), 2,04 (3H, s), 1,90 - 1,65 (3H, m), 1,61 (3H, s), 1,58 - 1,35 (1H, m), 1,13 - 1,10 (2H, m). MS(ES+) m/z 568\570 $[M+H]^+$.

Ví dụ 87: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril



Ví dụ 87, bước 1: 6-((5-bromo-1-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetoxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-((5-bromo-1-(4-clophenyl)-1-hydroxy-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (hợp chất theo **Ví dụ 35, bước 1**) (1,00g, 2,22mmol) và xyclopropylmethanol theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 3, bước 2** để thu được chất rắn màu cam nhạt (0,75g, 66%). NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,64-8,62 (1H, m), 8,06 - 8,05 (1H, m), 7,75-7,60 (2H, m), 7,30 - 7,10 (5H, m), 7,04 (1H, d), 4,70 - 4,50 (2H, m), 2,95 - 2,85 (1H, m), 2,75 - 2,65 (1H, m), 0,85 - 0,70 (1H, m), 0,60 - 0,45 (2H, m), 0,15 - 0,00 (2H, m).

Ví dụ 87, bước 2: 6-((5-axetyl-1-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetoxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril

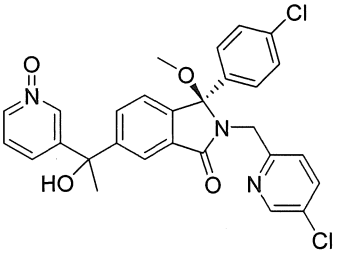
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-((5-bromo-1-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetoxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (920mg, 1,8mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3** (620mg, 70%). NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,65 (1H, dd), 8,45 (1H, dd), 8,17 (1H, dd), 7,77 (1H, dd), 7,35 - 7,10 (6H, m), 4,70 - 4,55 (2H, m), 2,95 - 2,85 (1H, m), 2,75 - 2,65 (1H, m), 2,69 (3H, s), 0,85 - 0,70 (1H, m), 0,55 - 0,45 (2H, m), 0,10 - 0,00 (2H, m).

Ví dụ 87, bước 3: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-

cacbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 6-((5-axetyl-1-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetoxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (620mg, 1,27mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4** (125mg, 20%). Chất đồng phân được tách bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được hợp chất theo **Ví dụ 87** (Chất đồng phân rửa giải nhanh hơn) (52,8mg). NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,64 - 8,62 (1H, m), 8,02 (1H, d), 7,80 - 7,70 (2H, m), 7,33 (1H, d), 7,30 - 7,16 (3H, m), 7,15 - 7,10 (3H, m),4,70 - 4,55 (2H, m), 2,95 - 2,85 (1H, m), 2,75 - 2,65 (1H, m), 1,63 (6H, s), 0,85 - 0,70 (1H, m), 0,50 - 0,44 (2H, m), 0,07 - 0,00 (2H, m). MS(ES+) m/z 416 $[MH\text{-}OCH_2(cPr)]^+$.

Ví dụ 88: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(1-oxo-1λ^5-pyridin-3-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

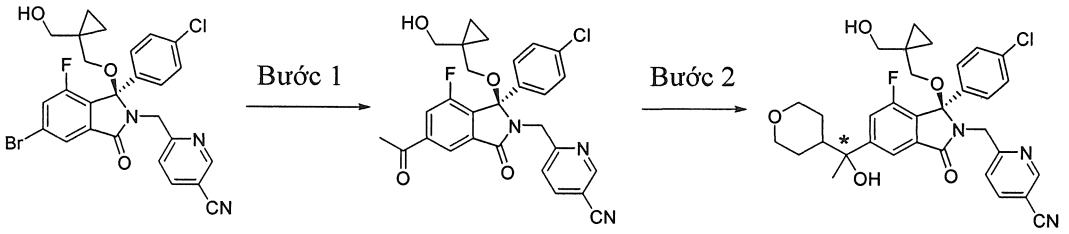


Hợp chất nêu ở đề mục này (35mg) được điều chế từ hợp chất (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(pyridin-3-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (45mg) (hợp chất theo **Ví dụ 78)** theo cách tương tự như được mô tả trong **Ví dụ 10.**

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,38 (1H, d), 8,31 (1H, s), 8,09 (1H, dd), 7,94 (1H, d), 7,80-7,70 (2H, m), 7,44-7,33 (2H, m), 7,32-7,18 (6H, m), 6,36 (1H, s), 4,52 (1H, d), 4,37 (1H, d), 2,76 (3H, s), 1,92 (3H, s).). MS:$[M\text{-}OCH_3]$+= 504.

Ví dụ 89 và Ví dụ 90: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Ví dụ 89 và Ví dụ 90, bước 1: (R)-6-((5-axetyl-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất (R)-6-((5-bromo-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (2,00g, 3,6mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3** (1,60g). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,68 (1H, dd), 8,24 (1H, dd), 7,90 - 7,75 (2H, m), 7,65 - 7,50 (2H, m), 7,30-7,15 (3H, m), 4,55 (2H, s), 3,70 - 3,60 (1H, m), 3,50 - 3,40(2H, m), 2,84 (1H, d), 2,66 (3H, s), 2,30 (1H, t), 0,55 - 0,25 (4H, m).

Ví dụ 89 và Ví dụ 90, bước 2: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

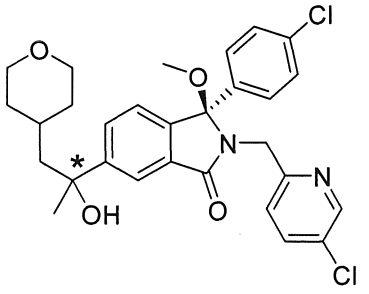
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất (R)-6-((5-axetyl-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (496mg, 1,0mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 82 và Ví dụ 83** (71,4mg). Tách chất đồng phân bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được hợp chất theo **Ví dụ 89** (*Chất đồng phân rửa giải nhanh hơn) (35mg). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,68 (1H, dd), 7,81 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,45 - 7,30 (2H, m), 7,28 - 7,15 (4H, m), 4,54 (2H, s), 4,10 - 3,85 (2H, m), 3,70 - 3,45 (2H, m), 3,40 - 3,20 (3H, m), 2,95 - 2,85 (1H, m), 2,30 (1H, t), 1,85 - 1,70 (1H, m), 1,58 (3H, s), 1,50 - 1,35 (4H, m), 1,30 - 1,15 (1H.m), 0,55 - 0,25 (4H, m). MS(ES+) m/z 506 $[MH\text{-}OCH_2(cPr)CH_2OH]^+$.

Rửa giải thêm thu được hợp chất theo **Ví dụ 90** (*Chất đồng phân rửa giải chậm hơn) (23mg). NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,69 (1H, dd), 7,82 (1H, dd), 7,69 (1H, d), 7,44 - 7,30 (2H, m), 7,28 - 7,15 (4H, m), 4,54 (2H, s), 4,05 - 3,85 (2H, m), 3,65-3,45 (2H, m), 3,40 - 3,20 (3H, m), 2,95 -2,85 (1H, m), 2,30 (1H, t), 1,85 - 1,70 (1H,

m), 1,58 (3H, s), 1,50 - 1,35 (4H, m), 1,30 - 1,15 (1H.m), 0,55 - 0,25 (4H, m). MS(ES+) m/z 506 $[MH-OCH_2(cPr)CH_2OH]^+$.

Ví dụ 91 và Ví dụ 92: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (R)-6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-metoxyisoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 55 và Ví dụ 56, bước 2**) (150mg, 0,34mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 79 và Ví dụ 80,** bằng cách sử dụng 4-bromometyltetrahydropyran. Tách chất đồng phân bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được:

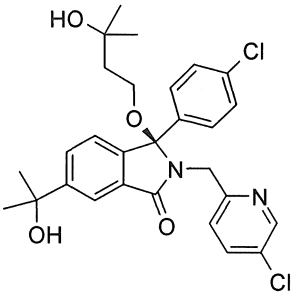
Hợp chất theo Ví dụ **91** (*Rửa giải nhanh hơn) (2mg). MS(ES+) m/z 563 $[MNa]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO_cap): 8,39 (1H, d), 7,91 (1H, s), 7,74 (2H, dd), 7,34-7,12 (6H, m), 5,13 (1H, s), 4,50 (1H, d), 4,39 (1H, d), 3,78-3,54 (2H, m), 3,22-3,00 (2H, m), 2,76 (3H, s), 1,79-1,60 (2H, m), 1,60-1,42 (5H, m), 1,39-1,01 (3H, m).

Hợp chất theo Ví dụ **92** (*Chất đồng phân rửa giải chậm hơn) (2mg). MS(ES+) m/z 563 $[MNa]^+$.

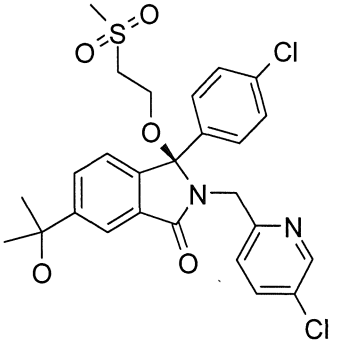
1H NMR (400 MHz, DMSO_cap): 8,39 (1H, d), 7,94 (1H, s), 7,79-7,66 (2H, m), 7,35-7,11 (6H, m), 5,14 (1H, s), 4,51 (1H, d), 4,37 (1H, d), 3,77-3,66 (1H, m), 3,66-3,54 (1H, m), 3,21-2,99 (2H, m), 2,76 (3H, s), 1,79-1,60 (2H, m), 1,58-1,44 (5H, m), 1,28-1,03 (3H, m).

Ví dụ 93: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 6, bước 1**) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2-4** bằng cách sử dụng hợp chất 3-metyl-butan-1,3-diol thay cho {1-[hydroxy($^2H_2$) metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)methanol trong bước **2**. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,66 (1H, d), 8,01 (1H, dd), 7,83 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,16 (4H, s), 5,40 (1H, s), 4,92 (1H, d), 4,33-4,24 (2H, m), 3,75-3,63 (2H, m), 3,51-3,42 (1H, m), 1,82-1,72 (2H, m), 1,61 (3H, dd), 1,57-1,46 (9H, m). m/z:425

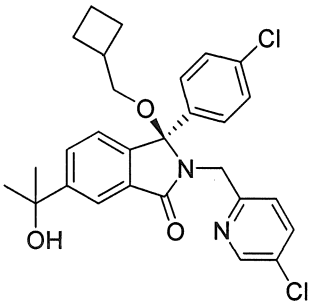
Ví dụ 94: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-(2-metansulfonyletoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 6, bước 1**) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2-4** bằng cách sử dụng hợp chất 2-metansulfonyl-ethanol thay cho {1-[hydroxy($^2H_2$)metyl] xyclopropyl}($^2H_2$)methanol trong bước **2.** 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,38 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,82-7,71 (2H, m), 7,34-7,17 (6H, m), 5,27 (1H, s), 4,56 (1H, d), 4,43 (1H, d), 3,50-3,40 (1H, m), 3,28-3,15 (3H, m), 3,04 (3H, s), 1,48 (6H, s). m/z:549

Ví dụ 95: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-(xyclobutylmetoxy)-

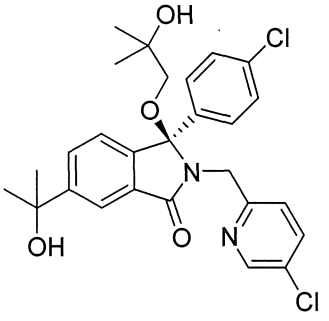
6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 6, bước 1**) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2-4**, bằng cách sử dụng hợp chất xyclobutanol thay cho {1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$) methanol trong **bước 2**.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,30 (1H, d), 8,01 (1H, d), 7,69 (1H, dd), 7,44 (1H, dd), 7,22 - 7,17 (3H, m), 7,15 - 7,10 (3H, m), 4,55 - 4,54 (2H, m), 3,62 - 3,53 (1H, m), 2,00 - 1,90 (1H, m), 1,88 - 1,76 (2H, m), 1,70 - 1,61 (7H, m), 1,49 (1H, q), 1,37 - 1,30 (1H, m), 1,22 - 1,11 (1H, m). MS: [M+H]+ = 497.

Ví dụ 96: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



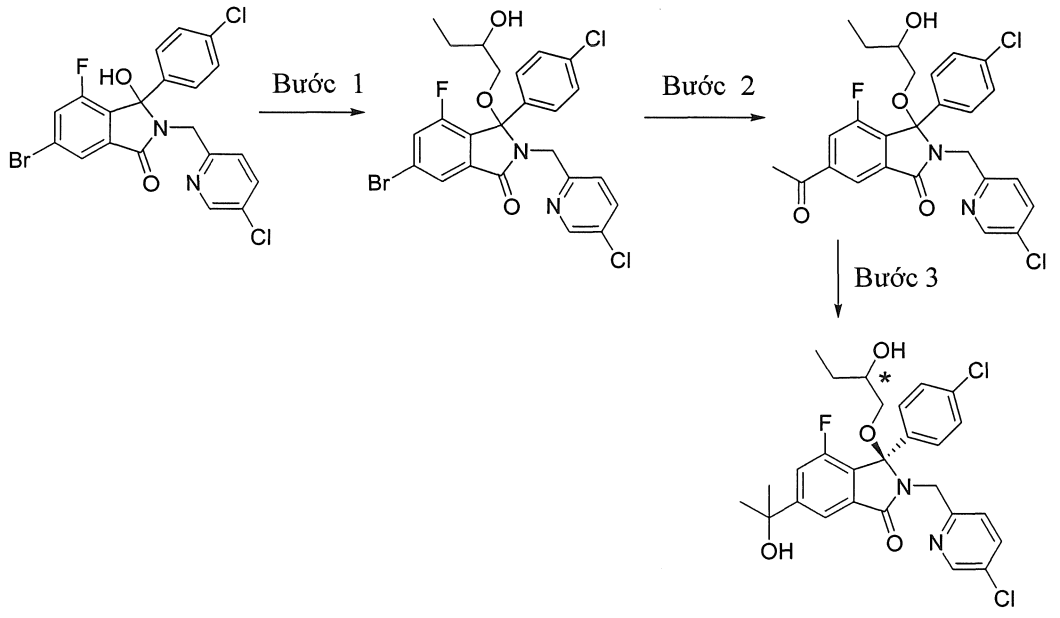
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-hydroxyisoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 6, bước 1**) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2-4**, bằng cách sử dụng hợp chất 2-metyl-1,2-propandiol thay cho {1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)methanol trong **bước 2**.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl^3$): 8,33 (1H, d), 7,98 (1H, s), 7,76 - 7,72 (1H, m), 7,52 (1H, dd), 7,34 (1H, d), 7,24 - 7,18 (4H, m), 7,12 (1H, d), 4,48 - 4,47 (2H, m),

3,22 (1H, s), 3,06 (1H, d), 2,78 (1H, d), 1,78 (1H, s), 1,63 (6H, s), 1,26 (3H, s), 1,12 (3H, s). MS: [M+H]+ = 515.

Ví dụ 97 và Ví dụ 98: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-(2-hydroxybutoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Ví dụ 97 và Ví dụ 98, bước 1: 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-(2-hydroxybutoxy)isoindolin-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (1,82g, 3,28mmol, 79%) được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-4-flo-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 1, bước 1)** (2,00g, 4,15mmol) và 1,2-butandiol (0,74ml, 8,30mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 2, bước 1.** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,38 (1H, dd), 7,84 (1H, dd), 7,59 - 7,54 (1H, m), 7,37 - 7,32 (2H, m), 7,31 - 7,23 (4H, m), 4,55 (0,5H, d), 4,48 - 4,37 (1H, m), 4,28 (0,5H, d), 3,85 - 3,77 (0,5H, m), 3,56 (0,5H, d), 3,51 - 3,44 (0,5H, m), 3,30 (0,5H, dd), 3,24 - 3,17 (1H, m), 3,08 (0,5H, dd), 2,96 (0,5H, dd), 1,57 - 1,36 (2H, m), 0,95 - 0,89 (3H, m) dưới dạng hỗn hợp của chất đồng phân không đối quang.

Ví dụ 97 và Ví dụ 98, bước 2: 6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)isoindolin-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (1,45g, 2,80mmol, 85%) được điều chế từ hợp chất 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-(2-hydroxybutoxy)

isoindolin-1-on (1,82g, 3,28mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,38 (1H, dd), 8,24 (1H, dd), 7,81 - 7,78 (1H, m), 7,60 - 7,55 (1H, m), 7,35 (1H, d), 7,33 - 7,23 (4H, m), 4,62 (0,5H, d), 4,54 - 4,43 (1H, m), 4,34 (0,5H, d), 3,85 - 3,77 (0,5H, m), 3,73 (0,5H, d), 3,51 - 3,43 (0,5H, m), 3,40 (0,5H, d), 3,32 (0,5H, dd), 3,22 (0,5H, dd), 3,08 (0,5H, dd), 2,96 (0,5H, dd), 2,66 (3H, s), 1,58 - 1,30 (2H, m), 0,91 (3H, t) dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang.

Ví dụ 97 và Ví dụ 98, bước 3: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-(2-hydroxybutoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

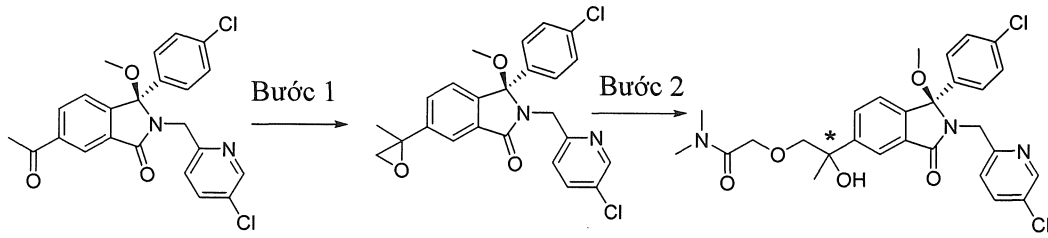
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)isoindolin-1-on theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4**. Chất đồng phân không đối quang được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng.

Hợp chất theo **Ví dụ 97** (*chất đồng phân 1)**:** ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3:) 8,39 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,56 (1H, dd), 7,42 - 7,34 (2H, m), 7,30 (2H, d), 7,26 (2H, d), 4,58 (1H, d), 4,30 (1H, d), 3,51 - 3,44 (1H, m), 3,27 (1H, dd), 3,21 (1H, d), 2,97 (1H, dd), 1,80 (1H, s), 1,61 - 1,60 (6H, m), 1,54 - 1,41 (2H, m), 0,91 (3H, dd). MS: [M+H]+ = 533.

Hợp chất theo **Ví dụ 98** (*chất đồng phân 2)**:** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,37 (1H, d), 7,76 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 7,42 - 7,34 (2H, m), 7,29 (2H, d), 7,23 (2H, d), 4,49 (1H, d), 4,41 (1H, d), 3,82 - 3,76 (1H, m), 3,47 (1H, d), 3,20 - 3,07 (2H, m), 1,82 (1H, s), 1,61 (3H, s), 1,60 (3H, s), 1,43 - 1,36 (2H, m), 0,91 (3H, dd). MS: [M+H]+ = 533.

Ví dụ 99 và Ví dụ 100: 2-{2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxypropoxy}-N,N-dimetylaxetamit

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Ví dụ 99 và Ví dụ 100, bước 1: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-metoxy-6-(2-metyloxiran-2-yl)isoindolin-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (1,7g, 3,73mmol, 92%) được điều chế từ (R)-6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-metoxyisoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 55 và Ví dụ 56, bước 2)** (1,79g, 4,06mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 22** và **Ví dụ 23, bước 2.** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,34 (1H, dd), 7,96 - 7,96 (1H, m), 7,56 - 7,47 (2H, m), 7,18 - 7,12 (6H, m), 4,61 (1H, dd), 4,48 (1H, dd), 3,05 - 3,02 (1H, m), 2,83 - 2,82 (4H, m), 1,78 (3H, s).

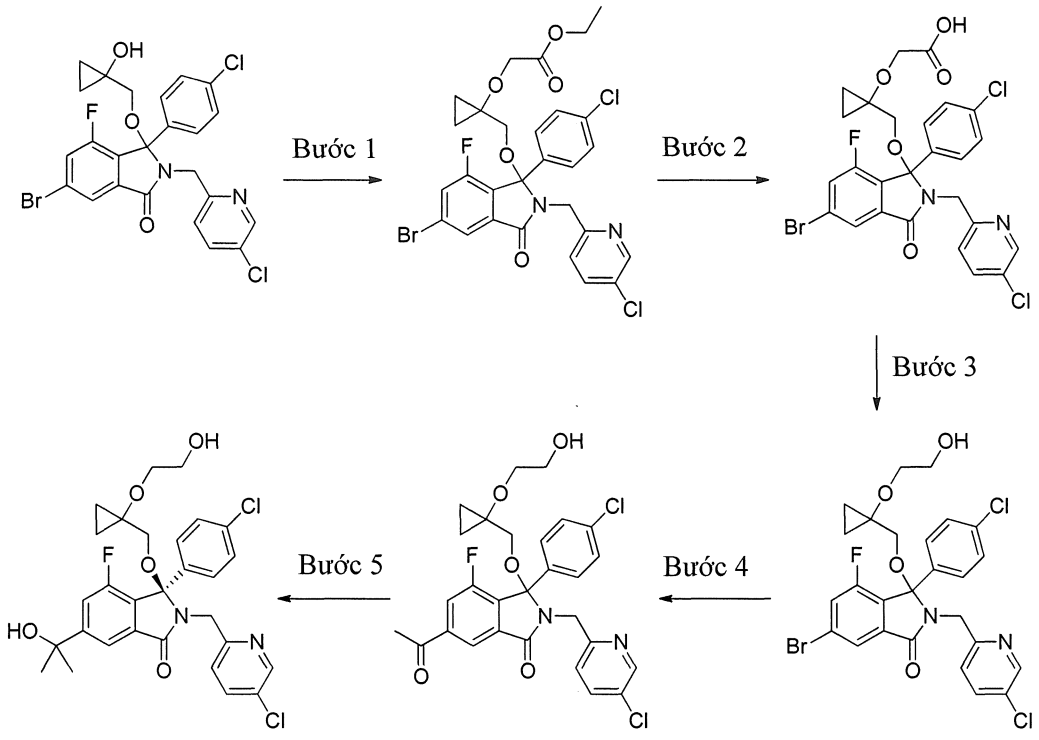
Ví dụ 99 và Ví dụ 100, bước 2: 2-{2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxypropoxy}-N,N-dimetylaxetamit

Cho thêm KOH (12mg, 0,22mmol) vào dung dịch chứa 2-hydroxy-*N*,*N*-dimetylaxetamit (226mg, 2,20mmol) trong DMSO (3ml) và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 60°C trong 1 giờ trước khi cho thêm (3R)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-metoxy-6-(2-metyloxiran-2-yl)isoindolin-1-on (100mg, 0,22mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 88 giờ ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp này được làm nguội, pha loãng bằng EtOAc (20ml), rửa bằng nước (20ml). Pha hữu cơ được làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc, cô trong chân không và được tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 0 - 100% EtOAc trong iso-hexan làm dung môi rửa giải. Tách bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này:

Hợp chất theo **Ví dụ 99** *chất đồng phân không đối quang rửa giải nhanh hơn (12mg, 0,021mmol, 10%) ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,33 (1H, d), 8,00 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,23 - 7,19 (3H, m), 7,16 - 7,10 (3H, m), 5,66 (1H, s), 4,59 (1H, d), 4,48 (1H, d), 4,21 (2H, d), 3,84 (1H, d), 3,69 (1H, d), 2,97 (3H, s), 2,87 (3H, s), 2,80 (3H, s), 1,55 (3H, s). MS: [M+H]+ = 558.

Hợp chất theo **Ví dụ 100** *chất đồng phân không đối quang rửa giải chậm hơn (12mg, 0,021mmol, 10%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,34 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,25 - 7,19 (3H, m), 7,17 - 7,11 (3H, m), 5,72 (1H, s), 4,60 (1H, d), 4,46 (1H, d), 4,22 - 4,20 (2H, m), 3,82 (1H, d), 3,68 (1H, d), 2,97 (3H, s), 2,87 (3H, s), 2,80 (3H, s), 1,55 (3H, s). MS: [M+H]+ = 558.

Ví dụ 101: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-{[1-(2-hydroxyetoxy)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Ví dụ 101, bước 1: ettyl 2-(1-(((5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropoxy)axetat

Cho thêm etylbromoaxetat (0,42ml, 3,80mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh từ trước đến -78°C chứa 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy) isoindolin-1-on (được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-4-flo-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 1, bước 1**) và 1-hydroxymetyl-xyclopropanol theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 3, bước 2**) (1,40g, 2,54mmol) trong anh. THF (30ml) trong môi trường N_2, sau đó cho thêm natri bis(trimetylsilyl)amit (0,6M trong toluen, 6,34ml, 3,80mmol). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến nhiệt độ

trong phòng và khuấy trong tổng cộng 4 giờ. Dung dịch NH_4CL bão hòa trong nước (150ml) được thêm vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2 x 100ml), làm khô (bằng MgSO4), lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 0 - 100% EtOAc trong iso-hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra chất rắn màu trắng (1,44g, 89%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,32 (1H, d), 7,88 (1H, d), 7,50 (1H, dd), 7,36 (1H, dd), 7,23 (3H, d), 7,21 - 7,15 (2H, m), 4,50 (1H, d), 4,42 (1H, d), 4,29 - 4,11 (4H, m), 3,36 (1H, d), 3,22 (1H, d), 1,27 (3H, t), 0,98 - 0,93 (2H, m), 0,47 - 0,43 (2H, m).

Ví dụ 101, bước 2: axit 2-(1-(((5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropoxy)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này (1,18g, 1,93mmol, 85%) được điều chế từ etyl 2-(1-(((5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropoxy)axetat (1,44g, 2,26mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 65, bước 2.** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,33 (1H, d), 7,86 (1H, d), 7,57 (1H, dd), 7,35 (2H, dd), 7,21 (4H, s), 3,77 - 3,73 (2H, m), 3,64 (1H, d), 2,89 (1H, d), 1,88 - 1,83 (2H, m), 1,02 - 0,95 (2H, m), 0,59 - 0,42 (2H, m).

Ví dụ 101, bước 3: 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-((1-(2-hydroxyetoxy)xyclopropyl)metoxy)isoindolin-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (1,05g, 1,76mmol, 91%) được điều chế từ axit 2-(1-(((5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropoxy)axetic (1,18g, 1,93mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 65, bước 3.** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,32 (1H, d), 7,89 (1H, d), 7,50 (1H, dd), 7,36 (1H, dd), 7,26 - 7,19 (5H, m), 4,53 (1H, d), 4,47 (1H, d), 3,68 - 3,63 (4H, m), 3,36 (1H, d), 3,15 (1H, d), 2,09 (1H, s), 0,87 - 0,85 (2H, m), 0,45 (2H, m).

Ví dụ 101, bước 4: 6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-((1-(2-hydroxyetoxy)xyclopropyl)metoxy)isoindolin-1-on

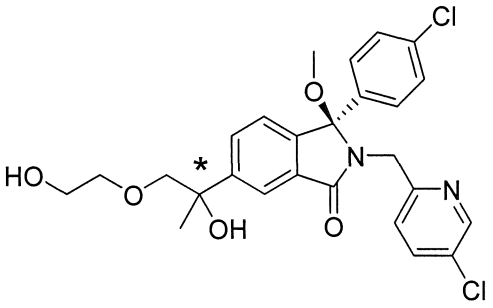
Hợp chất nêu ở đề mục này (250mg, 0,45mmol, 25%) được điều chế từ hợp chất 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-((1-(2-hydroxyetoxy)xyclopropyl)metoxy)isoindolin-1-on (1,05g, 1,76mmol) theo cách

tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3.** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,33 (1H, d), 8,27 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,53 - 7,46 (1H, m), 7,26 - 7,13 (5H, m), 4,57 (1H, d), 4,51 (1H, d), 3,67 - 3,65 (4H, m), 3,40 (1H, d), 3,13 (1H, d), 2,67 (3H, s), 2,04 (1H, s), 0,88 - 0,84 (2H, m), 0,49 - 0,39 (2H, m).

Ví dụ 101, bước 5: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-{[1-(2-hydroxyetoxy)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đối ảnh rửa giải chậm nhất (29mg, 0,050mmol, 11%) và được điều chế từ 6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-((1-(2-hydroxyetoxy)xyclopropyl) metoxy)isoindolin-1-on theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4.** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,32 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,49 (1H, dd), 7,41 (1H, dd), 7,28 - 7,18 (5H, m), 4,56 (1H, d), 4,49 (1H, d), 3,67 - 3,65 (4H, m), 3,30 (1H, d), 3,20 (1H, d), 2,16 (1H, dd), 1,83 (1H, s), 1,62 (3H, s), 1,61 (3H, s), 0,84 (2H, s), 0,46 - 0,41 (2H, m). MS: [M+H]+ = 575.

Ví dụ 102 và Ví dụ 103: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(2-hydroxyetoxy)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3R)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-metoxy-6-(2-metyloxiran-2-yl)isoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 99 và Ví dụ 100, bước 1)** (75mg, 0,16mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 99 và Ví dụ 100, bước 2** bằng cách sử dụng hợp chất etylen glycol thay cho 2-hydroxy-*N*,*N*-dimetylaxetamit.

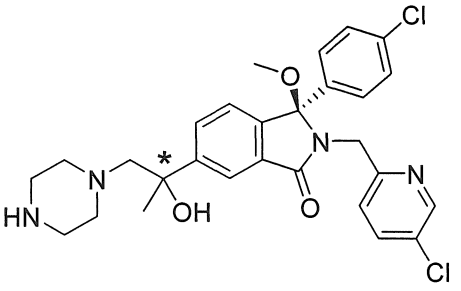
Hợp chất theo Ví dụ **102**, *chất đồng phân không đối quang rửa giải nhanh (10mg) ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,33 (1H, d), 8,02 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,47

(1H, dd), 7,24 - 7,11 (6H, m), 4,60 (1H, d), 4,47 (1H, d), 3,75 - 3,60 (6H, m), 3,41 (1H, s), 2,81 (3H, s), 2,28 - 2,19 (1H, m), 1,57 (3H, s). MS: [M+H]+ = 517

Hợp chất theo **Ví dụ 103**, *chất đồng phân không đối quang rửa giải chậm (9mg) ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 8,01 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,24 - 7,11 (6H, m), 4,60 (1H, d), 4,47 (1H, d), 3,75 - 3,60 (6H, m), 3,38 (1H, s), 2,81 (3H, s), 2,18 (1H, s), 1,57 (3H, s). MS: [M+H]+ = 517.

Ví dụ 104 và Ví dụ 105: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(piperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)

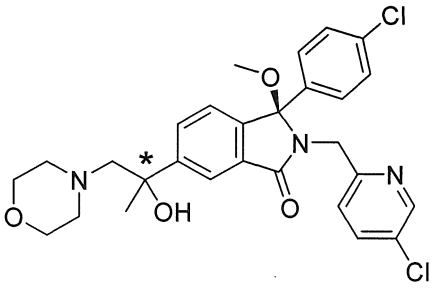


Khuấy (3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-metoxy-6-(2-metyloxiran-2-yl)isoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 99** và **Ví dụ 100, bước 1)** (100mg, 0,22mmol), piperazin (473mg, 5,50mmol) trong methanol khan (2,5ml) trong lọ nhỏ dùng trong lò vi sóng. Ống này được thổi nitơ, bịt kín, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60^{o}C (gia nhiệt bằng nhiệt) trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội, sau đó các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được hòa tan trong etyl axetat (10ml), rửa bằng nước (5ml), cho đi qua bộ tách pha, sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng Biotage Flashmaster Personal (2g silic oxit cột), rửa giải bằng 5% amoniac 7N trong rượu metanol trong diclometan để thu được hỗn hợp chất đồng phân không đối quang dưới dạng dầu không màu (60mg, 0,11mmol, 50%). Tinh chế bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được hợp chất theo **Ví dụ 104** dưới dạng chất rắn không màu (5mg) làm *chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất và hợp chất theo **Ví dụ 105** dưới dạng chất rắn không màu (5mg) làm * chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai. ^{1}H NMR của cả hai chất đồng phân không đối quang là giống nhau. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,34 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,47

(1H, dd), 7,24 - 7,14 (5H, m), 7,10 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,46 (1H, d), 2,85 – 2,70 (8H, m), 2,65 (1H, d), 2,49 – 2,39 (2H, m), 2,30 - 2,23 (2H, m), 1,50 (3H, s). MS: [M + H]+ = 541

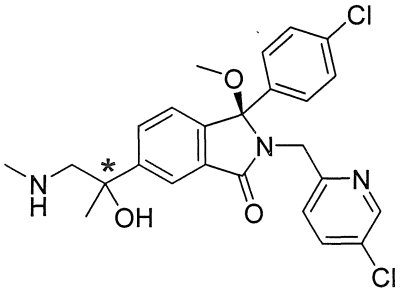
Các hợp chất sau được điều chế theo cách tương tự:

Ví dụ 106 và Ví dụ 107: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(morpholin-4-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (*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 được mô tả trong **Ví dụ 104** và **Ví dụ 105** bằng cách sử dụng morpholin thay cho piperazin. Tinh chế bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được hợp chất theo **Ví dụ 106** dưới dạng chất rắn không màu làm *chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất và hợp chất theo **Ví dụ 107** dưới dạng chất rắn không màu làm *chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai. ^{1}H NMR của cả hai chất đồng phân không đối quang là giống nhau. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,34 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,25 - 7,14 (5H, m), 7,11 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,46 (1H, d), 4,32 (1H, s), 3,61 - 3,55 (4H, m), 2,84 (1H, d), 2,79 (3H, s), 2,67 (1H, d), 2,47 - 2,39 (2H, m), 2,32 - 2,27 (2H, m), 1,50 (3H, s). MS: [M + H]+ = 542

Ví dụ 108 và Ví dụ 109: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(metylamino)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)

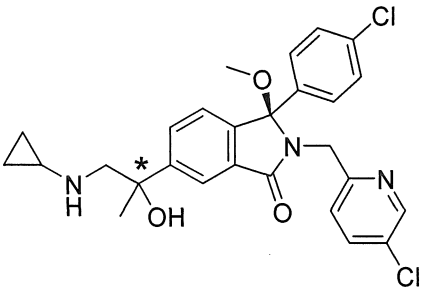


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong **Ví dụ 104** và **Ví dụ 105** bằng cách sử dụng metylamin thay cho piperazin. Tinh chế bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được hợp chất theo **Ví dụ 108** dưới dạng chất rắn không màu làm *chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất và hợp chất theo **Ví dụ 109** dưới dạng chất rắn không màu làm *chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai. ^{1}H NMR của cả hai chất đồng phân không đối quang là giống nhau.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,25 - 7,10 (6H, m), 4,61 (1H, d), 4,47 (1H, d), 3,06 (1H, d), 2,81 (3H, s), 2,72 (1H, d), 2,39 (3H, s), 1,49 (3H, s).

Ví dụ 110 và Ví dụ 111: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-(xyclopropylamino)-2-hydroxypropan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



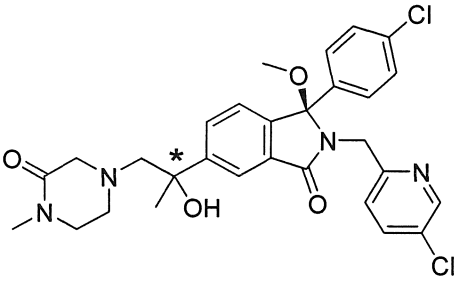
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong **Ví dụ 104** và **Ví dụ 105** bằng cách sử dụng xyclopropylamin thay cho piperazin. Tinh chế bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được hợp chất theo **Ví dụ 110** làm *chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất và hợp chất theo **Ví dụ 111** làm *chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai. ^{1}H NMR của cả hai chất đồng phân không đối quang là giống nhau.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,34 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,19 - 7,08 (6H, 6), 4,60 (1H, d), 4,47 (1H, d),3,90 (1H, bs), 3,22 (1H, d), 2,88 (1H, d), 2,81 (3H, s), 2,16 - 2,09 (1H, m), 1,48 (3H, s), 0,45 - 0,25 (4H, m). MS: [M + H]+ = 512

Ví dụ 112 và Ví dụ 113: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-

hydroxy-1-(4-metyl-3-oxopiperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

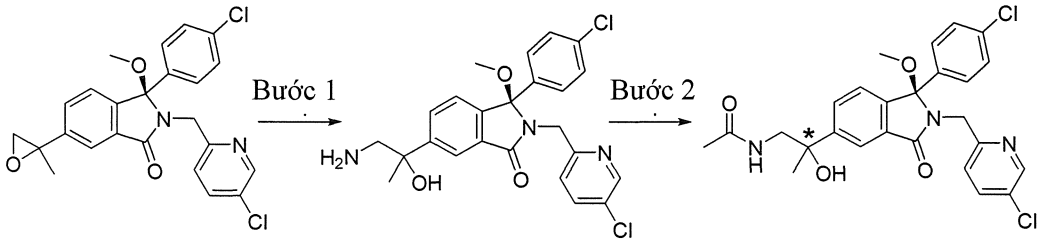
(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong **Ví dụ 104** và **Ví dụ 105** bằng cách sử dụng 1-metylpiperazin-2-on thay cho piperazin. Tinh chế bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được **Ví dụ 112** làm *chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất và hợp chất theo **Ví dụ 113** làm *chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai. ^{1}H NMR của cả hai chất đồng phân không đối quang là giống nhau. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,34 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,68 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,24 - 7,11 (6H, m), 4,59 (1H, d), 4,48 (1H, d), 3,79 (1H, s), 3,23 - 3,04 (3H, m), 2,90 -2,70 (6H, m), 2,81 (3H, s), 2,77 - 2,60 (3H, m), 1,53 (3H, s). MS: [M + H]+ = 569

Ví dụ 114 và **Ví dụ 115: N-{2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxypropyl}axetamit**

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Ví dụ 114 và Ví dụ 115, bước 1: (3*R*)-6-(1-amino-2-hydroxypropan-2-yl)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-metoxyisoindolin-1-on

Cho (3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-metoxy-6-(2-metyloxiran-2-yl)isoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 99** và **Ví dụ 100, bước 1)** (100mg, 0,22mmol) và amoniac 7N trong rượu metanol (5ml, 35mmol) vào lọ nhỏ dùng trong lò vi sóng. Ống này được thổi nitơ, bịt kín, sau đó được khuấy ở nhiệt độ

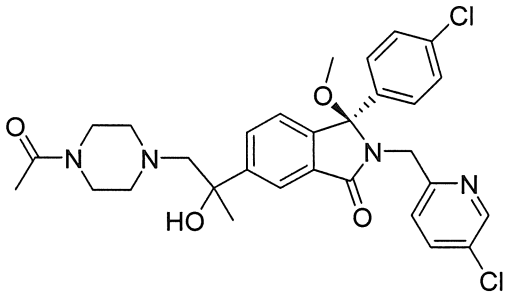
60°C (gia nhiệt bằng nhiệt) trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội, sau đó các chất dễ bay hơi được loại bỏ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (104mg, 0,22mmol, 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,34 - 8,34 (1H, m), 7,96 - 7,94 (1H, m), 7,76 - 7,66 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,25 - 7,11 (6H, m), 4,61 (1H, dd), 4,47 (1H, dd), 3,99 (1H, d), 3,12 (1H, dd,), 2,88 – 2,83 (m, 1H), 2,81 (3H, s), 1,51 (3H, d). Nguyên liệu chứa các tạp chất với lượng không đáng kể nhưng được sử dụng ngay trong bước tiếp theo.

Ví dụ 114 và Ví dụ 115, bước 2: N-{2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxypropyl} axetamit

Khuấy HATU (100mg, 0,26mmol) trong dimetyl formamit (2ml) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó axit axetic băng (14mg, 14*ul*, 0,24mmol) được thêm vào, tiếp đó cho thêm bazơ Hunig (114mg, 156*ul*, 0,88mmol) và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút. Dung dịch chứa (3*R*)-6-(1-amino-2-hydroxypropan-2-yl)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-metoxyisoindolin-1-on (104mg, 0,22mmol) trong dimetyl formamit (2ml) được thêm vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ, sau đó làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong etyl axetat (20ml), rửa bằng dung dịch axit clohydric 1M (10ml), dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước (10ml), làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng Biotage Flashmaster Personal (cột silic oxit 5g), rửa giải bằng 0 - 5% methanol trong etyl axetat để thu được hỗn hợp chất đồng phân không đối quang dưới dạng dầu không màu (90mg, 0,17mmol, 80%). Tinh chế bằng phương pháp điều chế không đối xứng thu được hợp chất theo **Ví dụ 112** dưới dạng chất rắn không màu (7mg) làm *chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất và hợp chất theo **Ví dụ 113** dưới dạng chất rắn không màu (8mg) làm *chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai. ^{1}H NMR của cả hai chất đồng phân không đối quang là giống nhau. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,35 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,23 - 7,13 (6H, m), 5,87 (1H, dd), 4,61 (1H, d), 4,46 (1H, d), 4,12 - 4,12 (1H, m), 3,70 (1H, dd,), 3,49 (1H, dd), 2,81 (3H, s), 1,95 (3H, s), 1,58 (3H, s). MS: [M + H]+ = 514

Ví dụ 116 và Ví dụ 117: (3R)-6-[1-(4-axetylpiperazin-1-yl)-2-hydroxypropan-2-yl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)

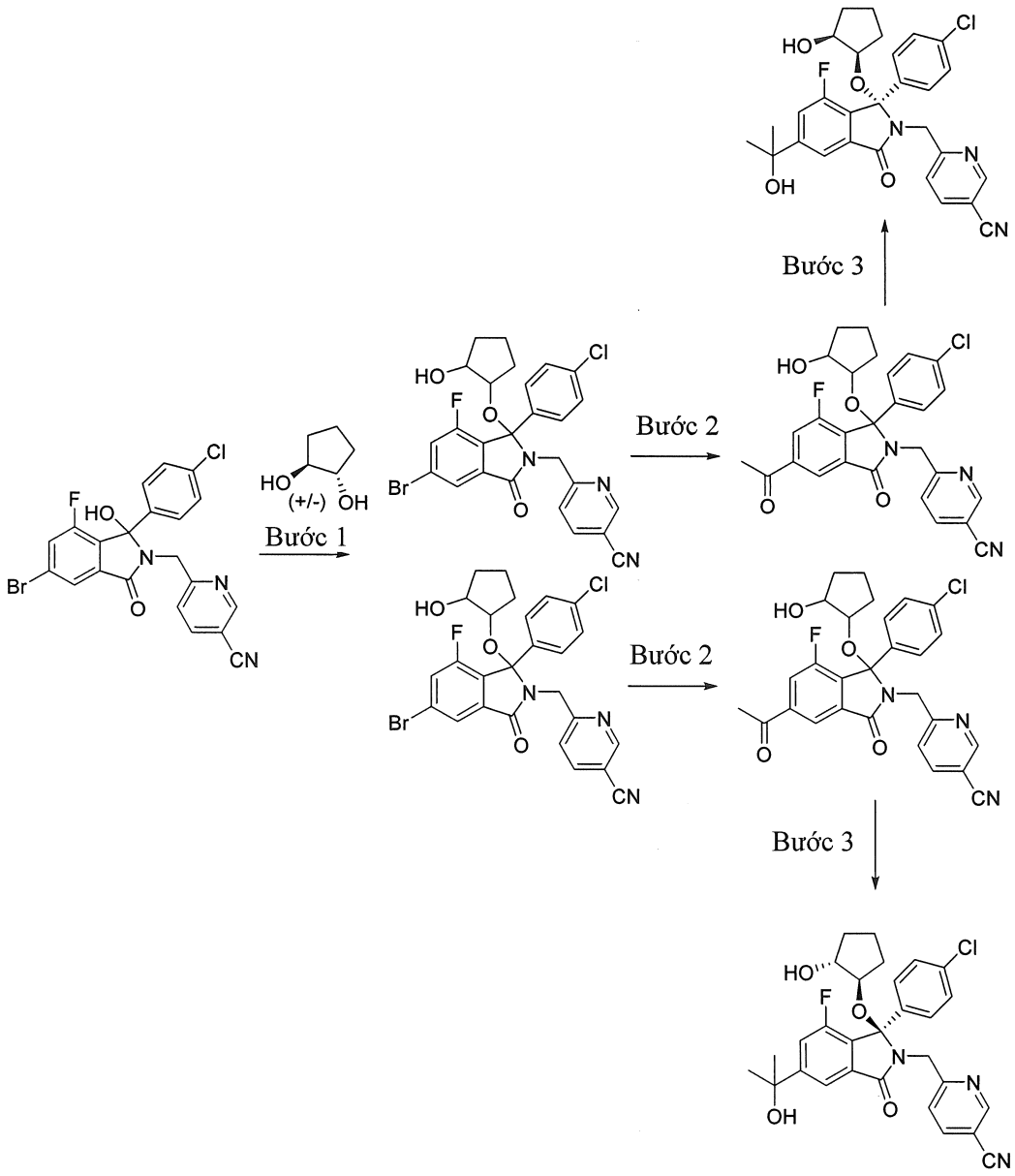


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong **Ví dụ 104** và **Ví dụ 105** bằng cách sử dụng N-axetyl-piperazin thay cho piperazin. Tinh chế bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được hợp chất theo **Ví dụ 116** (59,0mg, 33%) làm *chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất và hợp chất theo **Ví dụ 117** (54,0mg, 30%) làm *chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai.

Hợp chất theo Ví dụ **116:** ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,35 (1H, dd), 7,96 (1H, dd), 7,72 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,24 - 7,18 (5H, m), 7,11 (1H, dd), 4,60 (1H, d), 4,46 (1H, d), 4,11 (1H, s), 3,56 - 3,29 (4H, m), 2,86 (1H, d), 2,78 (3H, s), 2,71 (1H, d), 2,52 - 2,44 (1H, m), 2,38 - 2,33 (2H, m), 2,27 - 2,19 (1H, m), 2,04 (3H, s), 1,53 (3H, s). MS: [M + H]+ = 583.

Hợp chất theo Ví dụ **117:** ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,35 (1H, dd), 7,99 (1H, dd), 7,69 (1H, dd), 7,49 (1H, dd), 7,25 - 7,15 (5H, m), 7,11 (1H, dd), 4,60 (1H, d), 4,47 (1H, d), 4,11 (1H, s), 3,54 - 3,44 (2H, m), 3,38 - 3,33 (2H, m), 2,84 (1H, d), 2,79 (3H, s), 2,71 (1H, d), 2,51 - 2,44 (1H, m), 2,42 - 2,31 (2H, m), 2,29 - 2,22 (1H, m), 2,04 (3H, s), 1,52 (3H, s). MS: [M + H]+ = 583.

Ví dụ 118 và Ví dụ 119: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(2-hydroxyxyclopentyl)oxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril



Ví dụ 118, bước 1: 6-((5-bromo-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((2-hydroxyxyclopentyl)oxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril

Hợp chất 6-((5-bromo-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((2-hydroxyxyclopentyl)oxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (268mg, 15%) được điều chế từ 6-((5-bromo-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (hợp chất theo **Ví dụ 3, bước 1)** (1,50g, 3,17mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2** bằng cách sử dụng (+/-)-trans xyclopentan-1,2-diol thay cho {1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)methanol. Hai chất đồng phân không đối quang được tách ra bằng cách sắc ký sử dụng Biotage, 0 – 60% EtOAc/DCM, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải

nhanh nhất. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,67 (1H, d), 7,85 - 7,81 (2H, m), 7,39 - 7,34 (2H, m), 7,23 - 7,17 (4H, m), 4,71 (1H, d), 4,37 (1H, d), 4,26 - 4,19 (1H, m), 3,79 - 3,70 (1H, m) 1,80 - 1,30 (6H, m) .

Ví dụ 118, bước 2: 6-((5-axetyl-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((2-hydroxyxyclopentyl) oxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (130mg, 54%) được điều chế từ 6-((5-bromo-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((2-hydroxyxyclopentyl)oxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl) nicotinonitril (268mg, 0,47mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3.** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,57 (1H, dd), 8,30 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 7,73 (1H, dd), 7,57 - 7,53 (1H, m), 7,16 (2H, d), 7,10 (2H, d), 4,87 (1H, d), 4,43 (1H, d), 4,15 - 4,09 (1H, m), 3,55 - 3,49 (1H, m), 2,68 (3H, s), 2,03 - 1,95 (1H, m), 1,79 - 1,69 (2H, m), 1,65 - 1,59 (1H, m), 1,48 - 1,24 (2H, m).

Ví dụ 118, bước 3: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(2-hydroxyxyclopentyl)oxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (30mg, 22%) được điều chế từ 6-((5-axetyl-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((2-hydroxyxyclopentyl)oxy)-3-oxoisoindolin-2 yl)metyl)nicotinonitril (130mg, 0,25mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4.** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (1H, dd), 7,85 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,26 - 7,24 (1H, m), 7,16 (2H, d), 7,08 (2H, d), 4,86 (1H, d), 4,42 (1H, d), 4,17 - 4,09 (1H, m), 3,51 (1H, dd), 2,07 - 1,95 (1H, m), 1,88 (1H, s), 1,80 - 1,68 (2H, m), 1,65 - 1,63 (6H, m,), 1,51 - 1,41 (2H, m), 1,25 (1H, d). MS:$[M+H]^+$= 536.

Ví dụ 119, bước 1: 6-((5-bromo-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((2-hydroxyxyclopentyl) oxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril

Hợp chất 6-((5-bromo-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((2-hydroxyxyclopentyl)oxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (1,32g, 74%) được điều chế từ 6-((5-bromo-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (hợp chất theo **Ví dụ 3, bước 1)** (1,50g, 3,17mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2,** bằng cách sử dụng hợp chất (+/-)-trans xyclopentan-1,2-diol

thay cho {1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)methanol. Hai chất đồng phân không đối quang được tách ra bằng Biotage, 0 – 60% EtOAc/DCM, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải chậm nhất. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (1H, d), 7,92 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,46 - 7,38 (1H, m), 7,23 (1H, d), 7,15 (2H, d), 7,09 (2H, d), 4,85 (1H, d), 4,40 (1H, d), 4,15 - 4,08 (1H, m), 3,51 (1H, dd), 2,03 - 1,94 (1H, m), 1,81 – 1,58 (3H, m), 1,53 - 1,42 (3H, m).

Ví dụ 119, bước 2: 6-((5-axetyl-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((2-hydroxyxyclopentyl) oxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril

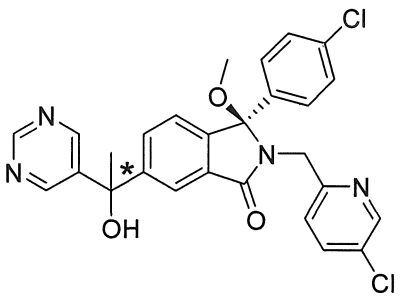
Hợp chất nêu ở đề mục này (323mg, 27%) được điều chế từ hợp chất 6-((5-bromo-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((2-hydroxyxyclopentyl)oxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (1,32g, 2,33mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3.** ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,65 (1H, d), 8,22 (1H, d), 7,84 - 7,77 (2H, m), 7,40 (1H, d), 7,23 (2H, d), 7,19 (2H, d), 4,74 (1H, d), 4,42 (1H, d), 4,22 - 4,16 (1H, m), 3,78 - 3,71 (1H, m), 3,57 (1H, d), 2,67 (3H, s), 2,04 - 1,95 (1H, m), 1,73 - 1,32 (5H, m).

Ví dụ 119, bước 3: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(2-hydroxyxyclopentyl)oxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (48mg, 14%) được điều chế hợp chất từ 6-((5-axetyl-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((2-hydroxyxyclopentyl)oxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (323mg, 0,62mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4.** ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,64 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,42 - 7,38 (2H, m), 7,24 (2H, d), 7,18 (2H, d), 4,70 (1H, d), 4,39 (1H, d), 4,21 - 4,14 (1H, m), 3,77 - 3,71 (1H, m), 3,49 (1H, s), 2,05 - 1,91 (2H, m), 1,78 - 1,32 (m, 11H). MS:$[M+H]^+$= 536.

Ví dụ 120 và Ví dụ 121: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(pyrimidin-5-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



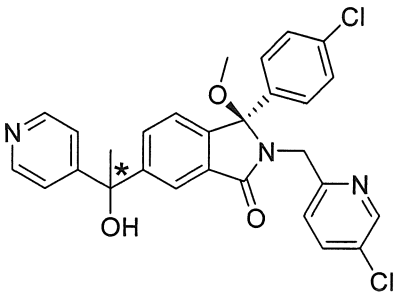
Cho (*R*)-6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-metoxyisoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 55** và **Ví dụ 56, bước 2**) (150mg, 0,34mmol) vào bình đáy tròn. Bình này được thổi N_2 và THF (1ml) được thêm vào, sau đó cho thêm $LaCl_3.2LiCl$ (204µl, 0,34mmol, 0,6M, dung dịch THF), dung dịch này được khuấy trong 1 giờ 30 phút. Trong thời gian này, THF 1 : 1 Et_2O (3ml) dung dịch chứa 5-bromopyrimidin (270mg, 1,70mmol) được làm lạnh đến -110°C và n-BuLi (1,06ml, 1,70mmol, 2,5 M trong hexan) được cho thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -110°C trong 1 giờ. Dung dịch chứa keton được cho thêm vào pyrimidin được lithi hóa và khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ -110°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến RT và được tôi bằng cách cho thêm dung dịch amoni clorua (10ml). Hỗn hợp thô được chiết bằng EtOAc (2 x 10ml) và các chất hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Hai chất đồng phân không đối quang được tinh chế bằng cách sử dụng Biotage, 40 – 100% EtOAc/DCM, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu, dầu này được tách bằng phương pháp SFC điều chế không đối xứng:

Hợp chất theo **Ví dụ 120** (*chất đồng phân rửa giải nhanh nhất) (13mg, 7%) ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9,13 (1H, s), 8,80 (2H, s), 8,34 (1H, d), 8,01 (1H, d), 7,64 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,24 - 7,14 (6H, m), 4,60 (1H, d), 4,46 (1H, d), 2,81 (3H, s), 2,46 (1H, s), 2,08 (3H, s). MS:$[M+H]^+$= 521.

Hợp chất theo **Ví dụ 121** (*chất đồng phân rửa giải chậm nhất) (15mg, 8%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9,13 (1H, s), 8,80 (2H, s), 8,34 (1H, d), 8,02 (1H, d), 7,64 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,23 - 7,14 (6H, m), 4,60 (1H, d), 4,46 (1H, d), 2,81 (3H, s), 2,49 (1H, s), 2,08 (3H, s). MS:$[M+H]^+$= 521.

Ví dụ 122 và Ví dụ 123: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(pyridin-4-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)

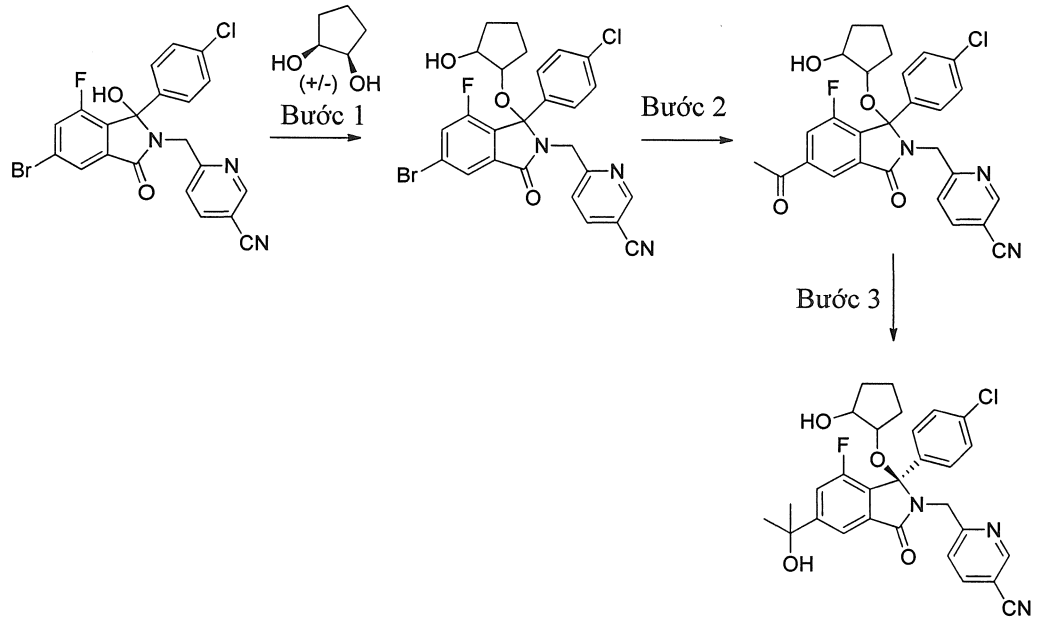


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (*R*)-6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-metoxyisoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 55** và **Ví dụ 56, bước 2**) (150mg, 0,34mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong Ví dụ **77** và Ví dụ **78.** Tách bằng phương pháp không đối xứng thu được:

Hợp chất theo **Ví dụ 122** (*chất đồng phân rửa giải nhanh nhất) (25mg, 11%). ^{1}H_NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,57 - 8,55 (2H, m), 8,34 (1H, d), 8,00 (1H, d), 7,62 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,36 - 7,34 (2H, m), 7,24 - 7,20 (2H, m), 7,18 (3H, d), 7,11 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,45 (1H, d), 2,80 (3H, s), 2,43 (1H, s), 2,01 (3H, s). MS:$[M+H]^+$= 520.

Hợp chất theo **Ví dụ 123** (*Chất đồng phân rửa giải chậm nhất) (25mg, 14%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,58 - 8,55 (2H, m), 8,34 (1H, d), 8,00 (1H, d), 7,62 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,36 - 7,34 (2H, m), 7,24 - 7,14 (5H, m), 7,11 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,46 (1H, d), 2,80 (3H, s), 2,36 (1H, s), 2,01 (3H, s). MS:$[M+H]^+$= 520.

Ví dụ 124: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(2-hydroxyxyclopentyl)oxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril



Ví dụ 124, bước 1: 6-((5-bromo-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((2-hydroxyxyclopentyl) oxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril

Hợp chất 6-((5-bromo-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((2-hydroxyxyclopentyl)oxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (288mg, 25%) được điều chế từ 6-((5-bromo-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (Hợp chất theo **Ví dụ 3, bước 1)** (1,0g, 2,11mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2.** Hai chất đồng phân không đối quang được tách ra bằng Biotage, 0 – 60% EtOAc/DCM, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải nhanh nhất, chất này được xử lý thành hợp chất cuối. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,58 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,44 (1H, dd), 7,22 - 7,18 (3H, m), 7,13 (2H, d), 4,86 (1H, d), 4,43 (1H, d), 3,64 - 3,58 (1H, m), 3,55 - 3,50 (1H, m), 2,34 - 2,25 (1H, m), 2,04 (1H, s), 1,88 - 1,80 (3H, m) 1,74 - 1,64 (1H, m), 1,46 - 1,32 (1H, m).

Ví dụ 124, bước 2: 6-((5-axetyl-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((2-hydroxyxyclopentyl) oxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril

Hợp chất 6-((5-axetyl-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((2-hydroxyxyclopentyl)oxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (180mg, 68%) được điều chế từ 6-((5-bromo-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((2-hydroxyxyclopentyl)oxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (288mg, 0,51mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3.** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,59 (1H, dd), 8,31 (1H, d), 7,86

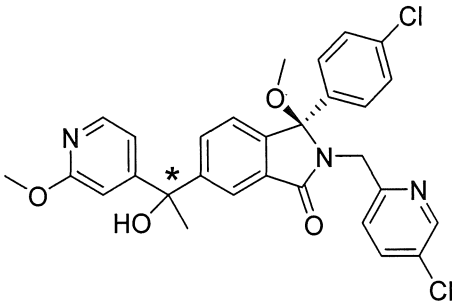
(1H, dd), 7,74 (1H, dd), 7,25 - 7,18 (3H, m), 7,14 (2H, d), 4,88 (1H, d), 4,46 (1H, d), 3,65 - 3,59 (1H, m), 3,50 - 3,48 (1H, m), 2,70 (3H, s), 2,29 (1H, d), 1,88 - 1,79 (2H, m), 1,68 - 1,52 (2H, m), 1,28 - 1,24 (2H, m).

Ví dụ 124, bước 3: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(2-hydroxyxyclopentyl)oxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

Hợp chất 6-(((1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((2-hydroxyxyclopentyl)oxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (31mg, 17%) được điều chế từ hợp chất 6-((5-axetyl-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((2-hydroxyxyclopentyl) oxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (180mg, 0,34mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4.** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,58 (1H, dd), 7,86 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,22 - 7,18 (3H, m), 7,12 (2H, d), 4,87 (1H, d), 4,45 (1H, d), 3,64 - 3,58 (1H, m), 3,49 - 3,45 (1H, m), 2,32 (1H, d), 1,88 (1H, s), 1,88 - 1,77 (2H, m), 1,73 - 1,63 (7H, m), 1,55 - 1,49 (2H, m), 1,40 - 1,32 (1H, m). MS:[M+H]+= 536.

Ví dụ 125 và Ví dụ 126: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



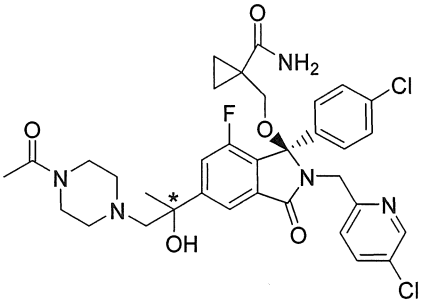
(3R)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-6-(1-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl)-3-metoxyisoindolin-1-on, hợp chất theo **Ví dụ 125,** chất đồng phân không đối quang rửa giải nhanh, (16,6mg, 9%) và hợp chất theo **Ví dụ 126**, chất đồng phân không đối quang rửa giải chậm (15,0mg, 8%) được điều chế từ (R)-6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-metoxyisoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 55** và **Ví dụ 56, bước 2**) (150mg, 0,34mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 120 và Ví dụ 121.** Tinh chế bằng phương pháp

LCMS điều chế không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất theo **Ví dụ 125** chất đồng phân 1:^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,33 (1H, dd), 8,10 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 7,63 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,24 - 7,14 (5H, m), 7,10 (1H, dd), 6,88 (1H, dd), 6,84 (1H, dd), 4,60 (1H, d), 4,45 (1H, d), 3,93 (3H, s), 2,80 (3H, s), 2,22 (1H, s), 1,97 (3H, s). MS: [M + H]+ = 550.

Hợp chất theo **Ví dụ 126** chất đồng phân 2: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,33 (1H, dd), 8,10 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 7,63 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,24 - 7,14 (5H, m), 7,10 (1H, dd), 6,88 (1H, dd), 6,83 (1H, dd), 4,59 (1H, d), 4,46 (1H, d), 3,93 (3H, s), 2,80 (3H, s), 2,23 (1H, s), 1,97 (3H, s). MS: [M + H]+ = 550.

Ví dụ 127: 1-({[(1R)-5-[1-(4-Axetylpiperazin-1-yl)-2-hydroxypropan-2-yl]-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit



(Hợp chất theo Ví dụ này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)

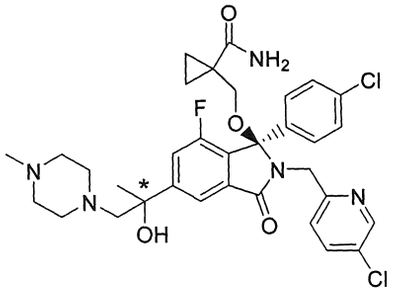
Cho thêm anhydrit axetic (2µl, 0,02mmol) vào dung dịch chứa 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[2-hydroxy-1-(piperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit (hợp chất theo **Ví dụ 68)** (10mg, 0,017mmol) trong DCM (2ml) và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng DCM, rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, làm khô và dung môi được làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7mg, 60%).

1H NMR (400 MHz, DMSO_cap): 8,35 (1H, d), 7,83 (1H, s), 7,73 (1H, dd), 7,53 (1H, d), 7,31 (2H, d), 7,22 (3H, dd), 7,03 (1H, s), 6,92-6,81 (1H, m), 5,30 (1H, s), 4,47 (2H, d), 3,52 (1H, d), 2,97 (1H, d), 2,43-2,24 (4H, m), 1,94 (3H, s), 1,51 (3H, s), 0,99 (1H, dd), 0,95-0,88 (1H, m), 0,55-0,43 (2H, m);

MS: $[M+H]^+$=684

Ví dụ 128 và 129: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



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 68 và Ví dụ 69.**

Hợp chất theo **Ví dụ 128** (chất đồng phân rửa giải nhanh)

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,34 (1H, d), 7,78 (1H, s), 7,72 (1H, dd), 7,53 (1H, d), 7,29 (2H, d), 7,25-7,17 (3H, m), 7,05 (1H, s), 6,87 (1H, s), 5,76 (1H, s), 5,21 (1H, s), 4,72-4,27 (2H, m), 3,53 (1H, d), 2,95 (1H, d), 2,34 (5H, s), 2,17 (4H, s), 2,08 (3H, s), 1,53-1,48 (3H, m), 1,05-0,97 (1H, m), 0,95-0,87 (1H, m), 0,56-0,43 (2H, m).

MS: $[M+H]^+$=656

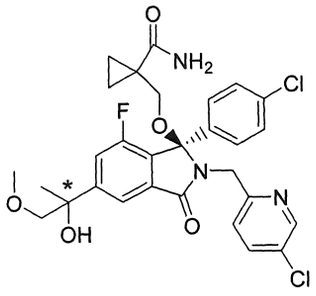
Hợp chất theo **Ví dụ 129** (chất đồng phân rửa giải chậm)

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,36 (1H, d), 7,81 (1H, s), 7,74 (1H, dd), 7,51 (1H, d), 7,32 (2H, d), 7,22 (3H, dd), 7,05 (1H, s), 6,86 (1H, s), 5,76 (1H, s), 5,25 (1H, s), 4,60-4,27 (2H, m), 3,53 (1H, d), 2,94 (1H, d), 2,46-1,96 (12H, m), 1,51-1,46 (3H, m), 1,02-0,86 (2H, m), 0,54-0,41 (2H, m)

MS:$[M+H]^+$=656

Ví dụ 130 và 131: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxy-1-metoxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropan-1-carboxamit

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



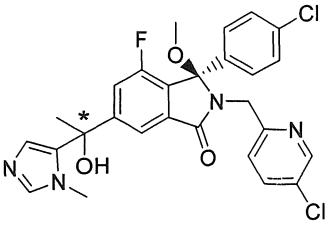
Xử lý 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-metyloxiran-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit (hợp chất theo **Ví dụ 68 và Ví dụ 69, bước 2**) (615mg, 1,1mmol) bằng natri metoxit (11mmol) trong methanol (5ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 65°C trong 2 giờ, làm lạnh, cô, nước được thêm vào và độ pH được điều chỉnh để pH=8. Sản phẩm được chiết bằng DCM, pha hữu cơ được làm khô, dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế trên silic oxit, rửa giải bằng EtOAc – MeOH 0-10% để thu được hỗn hợp của chất đồng phân không đối quang (325mg, 50%). Hai chất đồng phân không đối quang được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng.

Hợp chất theo **Ví dụ 130** (chất đồng phân rửa giải nhanh, 54mg, 8%)**:** 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,35 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,55-7,48 (1H, m), 7,31 (2H, d), 7,23 (3H, dd), 7,00 (1H, s), 6,84 (1H, s), 5,47 (1H, s), 4,47 (2H, s), 3,52-3,42 (3H, m), 3,27 (3H, s), 3,07 (1H, d), 1,45 (3H, s), 1,01-0,87 (2H, m), 0,59-0,43 (2H, m); MS: $[M+H]^+$=588

Hợp chất theo **Ví dụ 131** (chất đồng phân rửa giải chậm, 100mg, 16%): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,35 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,54-7,47 (1H, m), 7,31 (2H, d), 7,23 (3H, dd), 7,00 (1H, s), 6,84 (1H, s), 5,47 (1H, s), 4,47 (2H, s), 3,54-3,42 (3H, m), 3,26 (3H, s), 3,08 (1H, d), 1,46 (3H, s), 1,02-0,88 (2H, m), 0,59-0,43 (2H, m); MS: $[M+H]^+$=588

Ví dụ 132 và 133: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Cho thêm etyl-magie bromua (3M trong ete dietyl, 1,7ml, 5,0mmol) vào dung dịch chứa 1-metyl-5-bromo-imidazol (800mg, 5,0mmol) trong DCM (5ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch chứa (R)-6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-metoxyisoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 55 và Ví dụ 56, bước 2)** (530mg, 1,2mmol) trong THF (10ml) được cho thêm $LaCl_2$ x 2LiCl (0,6M trong THF, 2,0ml, 1,2mmol) và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và một nửa chất phản ứng imidazol Grignard đã điều chế được thêm vào và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, sản phẩm được chiết bằng DCM. Sản phẩm thô được tinh chế trên silic oxit, rửa giải bằng EtOAc – MeOH 0-10% để thu được hỗn hợp của chất đồng phân không đối quang (337mg, 50%). Hai chất đồng phân không đối quang được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng.

Hợp chất theo **Ví dụ 132** (chất đồng phân rửa giải nhanh, 67mg, 11%): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,38 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,54-7,47 (2H, m), 7,32-7,15 (6H, m), 7,03 (1H, d), 6,13 (1H, s), 4,50 (1H, d), 4,38 (1H, d), 3,20 (3H, s), 2,77 (3H, s), 1,82 (3H, s)

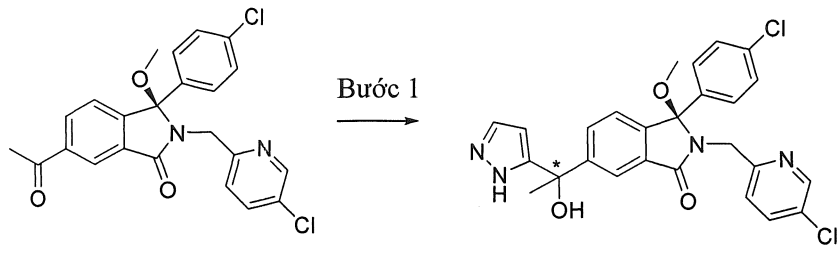
MS: $[M+H]^+$=523

Hợp chất theo **Ví dụ 133** (chất đồng phân rửa giải chậm, 74mg, 12%): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,38 (1H, d), 7,76-7,67 (2H, m), 7,61 (1H, dd), 7,53 (1H, s), 7,32-7,17 (6H, m), 7,06 (1H, d), 6,14 (1H, s), 4,50 (1H, d), 4,37 (1H, d), 3,21 (3H, s), 2,77 (3H, s), 1,82 (3H, s).

MS: $[M+H]^+$=523

Ví dụ 134 và 135: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(1H-pyrazol-5-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



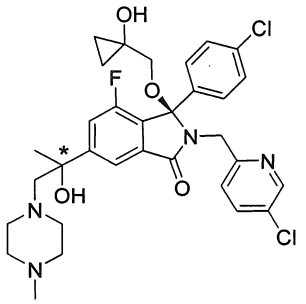
Cho thêm tBuLi (1,6M trong pentan, 0,76ml, 1,22mmol) vào dung dịch chứa 1-tosyl-1*H*-pyrazol (360mg, 0,82mmol) trong THF (2,0ml) ở nhiệt độ -78°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 10 phút. Dung dịch ở nhiệt độ -78°C chứa (R)-6-axetyl-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-metoxyisoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 55 và Ví dụ 56, bước 2)** (272mg, 1,22mmol) được cho thêm nhỏ giọt vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ, sau đó được làm ấm đến RT. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng bão hòa trong nước NH_4Cl, chiết vào EtOAc, rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 0-50% EtOAc trong xăng thu được (3R)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-6-(1-hydroxy-1-(1-tosyl-1*H*-pyrazol-5-yl)etyl)-3-metoxyisoindolin-1-on (76mg). Hợp chất trung gian được hòa tan trong MeOH (8,1ml) và 3,0M dung dịch NaOH (2,71ml) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, chiết vào EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế bằng Biotage (C18) bằng cách sử dụng 50-100% MeCN (HCOOH 0,1%) trong nước (HCOOH 0,1%) thu được hỗn hợp của chất đồng phân (27mg), hỗn hợp này được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng.

Hợp chất theo **Ví dụ 134** chất đồng phân rửa giải nhanh: 1H NMR (500 MHz, CDCl3) 8,36 (1H, s) 8,10-8,04 (1H, m), 7,79-7,78 (1H, m), 7,61-7,59 (1H, m), 7,30-7,28 (1H, m), 7,21-7,14 (6H, m), 6,51-6,50 (1H, m), 4,71-4,61 (2H, m), 2,87-2,83 (3H, m), 2,10-2,02 (3H, m). MS:$[M+H]^+$= 509.

Hợp chất theo **Ví dụ 135** chất đồng phân rửa giải chậm: 1H NMR (500 MHz, CDCl3) 8,37 (1H, s) 8,06-8,05 (1H, m), 7,81-7,79 (1H, m), 7,65-7,64 (1H, m), 7,34-7,31 (1H, m), 7,21-7,13 (6H, m), 6,52-6,51 (1H, m), 4,72 (2H, s br), 2,86 (3H, s), 2,06 (3H, s). MS:$[M-H]^-$= 507

Ví dụ 136 và 137: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl) metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



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 31**, **22** và **23.**

Hợp chất theo **Ví dụ 136** (chất đồng phân không đối quang rửa giải nhanh): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,33 (1H, d), 7,79 (1H, s), 7,68 (1H, dd), 7,50 (1H, d), 7,29 (2H, d), 7,26 (2H, d), 7,14 (1H, d), 5,50 (1H, s), 5,19 (1H, s), 4,69-4,25 (2H, m), 3,17 (1H, d), 2,89 (1H, d), 2,41-2,25 (5H, m), 2,16 (4H, s), 2,08 (3H, s), 1,50 (3H, s), 0,55 (2H, s), 0,40-0,22 (2H, m).

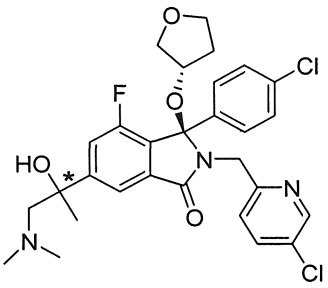
MS: $[M+H]^+$=629

Hợp chất theo **Ví dụ 137** (chất đồng phân không đối quang rửa giải chậm): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,34 (1H, d), 7,81 (1H, s), 7,70 (1H, dd), 7,49 (1H, d), 7,33-7,23 (4H, m), 7,16 (1H, d), 5,49 (1H, s), 5,19 (1H, s), 4,49 (2H, d), 3,18 (1H, d), 2,89 (1H, d), 2,34 (4H, s), 2,17 (4H, s), 2,08 (3H, s), 1,49 (3H, s), 0,54 (2H, s), 0,37-0,20 (2H, m).

MS: $[M+H]^+$=629

Ví dụ 138 và 139: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-(dimetylamino)-2-hydroxypropan-2-yl]-4-flo-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



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 75**, **22 và 23.**

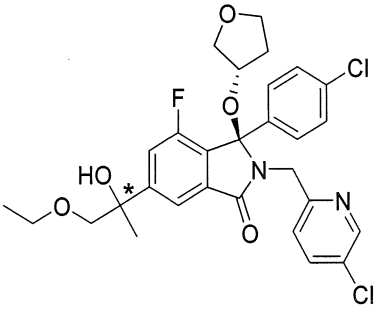
Hợp chất theo **Ví dụ 138** (chất đồng phân không đối quang rửa giải nhanh hơn): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,39 (1H, d), 7,85 (1H, s), 7,74 (1H, dd), 7,51 (1H, d), 7,34-7,21 (5H, m), 5,21 (1H, s), 4,47 (2H, q), 4,04-3,97 (1H, m), 3,73 (1H, q), 3,58-3,50 (1H, m), 3,45-3,39 (1H, m), 3,38 (1H, d), 3,12 (1H, dd), 2,70-2,66 (1H, m), 2,11 (6H, s), 1,72-1,61 (1H, m), 1,48 (4H, s).

MS: $[M+H]^+$=574

Hợp chất theo **Ví dụ 139** (chất đồng phân không đối quang rửa giải chậm hơn): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,38 (1H, d), 7,80 (1H, s), 7,73 (1H, dd), 7,53 (1H, d), 7,34-7,17 (5H, m), 5,20 (1H, s), 4,48 (2H, s), 4,10-3,95 (1H, m), 3,74 (1H, q), 3,60-3,49 (1H, m), 3,13 (1H, dd), 2,59 (1H, d), 2,11 (6H, s), 1,77-1,52 (2H, m), 1,48 (3H, s).

MS: $[M+H]^+$=574

Ví dụ 140 và 141: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(1-etoxy-2-hydroxypropan-2-yl)-4-flo-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



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 75**, và **Ví dụ 130**, nhưng sử dụng natri etoxit thay cho natri metoxit

Hợp chất theo **Ví dụ 140** (chất đồng phân không đối quang rửa giải nhanh hơn) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,38 (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,51 (1H, dd), 7,34-7,19 (5H, m), 5,44 (1H, s), 4,66-4,25 (2H, m), 4,05-3,97 (1H, m), 3,74 (1H, q), 3,59-3,37 (6H, m), 3,14 (1H, dd), 1,75-1,61 (1H, m), 1,60-1,49 (1H, m), 1,46 (3H, s), 1,04 (3H, t)

MS: $[M-H]^-$=573

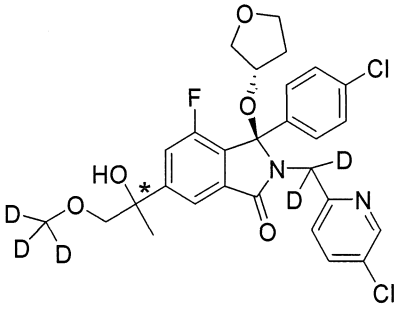
Hợp chất theo **Ví dụ 141** (chất đồng phân không đối quang rửa giải chậm hơn)

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,38 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,53 (1H, d), 7,32-7,22 (5H, m), 5,43 (1H, s), 4,48 (2H, s), 4,05-3,97 (1H, m), 3,74 (1H, q), 3,63-3,35 (6H, m), 3,15 (1H, dd), 1,76-1,62 (1H, m), 1,62-1,51 (1H, m), 1,47 (3H, s), 1,04 (3H, t).

MS: $[M-H]^-$=573

Ví dụ 142 và 143: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)($^2H_2$)metyl]-4-flo-6-[2-hydroxy-1-($^2H_2$)metoxypropan-2-yl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



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 75**, và **Ví dụ 130**, nhưng sử dụng d4-MeOH thay cho MeOH.

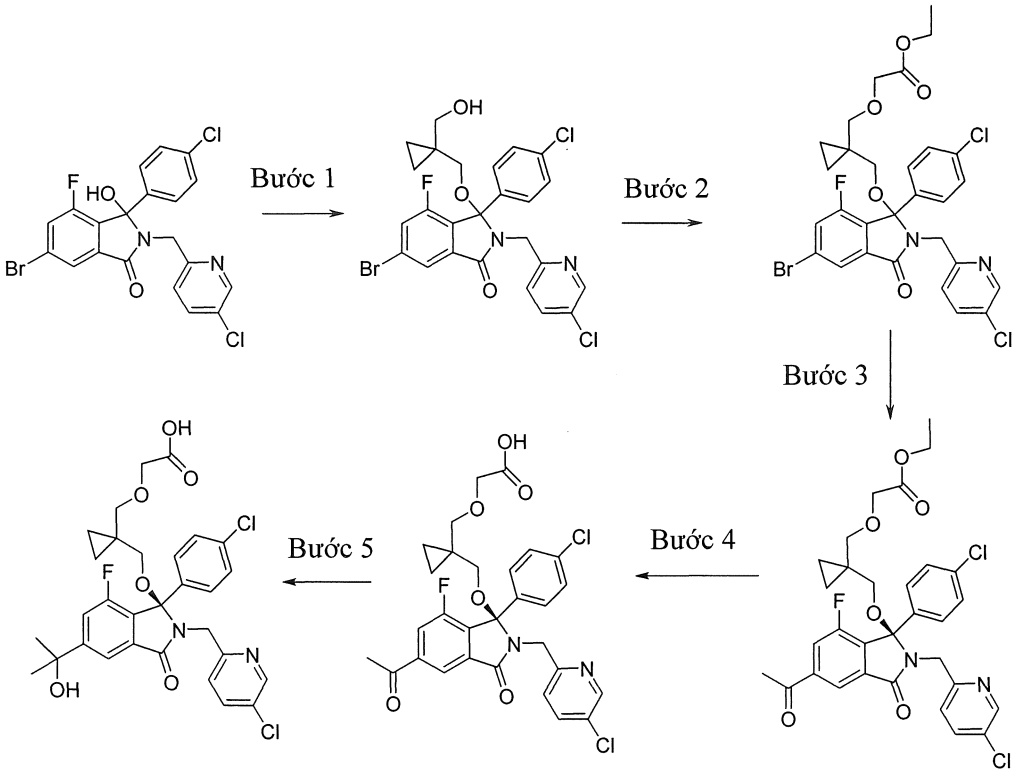
Hợp chất theo **Ví dụ 142** (chất đồng phân không đối quang rửa giải nhanh hơn)

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,40-8,35 (1H, m), 7,82 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,52 (1H, dd), 7,34-7,19 (5H, m), 5,48 (1H, s), 4,05-3,97 (1H, m), 3,74 (1H, q), 3,60-3,35 (4H, m), 3,16 (1H, dd), 1,74-1,60 (1H, m), 1,60-1,49 (1H, m), 1,46 (3H, s); MS: $[M+H]^+$=564

Hợp chất theo **Ví dụ 143** (chất đồng phân không đối quang rửa giải chậm hơn)

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,40-8,35 (1H, m), 7,82 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,52 (1H, dd), 7,33-7,18 (5H, m), 5,48 (1H, s), 4,05-3,97 (1H, m), 3,74 (1H, q), 3,60-3,35 (4H, m), 3,16 (1H, dd), 1,75-1,62 (1H, m), 1,62-1,50 (1H, m), 1,45 (3H, s); MS: $[M+H]^+$=564

Ví dụ 144: axit 2-{[1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropyl]metoxy}axetic



Bước 1: 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-4-flo-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 1, bước 1**) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 3, bước 2** bằng cách sử dụng (1-hydroxymetyl-xyclopropyl)-methanol thay cho 1-hydroxymetyl-xyclopropanol. MS: $[M+H]^+$=567

Bước 2: etyl 2-{[1-({[5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropyl]metoxy}axetat

Cho thêm etyl-diazoaxetat (15% trong toluen, 3,6ml, 4,77mmol) và $RhOAc_2$

(20mg) vào dung dịch chứa hợp chất 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (2,7g, 4,77mmol) trong DCM (30ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 ngày. Lượng etyl diazoaxetat khác (15% trong toluen, 7,2ml, 9,54mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ. Nước được thêm vào và sản phẩm được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khô, dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế trên silic oxit, rửa giải bằng petrol – EtOAc để thu được sản phẩm (1,08g, 35%). MS: $[M+H]^+$=653

Bước 3: etyl 2-{[1-({[(1R)-5-axetyl-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropyl]metoxy}axetat

Chuyển hóa hợp chất etyl 2-{[1-({[5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropyl] metoxy}axetat (1,0g, 1,53mmol) thành hợp chất nêu ở đề mục này (0,61g, 65%) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3.** Chất đồng phân đối ảnh được tách ra bằng phương pháp sắc ký điều chế không đối xứng.

Chất đồng phân đối ảnh rửa giải nhanh: 217mg, 23%, MS:$[M+H]^+$=615

Chất đồng phân đối ảnh rửa giải chậm: 170mg, 18%, MS:$[M+H]^+$=615

Chất đồng phân đối ảnh rửa giải nhanh hơn được sử dụng trong **bước 4**

Bước 4: axit 2-{[1-({[(1R)-5-axetyl-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropyl]metoxy}axetic

Cho thêm LiOH x H_2O (150mg, 3,5mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-{[1-({[(1R)-5-axetyl-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropyl]metoxy}axetat (217mg, 0,35mmol) trong THF (6ml) và nước (2ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Nước được thêm vào, độ pH được điều chỉnh để pH=5 bằng HCl 1M và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, dung môi được làm bay hơi để thu được sản phẩm (172mg, 84%).

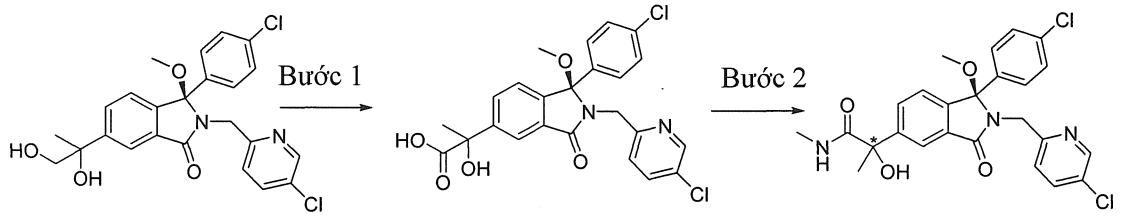
MS: $[M+H]^+$=587

Bước 5: axit 2-{[1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropyl]metoxy}axetic

Chuyển hóa axit 2-{[1-({[(1R)-5-axetyl-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropyl] metoxy}axetic (170mg, 0,29mmol) thành hợp chất nêu ở đề mục này (41mg, 24%) theo cách tương tự như được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4.**

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 12,89-11,96 (1H, m), 8,36 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 7,50 (1H, dd), 7,33-7,23 (4H, m), 7,20 (1H, d), 5,57-5,12 (1H, m), 4,46 (2H, s), 4,01-3,87 (2H, m), 3,47-3,41 (1H, m), 3,38-3,33 (1H, m), 3,03 (1H, d), 2,93 (1H, d), 1,48 (6H, s), 0,41 (2H, s), 0,33-0,15 (2H, m); MS: $[M+H]^+$=603

Ví dụ 145 và 146: 2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxy-N-metylpropanamit (*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bước 1: axit 2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxypropanoic

Hòa tan hợp chất (*R*)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-6-((*R*)-1,2-dihydroxypropan-2-yl)-3-metoxyisoindolin-1-on (được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong **Ví dụ 2** và **14**) (3,28g, 6,93mmol) trong axetonitril (35ml) và dung dịch đệm natri phosphat (1M, pH 6,5, 27ml) được thêm vào. TEMPO (270mg, 1,73mmol), natri clorit (1,25g, 13,9mmol) và natri hypoclorit (10mg, 0,139mmol) được cho thêm lần lượt ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 55°C trong 18 giờ, trước khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cho thêm nước. Độ pH được điều chỉnh đến 8 bằng NaOH 1M, Na_2SO_3 được thêm vào và độ pH được điều chỉnh đến 2 bằng HCl 2M. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc, các chất hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và dung môi được loại bỏ trong chân không. FCC [diclometan-methanol (100:0)→(93:7)] phần cặn thô để thu được hỗn hợp raxemic (1,95g, 58%, 8,5:1 bằng phương pháp NMR); MS:$[M-H]^-$=485,2.

Bước 2: 2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-

dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxy-N-metylpropanamit

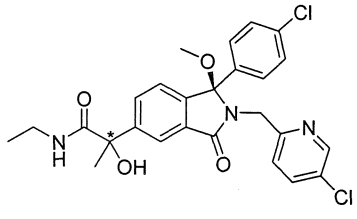
Cho thêm CDI (146mg, 0,903mmol) vào axit 2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxypropanoic (220mg, 0,451mmol) trong THF khan (6,4ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 80°C trong 3 giờ. Sau khi để nguội đến 50°C, metylamin (2M trong THF, 0,80ml, 1,58mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này tronggiờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, EtOAc (10ml) được thêm vào, rửa bằng bão hòa trong nước $NaHCO_3$ (15ml), nước muối (15ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. FCC [xăng-etyl axetat (100:0)→(0:100)] phần cặn thô để thu được hỗn hợp raxemic (94mg, 42%, 7:1 bằng phương pháp NMR). Tinh chế bằng phương pháp HPLC không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất theo **Ví dụ 145**, chất đồng phân chính, rửa giải nhanh (67mg, 30%); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,39 (1H, d), 8,03-7,93 (2H, m), 7,81 (1H, dd), 7,74 (1H, dd), 7,34-7,16 (6H, m), 6,30 (1H, s), 4,53 (1H, d), 4,37 (1H, d), 2,77 (3H, s), 2,58 (3H, d), 1,66 (3H, s); MS:$[M-H]^-$= 499

Hợp chất theo **Ví dụ 146**, chất đồng phân phụ, rửa giải chậm (6mg, 3%); MS:$[M-H]^-$= 499
được tách và phân lập).

Các hợp chất sau được điều chế theo cách tương tự bằng cách sử dụng amin và chất liên kết amit thích hợp ((amide coupling reagent: CDI) hoặc EDCI/HOAt).

Ví dụ 147 và 148: 2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-N-etyl-2-hydroxypropanamit
(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Các hợp chất được điều chế bằng cách sử dụng etylamin và CDI.

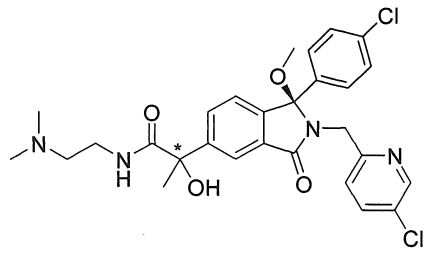
Hợp chất theo **Ví dụ 147**, chất đồng phân chính, rửa giải nhanh (59mg, 24%);

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,39 (1H, d), 8,02-7,93 (2H, m), 7,81 (1H, dd), 7,74 (1H, dd), 7,33-7,16 (6H, m), 6,29 (1H, s), 4,53 (1H, d), 4,37 (1H, d), 3,17-2,98 (2H, m), 2,77 (3H, s), 1,66 (3H, s), 0,99 (3H, t); MS:$[M-H]^-$ 513

Hợp chất theo Ví dụ **148**, chất đồng phân phụ, rửa giải chậm (6mg, 3%); MS:$[M-H]^-$ 513

Ví dụ 149 và 150: 2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-N-[2-(dimetylamino)etyl]-2-hydroxypropanamit

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



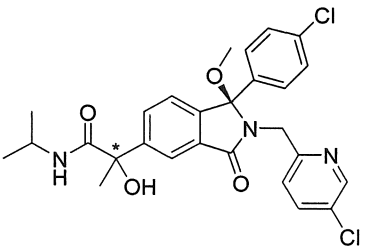
Các hợp chất được điều chế bằng cách sử dụng N1, N1-dimetyletan-1,2-diamin và CDI.

Hợp chất theo Ví dụ **149**, chất đồng phân chính, rửa giải nhanh (139mg): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,39 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,87-7,79 (2H, m), 7,74 (1H, dd), 7,33-7,21 (6H, m), 6,36 (1H, s), 4,53 (1H, d), 4,37 (1H, d), 3,21-3,06 (2H, m), 2,77 (3H, s), 2,27 (2H, t), 2,11 (6H, s), 1,66 (3H, s); MS: $[M+H]^+$=557

Hợp chất theo Ví dụ **150**, chất đồng phân phụ, rửa giải chậm (16mg): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,38 (1H, d), 8,00 (1H, d), 7,89-7,70 (3H, m), 7,32-7,20 (6H, m), 6,36 (1H, s), 4,52 (1H, d), 4,38 (1H, d), 3,23-3,07 (2H, m), 2,77 (3H, s), 2,34-2,28 (2H, m), 2,13 (6H, s), 1,67 (3H, s); MS: $[M+H]^+$=557

Ví dụ 151 và 152: 2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxy-N-(propan-2-yl)propanamit

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



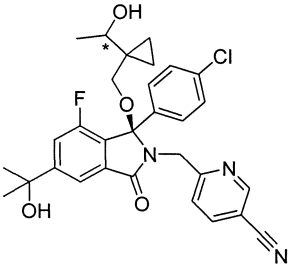
Các hợp chất được điều chế bằng cách sử dụng propan-2-amin và CDI.

Hợp chất theo **Ví dụ 151**, chất đồng phân chính, rửa giải nhanh (181mg)**:** 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,39 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,84-7,71 (2H, m), 7,61 (1H, d), 7,34-7,21 (6H, m), 6,31 (1H, s), 4,53 (1H, d), 4,37 (1H, d), 3,88-3,77 (1H, m), 2,77 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,10 (3H, d), 0,99 (3H, d); MS:$[M-H]^-$= 526

Hợp chất theo **Ví dụ 152**, chất đồng phân phụ, rửa giải chậm (14,5mg); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,39 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,84-7,71 (2H, m), 7,61 (1H, d), 7,33-7,20 (6H, m), 6,31 (1H, s), 4,56-4,48 (1H, m), 4,38 (1H, d), 3,88-3,77 (1H, m), 2,81-2,74 (3H, m), 1,66 (3H, s), 1,12-1,09 (3H, m), 1,00 (3H, d).; MS:$[M-H]^-$= 526

Ví dụ 153 và 154: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-{[1-(1-hydroxyetyl) xyclopropyl]metoxy}-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



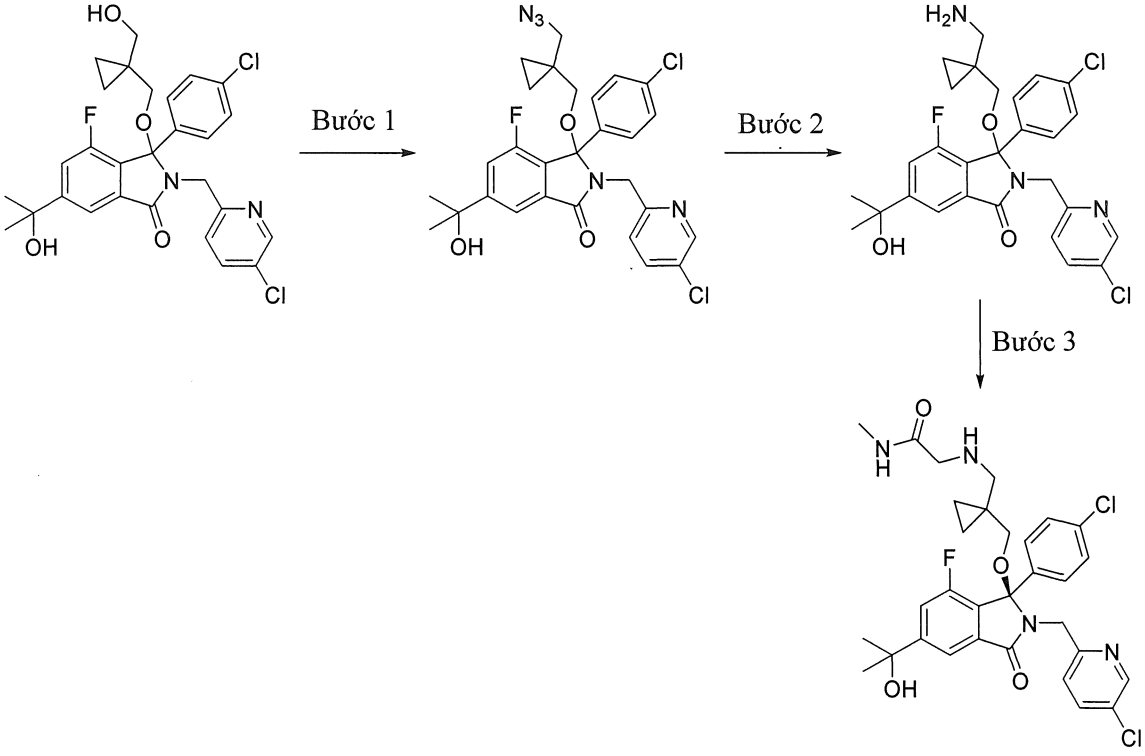
Từ 6-((5-bromo-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl) nicotinonitril (hợp chất theo **Ví dụ 3, Bước 1**), hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 1**, nhưng sử dụng hợp chất theo **Ví dụ điều chế 15** thay cho {1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)methanol. Chất đồng phân được tách ra và phân lập bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng.

Hợp chất theo Ví dụ **153,** chất đồng phân rửa giải nhanh (24mg); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,79 (1H, d), 8,12 (1H, dd), 7,81 (1H, d), 7,54 (1H, dd), 7,39

(1H, d), 7,37-7,21 (4H, m), 5,53-5,13 (1H, m), 4,50 (2H, s), 3,48-3,36 (1H, m), 3,22 (1H, d), 2,89 (1H, d), 1,49 (6H, s), 1,08 (3H, d), 0,51-0,31 (2H, m), 0,20-0,10 (1H, m), 0,06--0,03 (1H, m). MS:$[M-H]^-$=548

Hợp chất theo Ví dụ **154,** chất đồng phân rửa giải chậm (24mg); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,78 (1H, d), 8,12 (1H, dd), 7,81 (1H, d), 7,56-7,49 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,30 (2H, d), 7,25 (2H, d), 5,46-5,26 (1H, m), 4,45 (3H, s), 3,27 (1H, d), 2,84 (1H, d), 1,49 (6H, s), 1,03 (3H, d), 0,47-0,35 (2H, m), 0,22-0,10 (2H, m).MS:$[M-H]^-$= 548

Ví dụ 155: 2-({[1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropyl]metyl}amino)-N-metylaxetamit



Bước 1: 3-((1-(azidometyl)xyclopropyl)metoxy)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)isoindolin-1-on

Cho thêm nhỏ giọt DPPA (652mg, 0,51ml, 2,37mmol) vào dung dịch chứa 3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl) metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)isoindolin-1-on (được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 1, bước 1-4** bằng cách sử dụng (1-hydroxymetyl-xyclopropyl)-methanol thay cho {1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)methanol trong **bước 2**)

(1,17g, 2,15mmol) trong THF (27ml) và dung dịch tạo thành được làm lạnh đến 0°C. DBU (327mg, 0,32ml, 2,15mmol) được cho thêm nhỏ giọt trong 10 phút và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, khi đó chất kết tủa màu trắng được tạo thành. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến RT và được gia nhiệt ở nhiệt độ 45°C trong 4 ngày, sau đó được để nguội đến RT. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước), dung dịch NaOH 0,5M trong nước, nước, nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 0-100% EtOAc trong xăng thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (521mg). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,32 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,48 (1H, dd), 7,42 (1H, dd), 7,25-7,17 (5H, m), 4,54-4,47 (2H, m), 3,44 (1H, d), 3,14 (1H, d), 3,02 (1H, d), 2,95 (1H, d), 1,62 (3H, s), 1,61 (3H, s), 0,52-0,50 (2H, m), 0,35-0,33 (2H, m).

Bước 2: 3-((1-(aminometyl)xyclopropyl)metoxy)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)isoindolin-1-on

Ở nhiệt độ 0°C, cho thêm từng phần vào PPh_3 (237mg, 0,90mmol) vào dung dịch chứa 3-((1-(azidometyl)xyclopropyl)metoxy)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)isoindolin-1-on (468mg, 0,82mmol) trong THF (2,4ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Nước (0,43ml) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 55°C trong 2 giờ, sau đó ở RT qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô lên isolute và được tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 0-80% EtOAc trong xăng (cột amino) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (352mg). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,38 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,51 (1H, dd), 7,40 (1H, dd), 7,29-7,26 (3H, m), 7,21-7,20 (2H, m), 4,53 (1H, d), 4,42 (1H, d), 3,06 (1H, d), 2,99 (1H, d), 2,81 (1H, d), 2,58 (1H, d), 1,61 (3H, s), 1,60 (3H, s), 0,46-0,41 (2H, m), 0,31-0,21 (2H, m).

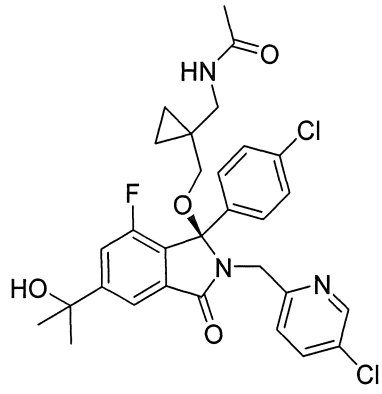
Bước 3: 2-({[1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropyl]metyl}amino)-N-metylaxetamit

Cho thêm 3-((1-(aminometyl)xyclopropyl)metoxy)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)isoindolin-1-on (267mg, 0,49mmol), 2-clo-*N*-metylaxetamit (53mg, 0,49mmol) và natri iodua (7,3mg,

0,049mmol) vào lọ nhỏ dùng trong lò vi sóng, sau đó cho thêm DMF (6,6ml) và Et_3N (0,23ml, 1,62mmol) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 80°C trong 4 giờ, sau đó để nguội đến RT. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 × 50ml), rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế by Biotage (cột amino) bằng cách sử dụng 0-100% EtOAc trong xăng thu được hỗn hợp raxemic dưới dạng chất rắn màu trắng (152mg), chất này được tách ra bằng phương pháp y HPLC không đối xứng.

Hợp chất theo **Ví dụ 155,** chất đồng phân rửa giải chậm (60mg, 20%); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,35 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,61-7,47 (2H, m), 7,32-7,18 (5H, m), 5,35 (1H, s), 4,78-4,31 (2H, m), 3,10-3,01 (3H, m), 3,01-2,93 (1H, m), 2,61-2,54 (4H, m), 2,43-2,36 (1H, m), 1,48 (6H, s), 0,39-0,29 (2H, m), 0,26-0,09 (2H, m); MS: $[M+H]^+$=586

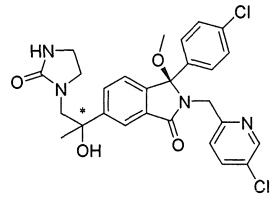
Ví dụ 156: N-{[1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropyl]metyl}axetamit



Cho thêm Et_3N (0,10ml, 0,77mmol) vào dung dịch chứa 3-((1-(aminometyl)xyclopropyl)metoxy)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)isoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 155, bước 2**) (349mg, 0,64mmol) trong DCM/MeOH (3,8ml/1,3ml), sau đó cho thêm Ac_2O (79mg, 0,77mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (20ml), rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế bằng Biotage (cột amino) bằng cách sử dụng 40-100% EtOAc trong xăng thu được hỗn hợp raxemic dưới dạng chất rắn màu trắng (352mg), chất này được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng.

Hợp chất theo **Ví dụ 156,** chất đồng phân rửa giải chậm (159mg, 42%); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,35 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 7,65 (1H, t), 7,50 (1H, dd), 7,32-7,22 (4H, m), 7,20 (1H, d), 5,36 (1H, s), 4,59-4,25 (2H, m), 3,21-3,06 (3H, m), 2,81 (1H, d), 1,78 (3H, s), 1,48 (6H, s), 0,43-0,33 (2H, m), 0,24-0,10 (2H, m); MS: $[M+H]^+$=586

Ví dụ 157 và 158: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(2-oxoimidazolidin-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on
(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Cho thêm NaH (60%, 53mg, 1,32mmol) vào dung dịch chứa 2-imidazolidinon (380mg, 4,4mmol) trong DMF (3ml) trong môi trường trơ. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và sau đó (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-metoxy-6-(2-metyloxiran-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 99 và Ví dụ 100, bước 1)** (200mg, 0,44mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 18 giờ, được tôi bằng nước (10ml) và chiết bằng EtOAc (2x20ml). Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gradien 0-100% EtOAc trong xăng, sau đó bằng gradien 0-20% MeOH trong EtOAc) và các chất đồng phân được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng để thu được:

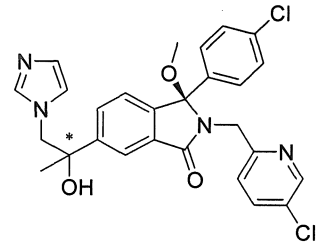
Hợp chất theo **Ví dụ 157,** chất đồng phân 1 dưới dạng chất rắn màu trắng (13mg, 5%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,39 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,79-7,68 (2H, m), 7,33-7,15 (6H, m), 6,28 (1H, s), 5,56 (1H, s), 4,50 (1H, d), 4,39 (1H, d), 3,30 (2H, d), 3,28-3,18 (2H, m), 3,18-3,05 (2H, m), 2,77 (3H, s), 1,47 (3H, s). MS: $[M-H]^-$ = 539.

Hợp chất theo **Ví dụ 158,** chất đồng phân 2 dưới dạng chất rắn màu trắng (12mg, 5%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,40 (1H, d), 7,95 (1H, s), 7,78-7,70 (2H, m), 7,34-7,15 (6H, m), 6,28 (1H, s), 5,57 (1H, s), 4,53 (1H, d), 4,37 (1H, d), 3,32-3,28 (2H, m), 3,28-3,17 (2H, m), 3,17-3,05 (2H, m), 2,76 (3H, s), 1,46 (3H, s).

MS: $[M-H]^-$ = 539.

Ví dụ 159 và 160: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(1H-imidazol-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 157 và 158** bằng cách sử dụng imidazol thay cho 2-imidazolidinon để thu được hợp chất này sau khi tiến hành phương pháp HPLC không đối xứng:

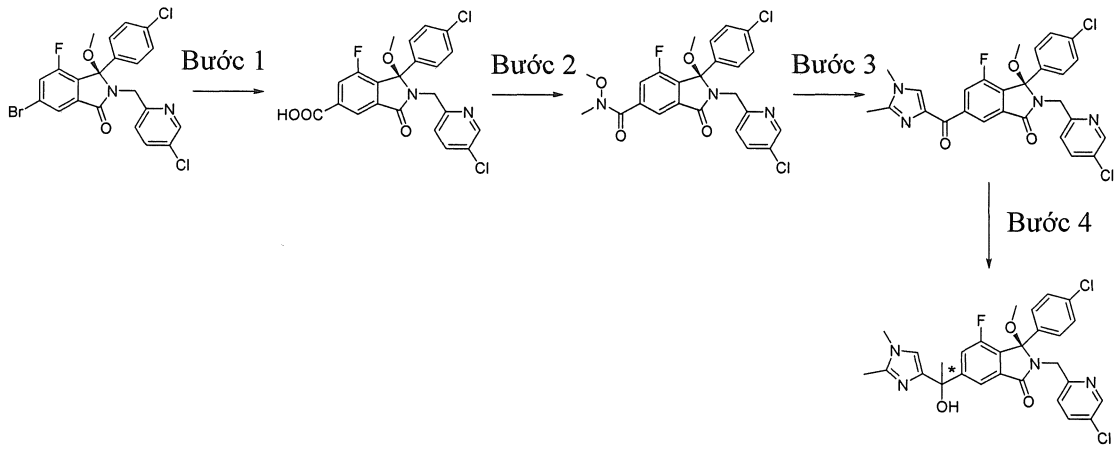
Hợp chất theo **Ví dụ 159,** chất đồng phân 1 (36mg, 16%),1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,40 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,78-7,69 (2H, m), 7,37 (1H, s), 7,35-7,14 (6H, m), 6,92 (1H, s), 6,74 (1H, s), 5,71 (1H, s), 4,52 (1H, d), 4,37 (1H, d), 4,25 (1H, d), 4,15 (1H, d), 2,76 (3H, s), 1,43 (3H, s).

MS: $[M-H]^-$ = 523.

Hợp chất theo **Ví dụ 160,** chất đồng phân 2 (35mg, 16%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,39 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,78-7,68 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,33-7,17 (6H, m), 6,92 (1H, s), 6,78 (1H, s), 5,71 (1H, s), 4,51 (1H, d), 4,39 (1H, d), 4,26 (1H, d), 4,16 (1H, d), 2,77 (3H, s), 1,45 (3H, s).MS: $[M-H]^-$ = 523.

Ví dụ 161 và 162: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-1-hydroxyetyl]-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bước 1: axit (1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-carboxylic

Hỗn hợp của 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 2, bước 1** –chất đồng phân 3(R), được phân lập bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng) (6,0g, 12,1mmol), $LiHCOO{\cdot}H_2O$ (3,4g, 48,5mmol), $Pd(OAc)_2$ (271mg, 1,21mmol), Xantphos (1,39g, 2,42mmol) và TEA (7,0ml, 48,5mmol) trong DMF (70ml) được loại khí trong 15 phút bằng N_2 và sau đó Ac_2O (4,6ml, 48,5mmol) được cho thêm từ từ vào (CẨN THẬN: sự thoát khí). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong môi trường trơ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và phần lớn DMF được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được phân bố giữa HCl 1N (80ml) và EtOAc (80ml), pha hữu cơ được tách ra và rửa bằng nước muối (4x50ml), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không để thu được chất rắn màu cam nhạt, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo without any further tinh chế. MS: $[M+H]^+ = 461$.

Bước 2: (1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-N,1-dimetoxy-N-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-carboxamit

Cho thêm TEA (3,3ml, 22,6mmol) vào dung dịch chứa axit (1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-carboxylic (6,9g, 15,1mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (1,8g, 18,1mmol), EDC (3,5g, 18,1mmol) và HOBt (2,4g, 18,1mmol) trong DMF (60ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 45°C, trong môi trường trơ, trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc (80ml) và rửa

bằng nước (80ml) và nước muối (3x50ml). Pha hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc 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 chất rắn màu vàng (4. 65g, 76% theo 2 bước). MS: $[M- OMe]^-$ = 472.

Bước 3: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Cho thêm BuLi (2,5M trong hexan, 1,65ml, 4,13mmol) vào dung dịch chứa 4-bromo-1,2-dimetyl-1H-imidazol (682mg, 3,9mmol) trong THF khô (15ml) trong môi trường trơ ở nhiệt độ -70°C. Dung dịch này được khuấy trong 8 phút và sau đó BuLi (2,5M trong hexan, 0,5ml, 1,2mmol) được thêm vào từ từ vào để duy trì nhiệt độ bên trong ở -70°C. Sau 5 phút, dung dịch chứa (1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-N,1-dimetoxy-N-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-carboxamit (600mg, 3,9mmol) trong THF khô (8ml) được cho thêm từ từ. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 15 phút và sau đó hỗn hợp này được để ấm dần đến 0°C và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được nạp vào cột silicagel (gradien 0-100% EtOAC trong xăng) để thu được 220mg gôm màu vàng (35%). MS: $[M+H]^+$ = 539.

Bước 4: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-1-hydroxyetyl]-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4** bắt đầu từ (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (200mg, 0,37mmol). Hai chất đồng phân không đối quang được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng.

Hợp chất theo **Ví dụ 161,** Chất đồng phân 1 (28mg,14%): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,39 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,52 (1H, dd), 7,31 (2H, d), 7,25 (3H, d), 6,87 (1H, s), 5,66 (1H, s), 4,51 (1H, d), 4,32 (1H, d), 3,49 (3H, s), 2,87 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,72 (3H, s); MS: $[M+H]^+$ = 555.

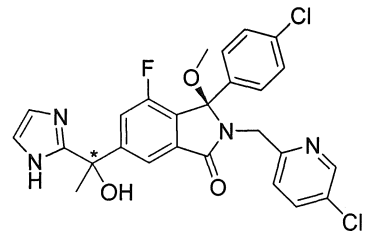
Hợp chất theo **Ví dụ 162,** Chất đồng phân 2 (33mg,16%): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,38 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,52 (1H, dd), 7,30 (2H, d), 7,25

(3H, dd), 6,87 (1H, s), 5,65 (1H, s), 4,49 (1H, d), 4,35 (1H, d), 3,49 (3H, s), 2,88 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,72 (3H, s); MS: $[M+H]^+ = 555$.

Các hợp chất sau được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 161 bằng cách sử dụng dị vòng được lithi hóa thích hợp.

Ví dụ 163 và 164: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1H-imidazol-2-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Các hợp chất được điều chế bằng cách sử dụng imidazol và BuLi được bảo vệ bằng SEM, được khử bảo vệ (TBAF).

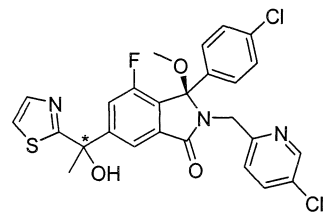
Hợp chất theo **Ví dụ 163** chất đồng phân rửa giải nhanh: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 12,21-11,31 (1H, m), 8,38 (1H, d), 7,77-7,67 (2H, m), 7,57-7,49 (1H, m), 7,30 (2H, d), 7,24 (3H, dd), 6,93 (2H, s), 6,41 (1H, s), 4,49 (1H, d), 4,35 (1H, d), 2,88 (3H, s), 1,87 (3H, s); MS:$[M-H]^-$= 525

Hợp chất theo **Ví dụ 164** chất đồng phân rửa giải chậm: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 11,82 (1H, s), 8,38 (1H, d), 7,77-7,69 (2H, m), 7,52 (1H, dd), 7,31 (2H, d), 7,25 (3H, dd), 7,00 (1H, t), 6,84 (1H, s), 6,40 (1H, s), 4,50 (1H, d), 4,33 (1H, d), 2,87 (3H, s), 1,87 (3H, s).

MS: $[M+H]^+$=527

Ví dụ 165 và 166: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1,3-thiazol-2-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Các hợp chất được điều chế bằng cách sử dụng thiazol.

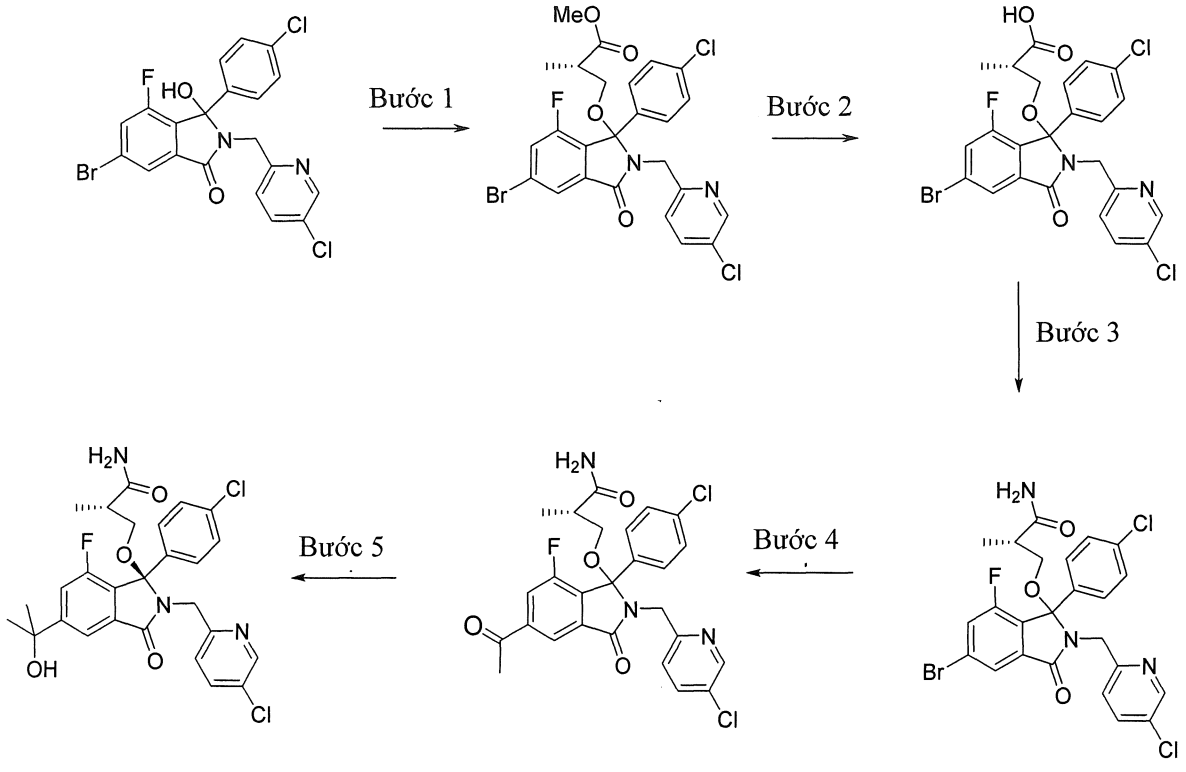
Hợp chất theo **Ví dụ 165** chất đồng phân rửa giải nhanh

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,38 (1H, d), 7,89 (1H, d), 7,80-7,70 (2H, m), 7,67-7,59 (2H, m), 7,33-7,22 (5H, m), 7,10 (1H, s), 4,50 (1H, d), 4,35 (1H, d), 2,87 (3H, s), 1,96 (3H, s); MS: $[M\text{-}OMe]^+$=512

Hợp chất theo **Ví dụ 166** chất đồng phân rửa giải chậm

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,38 (1H, d), 7,89 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,67-7,59 (2H, m), 7,30 (2H, d), 7,25 (3H, d), 7,10 (1H, s), 4,50 (1H, d), 4,35 (1H, d), 2,87 (3H, s), 1,95 (3H, s); MS: $[M\text{-}OMe]^+$=512

Ví dụ 167: (2*S*)-3-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}-2-metylpropanamit



Bước 1: metyl (2*S*)-3-{[5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}-2-metylpropanoat

Cho 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-4-flo-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 1, bước 1)** phản ứng với hợp chất (*S*)-metyl 3-hydroxy-2-metylpropanoat theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2** để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS: $[M+H]^+$ = 583

Bước 2: axit (2*S*)-3-{[5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}-2-metylpropanoic

Kết hợp hợp chất (2*R*)-3-{[5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}-2-metylpropanoat (1,14g, 1,96mmol) và $LiOH.H_2O$ (0,33g, 7,84mmol) trong THF/H_2O (10:1, 11ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm và khuấy ở nhiệt độ này trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (20ml) và rửa bằng HCl 2M. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 20ml) và các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,03g, 92%). MS: $[M+H]^+$=569

Bước 3: (2*S*)-3-{[5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}-2-metylpropanamit

Cho thêm metyl clorofomat (0,14ml, 1,81mmol) và trietylamin (0,25ml, 1,81mmol) vào dung dịch khuấy chứa axit (2*R*)-3-{[5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}-2-metylpropanoic (1,03g, 1,81mmol) trong THF (10ml) ở nhiệt độ -15°C trong môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 15°C trong 1,5 giờ. Metyl clorofomat (0,14ml, 1,81mmol), trietylamin (0,25ml, 1,81mmol) và THF (5ml) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy liên tục trong 1 giờ. Amoniac (7M trong MeOH, 3,87ml) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và các chất rắn được rửa bằng THF (10ml). Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 0-100% EtOAc/Petrol sau đó bằng 0-20% MeOH/EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,72g, 70%); MS: $[M+H]^+$=568

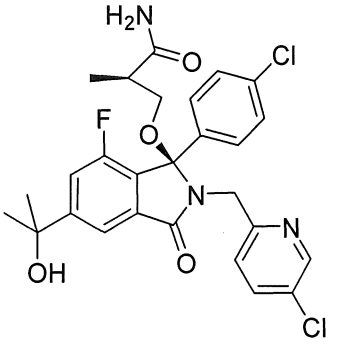
Bước 4: (2*S*)-3-{[5-axetyl-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}-2-metylpropanamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (2*R*)-3-{[5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}-2-metylpropanamit theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 1, bước 3**. (517mg, 77%); MS: $[M+H]^+$=574

Bước 5: (2*S*)-3-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}-2-metylpropanamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (2*R*)-3-{[5-axetyl-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}-2-metylpropanamit theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 66, bước 3**. Tách bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được hợp chất theo **Ví dụ 167** dưới dạng chất rắn không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,38 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,51 (1H, d), 7,37-7,28 (3H, m), 7,28-7,22 (3H, m), 6,84 (1H, s), 5,38 (1H, s), 4,49 (1H, d), 4,42 (1H, d), 3,08-2,96 (2H, m), 2,32-2,22 (1H, m), 1,48 (6H, s), 0,85 (3H, d). MS: $[M+H]^+$=546

Ví dụ 168: (2*R*)-3-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}-2-metylpropanamit

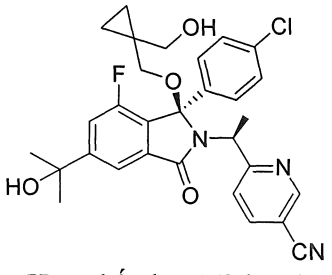


Hợp chất theo **Ví dụ 168** được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 167** bằng cách sử dụng (*R*)-metyl 3-hydroxy-2-metylpropanoat. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,29 (1H, d), 7,82 (1H, s), 7,65 (1H, dd), 7,53 (1H, d), 7,39 (1H, s), 7,23 (2H, d), 7,21 (2H, d), 7,11 (1H, d), 6,92 (1H, s), 5,37 (1H, s), 4,60 (1H, d), 4,37 (1H, d), 3,26 (1H, t), 2,80 (1H, t), 1,49 (7H, s), 0,99 (3H, d). MS: $[M+H]^+$=546

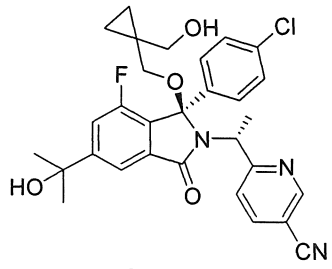
Ví dụ 169: 6-[(1*S*)-1-[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]etyl]pyridin-3-cacbonitril

Ví dụ 170: 6-[(1*R*)-1-[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-

dihydro-1H-isoindol-2-yl]etyl]pyridin-3-cacbonitril



Hợp chất theo Ví dụ 169



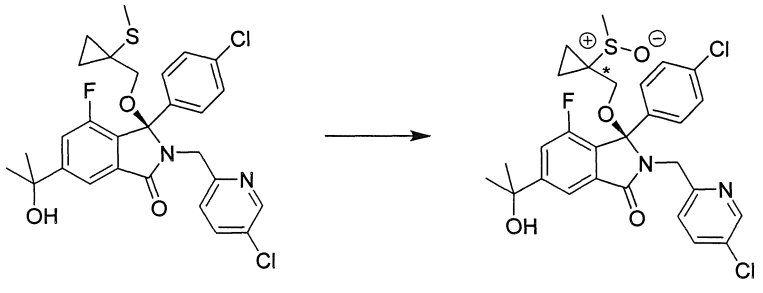
Hợp chất theo Ví dụ 170

Từ axit 5-bromo-2-(4-clo-benzoyl)-3-flo-benzoic (Manchester Organics, MOL1216), hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 3**; bằng cách sử dụng HATU và hợp chất theo **Ví dụ điều chế 31** thay cho $SOCl_2$ và 6-aminometyl-nicotinonitril tương ứng. $LaCl_3 \cdot 2LiCl$ được sử dụng thay cho $ZnCl_2$ trong **bước 4.** Có thể thu được cả hai chất đồng phân bằng cách sử dụng sulfinain không đối xứng thích hợp trong **Ví dụ điều chế 31**.

Hợp chất theo **Ví dụ 169:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,66 (1H, d), 8,07 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,55-7,44 (2H, m), 7,22-7,09 (4H, m), 5,38 (1H, s), 4,55 (1H, t), 3,54 (1H, dd), 3,45 (1H, d), 3,38-3,34 (1H, m), 2,90 (1H, d), 1,84 (3H, d), 1,48 (7H, s), 0,53-0,37 (4H, m). MS: $[M+H]^+$=550

Hợp chất theo **Ví dụ 170:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,66 (1H, d), 8,07 (1H, dd), 7,77 (1H, d), 7,55-7,43 (2H, m), 7,23-7,09 (4H, m), 5,38 (1H, s), 4,55 (1H, t), 3,54 (1H, dd), 3,49-3,37 (2H, m), 2,90 (1H, d), 1,84 (3H, d), 1,48 (7H, s), 0,54-0,37 (4H, m); MS: $[M+H]^+$=550

Ví dụ 171 và 172: (3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[(1-metansulfinylxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



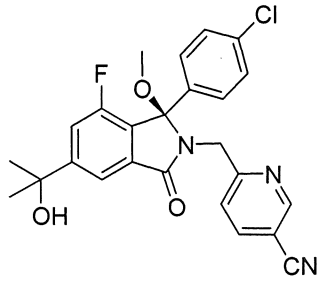
Hòa tan hợp chất (3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-{[1-(metylsulfanyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-

isoindol-1-on (được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong **Ví dụ 3**, bằng cách sử dụng hợp chất theo **Ví dụ điều chế 32**) (60mg, 0,11mmol) trong HCl 1M (2ml) và methanol (4ml). Natri periodat (69mg, 0,32mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (10ml) và chiết bằng DCM (3 x 20ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tách bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất theo **Ví dụ 171:** ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,38 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 7,51-7,35 (1H, m), 7,35-7,15 (6H, m), 4,53 (1H, d), 4,35 (1H, d), 3,58 (1H, d), 3,50 (1H, q), 3,31 (1H, d), 2,65 (3H, s), 2,01 (1H, s), 1,33-1,20 (3H, m), 1,20-1,13 (1H, m), 0,82-0,62 (2H, m). MS: $[M+H]^+$=577

Hợp chất theo **Ví dụ 172:** ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,40 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,58 (1H, dd), 7,46 (1H, dd), 7,35-7,29 (1H, m), 7,26 (2H, d), 4,59 (1H, d), 4,26 (1H, d), 3,60 (1H, d), 3,39 (1H, d), 2,68 (3H, s), 2,04 (1H, s), 1,63 (7H, d), 1,33-1,24 (1H, m), 1,12-1,00 (1H, m), 0,81-0,68 (2H, m). MS: $[M+H]^+$=577

Ví dụ 173: 6-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril.

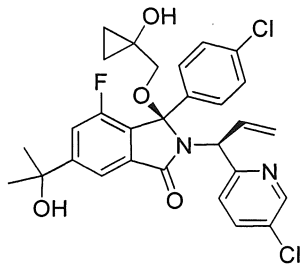


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự trong **Ví dụ 2** bằng cách sử dụng 6-[5-bromo-1-(4-clo-phenyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl]-nicotinonitril (hợp chất theo **Ví dụ 3, bước 1**).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,80 (1H, d), 8,12 (1H, dd), 7,83 (1H, d), 7,54 (1H, dd), 7,40 (1H, d), 7,30 (2H, d), 7,29-7,22 (2H, m), 5,37 (1H, s), 4,56 (1H, d), 4,49 (1H, d), 2,93 (3H, s), 1,49 (6H, s). MS: $[M-CH_3O]^+$=434

Ví dụ 174: (3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(1*S*)-1-(5-clopyridin-2-yl)prop-2-en-1-yl]-4-flo-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-

isoindol-1-on

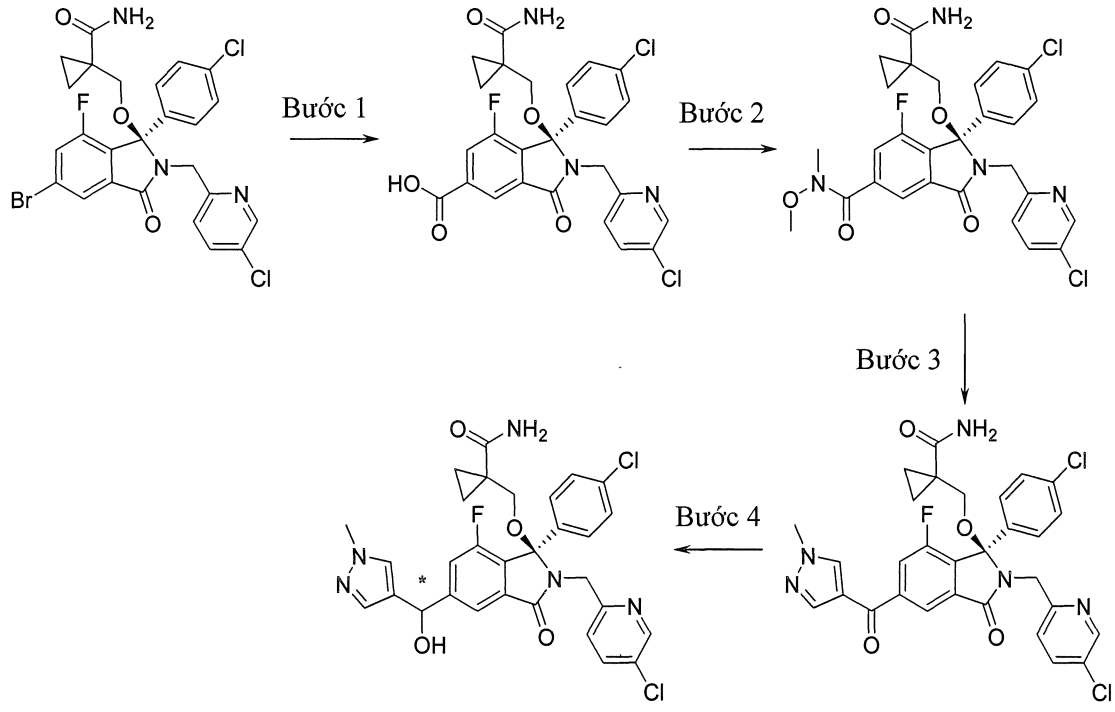


Từ axit 5-bromo-2-(4-clo-benzoyl)-3-flo-benzoic (Manchester Organics, MOL1216), hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 3**; bằng cách sử dụng HATU và hợp chất theo **Ví dụ điều chế 33** thay cho $SOCl_2$ và 6-aminometyl-nicotinonitril tương ứng. $LaCl_3 \cdot 2LiCl$ được sử dụng thay cho $ZnCl_2$ trong **bước 4.**

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,22 (1H, d), 7,78-7,68 (2H, m), 7,54-7,47 (1H, m), 7,38 (1H, d), 7,29 (2H, d), 7,16 (2H, d), 6,65-6,53 (1H, m), 5,62 (1H, s), 5,35 (1H, s), 5,28-5,17 (2H, m), 5,01 (1H, d), 3,48 (1H, d), 2,93 (1H, d), 1,48 (6H, d), 0,70-0,63 (2H, m), 0,58-0,45 (2H, m); MS: $[M+H]^+$=557

Ví dụ 175 và 176: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[hydroxy(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bước 1: axit (1R)-1-[(1-Carbamoylxyclopropyl)metoxy]-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-carboxylic

Chuyển hóa 1-({[(1R)-5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit (hợp chất theo **Ví dụ 4, bước 1**, chất đồng phân đối ảnh-R được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng) (5,0g, 8,6mmol), thành hợp chất nêu ở đề mục này (3,6g, 78%) theo quy trình tương tự như được mô tả trong **Ví dụ 161 và Ví dụ 162, bước 1.** MS: $[M+H]^+ = 544$.

Bước 2: (1R)-1-[(1-carbamoylxyclopropyl)metoxy]-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-N-metoxy-N-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-carboxamit

Cho axit (1R)-1-[(1-carbamoylxyclopropyl)metoxy]-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-carboxylic (2,1g, 3,8mmol) phản ứng với N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (443mg, 4,5mmol), theo quy trình tương tự như được mô tả trong **Ví dụ 161 và Ví dụ 162, bước 2** để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu kem (963mg, 44%). MS: $[M+H]^+ = 587$.

Bước 3: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit

Cho thêm nhỏ giọt dung dịch chứa 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol (123µl, 1,19mmol) trong THF (1ml) vào dung dịch chứa n-BuLi (2,06 M trong hexan, 500µl, 1,19mmol) trong THF (3ml) ở nhiệt độ -78 °C, duy trì nhiệt độ < -65 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút trước khi cho thêm nhỏ giọt (1R)-1-[(1-carbamoylxyclopropyl)metoxy]-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-N-metoxy-N-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-carboxamit (200mg, 0,34mmol) trong THF (1ml) trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ -78 °C trước khi được ấm đến nhiệt độ trong phòng, sau đó hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (2ml). Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (2ml) và chiết bằng 3x EtOAc (5ml). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng

nước muối (5ml), làm khô bằng $MgSO_4$, cô trong chân không và tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 20-100% EtOAc/trong xăng làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu kem (141mg, 68%). MS: $[M+H]^+ = 608$.

Bước 4: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[hydroxy(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit

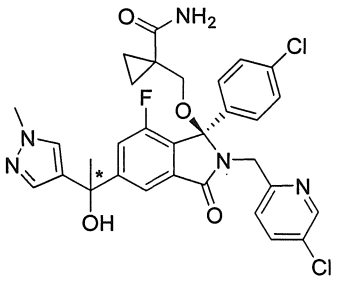
Cho thêm $NaBH_4$ (35mg, 0,92mmol) vào dung dịch chứa 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit (141mg, 0,23mmol) trong EtOH (3ml) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch NH_4Cl bão hòa (1ml) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (2ml) trước khi chiết bằng 3x EtOAc (5ml). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5ml), được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không để thu được hỗn hợp chất đồng phân không đối quang dưới dạng chất rắn màu trắng (129mg). Tách hỗn hợp này bằng phương pháp HPLC không đối xứng thu được:

Hợp chất theo **Ví dụ 175** *(rửa giải nhanh) dưới dạng chất rắn màu trắng (45mg). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,34 (1H, dd), 7,74-7,70 (2H, m), 7,56 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,33-7,28 (3H, m), 7,25-7,21 (3H, m), 7,05-6,80 (2H, m), 5,94 (1H, d), 5,81 (1H, d), 4,46 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,48 (1H, d), 3,08 (1H, d), 0,99-0,86 (2H, m), 0,58-0,46 (2H, m).MS: $[M+H]^+ = 610$.

Hợp chất theo **Ví dụ 176** *(rửa giải chậm) dưới dạng chất rắn màu trắng (37mg). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,34 (1H, dd), 7,74-7,68 (2H, m), 7,56 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,34-7,28 (3H, m), 7,23 (3H, dd), 6,93 (2H, s), 5,94 (1H, d), 5,81 (1H, d), 4,46 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,48 (1H, d), 3,07 (1H, d), 1,01-0,88 (2H, m), 0,59-0,46 (2H, m). MS: $[M+H]^+ = 610$.

Ví dụ 177 và 178: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-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 được tách và phân lập)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit (hợp chất theo **Ví dụ 175 và Ví dụ 176, bước 3**) theo phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4.**

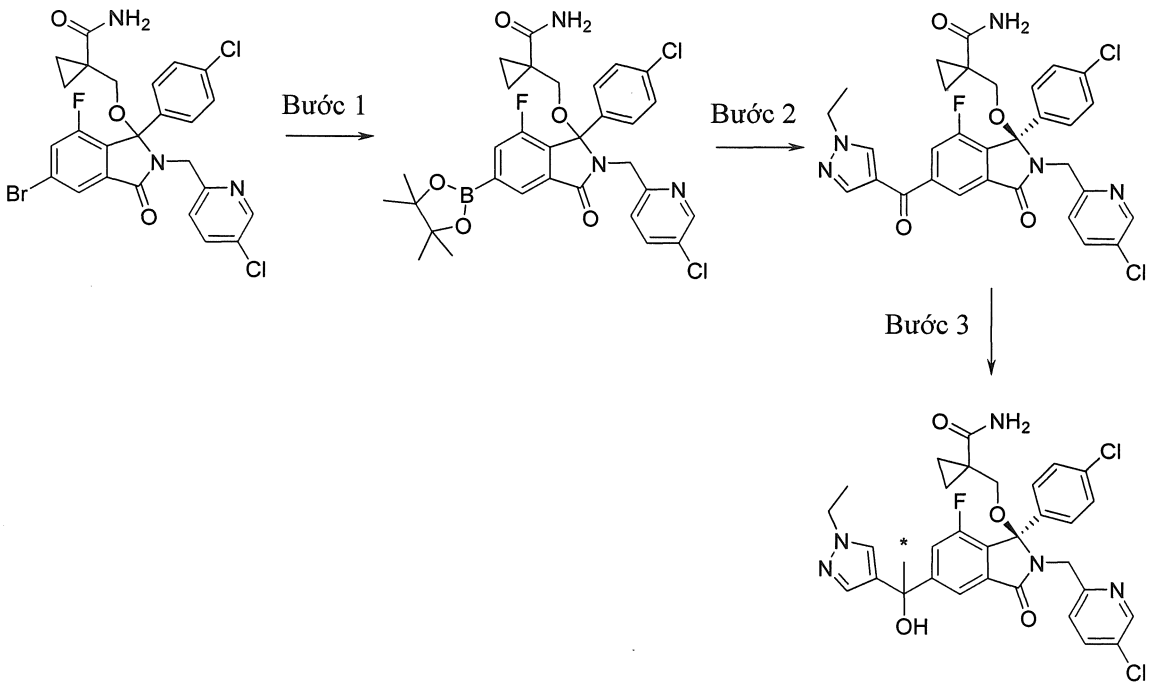
Tách hỗn hợp này bằng phương pháp HPLC không đối xứng thu được:

Hợp chất theo **Ví dụ 177** *(rửa giải nhanh) dưới dạng chất rắn màu trắng (20mg). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,34 (1H, dd), 7,74-7,70 (2H, m), 7,60 (1H, d), 7,50 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,30 (2H, d), 7,24-7,20 (3H, m), 7,07-6,77 (2H, m), 5,87 (1H, s), 4,45 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,45 (1H, d), 3,10 (1H, d), 1,79 (3H, s), 1,00-0,88 (2H, m), 0,58-0,44 (2H, m). MS:$[M+H]^+$ = 624.

Hợp chất theo **Ví dụ 178** *(rửa giải chậm) dưới dạng chất rắn màu trắng (21mg). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,34 (1H, dd), 7,74-7,70 (2H, m), 7,60 (1H, d), 7,51 (1H, dd), 7,36 (1H, d), 7,30 (2H, d), 7,22 (3H, d), 6,92 (2H, s), 5,87 (1H, s), 4,45 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,45 (1H, d), 3,09 (1H, d), 1,79 (3H, s), 1,01-0,88 (2H, m), 0,58-0,44 (2H, m).MS: $[M+H]^+$ = 624.

Ví dụ 179 và 180: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-5-[1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-hydroxyetyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bước 1: 1-({[1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit

Kết hợp amit của axit 1-[5-bromo-1-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yloxymetyl]-xyclopropancarboxylic (hợp chất theo **Ví dụ 4, bước 1**) (10,0g, 17,3mmol), bis(pinacolato)dibo (4,6g, 18,1mmol) và KOAc (3,4g, 34,6mmol) trong dioxan (64ml) và hỗn hợp này được loại khí bằng nitơ trong 15 phút trước khi cho thêm $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (424mg, 0,52mmol) và loại khí trong 5 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 90°C trong 2 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (60ml) và chiết bằng 3x EtOAc (50ml). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (60ml), được làm khô bằng $MgSO_4$ và khử trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (12,4g, 92%). MS: $[M+H]^+ = 626$.

Bước 2: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-5-(1-etyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit

Kết hợp hợp chất 1-({[1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit (5,0g, 8,0mmol), 1-etyl-4-iodo-pyrazol

(1,9g, 8,5mmol), K_2CO_3 (3,3g, 24,0mmol) và Pd(dppf)Cl_2.DCM (654mg, 0,80mmol) trong bình đáy tròn và bình này được nạp lại nitơ trước khi cho thêm anisol (80ml). Dung dịch được thổi bình cầu chứa CO trước khi bình cầu chứa CO mới được thêm vào ở phía trên thiết bị ngưng tụ và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội, lọc qua xelit và khử trong chân không trước khi phần cặn được tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 0-100% EtOAc/ trong xăng làm dung môi rửa giải, sau đó bằng phương pháp HPLC điều chế đối xứng để thu được hỗn hợp raxemic dưới dạng chất rắn màu vàng (626mg). HPLC không đối xứng hỗn hợp nêu trên thu được hợp chất nêu ở đề mục này (250mg, 5%). MS: $[M+H]^+ = 622$.

Bước 3: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-5-[1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-hydroxyetyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit

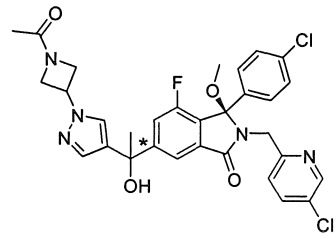
Chuyển hóa hợp chất 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-5-(1-etyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit thành hợp chất nêu ở đề mục này theo phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4.** Tách hỗn hợp chất đồng phân không đối quang bằng phương pháp HPLC không đối xứng thu được:

Hợp chất theo **Ví dụ 179** *(rửa giải nhanh) dưới dạng chất rắn màu trắng (65mg). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,34 (1H, d), 7,75-7,69 (2H, m), 7,66 (1H, s), 7,51 (1H, dd), 7,36 (1H, d), 7,30 (2H, d), 7,23 (3H, d), 7,05-6,95 (1H, m), 6,89-6,76 (1H, m), 5,87 (1H, s), 4,45 (2H, s), 4,07 (2H, q), 3,45 (1H, d), 3,09 (1H, d), 1,80 (3H, s), 1,35 (3H, t), 1,00-0,88 (2H, m), 0,57-0,45 (2H, m). MS: $[M+H]^+ = 638$.

Hợp chất theo **Ví dụ 180** *(rửa giải chậm) dưới dạng chất rắn màu trắng (82mg). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,34 (1H, d), 7,75-7,69 (2H, m), 7,66 (1H, s), 7,50 (1H, dd), 7,36 (1H, d), 7,30 (2H, d), 7,22 (3H, d), 7,00 (1H, d), 6,83 (1H, s), 5,87 (1H, s), 4,46 (2H, s), 4,08 (2H, q), 3,45 (1H, d), 3,09 (1H, d), 1,80 (3H, s), 1,35 (3H, t), 1,00-0,87 (2H, m), 0,57-0,44 (2H, m). MS: $[M+H]^+ = 638$.

Ví dụ 181 và 182: (3R)-6-{1-[1-(1-axetylazetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-1-

hydroxyetyl}-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)

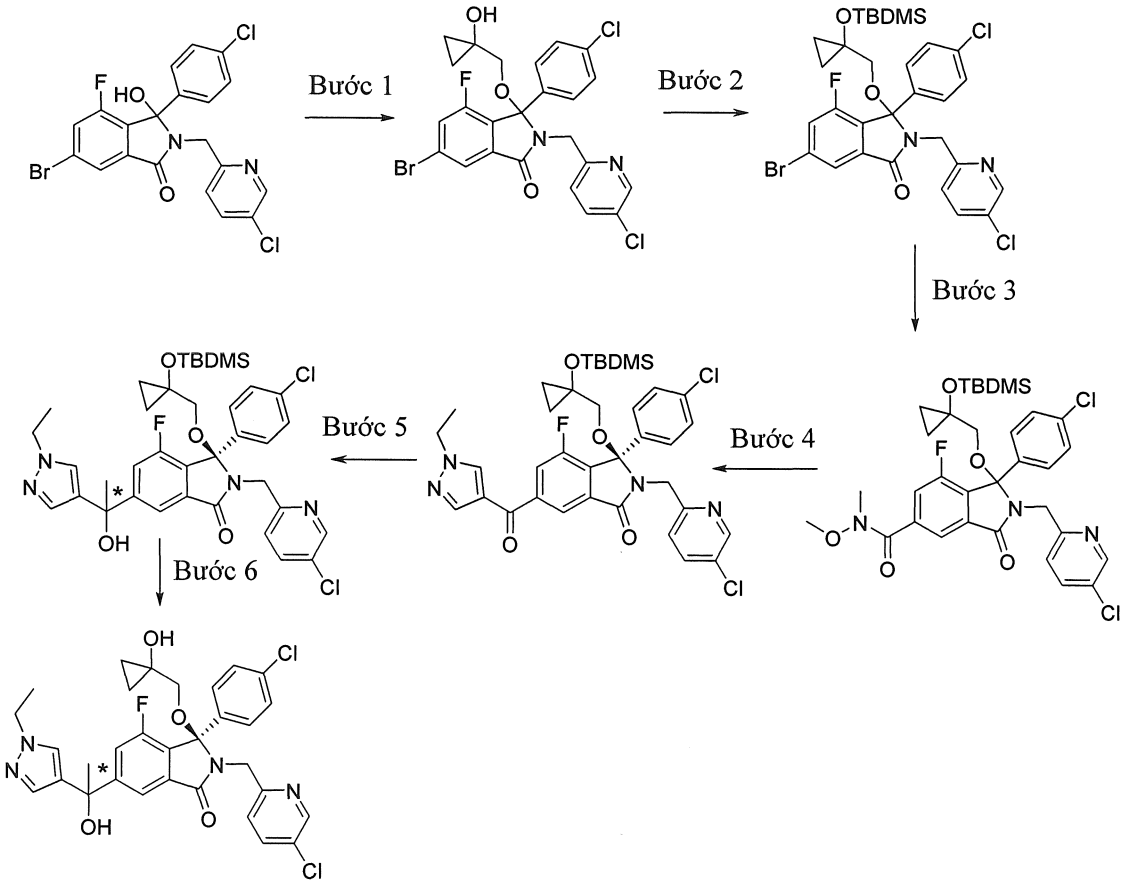


Hợp chất theo **Ví dụ 181,** chất đồng phân 1 (35mg, 6% theo 2 bước): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,38 (1H, d), 7,83 (1H, s), 7,77-7,70 (2H, m), 7,55-7,47 (2H, m), 7,34-7,17 (5H, m), 5,94 (1H, s), 5,24-5,14 (1H, m), 4,56-4,46 (2H, m), 4,40-4,29 (2H, m), 4,29-4,20 (1H, m), 4,11-4,02 (1H, m), 2,88 (3H, s), 1,81 (6H, d); MS: $[M+H]^+$ = 624.

Hợp chất theo **Ví dụ 182,** chất đồng phân 2 (45mg, 7%, theo 2 bước): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,38 (1H, d), 7,84 (1H, s), 7,77-7,70 (2H, m), 7,55-7,47 (2H, m), 7,34-7,18 (5H, m), 5,94 (1H, s), 5,25-5,15 (1H, m), 4,57-4,46 (2H, m), 4,41-4,30 (2H, m), 4,30-4,21 (1H, m), 4,11-4,03 (1H, m), 2,89 (3H, s), 1,81 (6H, s); MS: $[M+H]^+$ = 624.

Ví dụ 183 và 184: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-hydroxyetyl]-4-flo-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bước 1: 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-bromo-3-(4-clo-phenyl)-2-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-4-flo-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 1, bước 1**) và 1-hydroxymetyl-xyclopropanol (hợp chất theo **Ví dụ điều chế 2**) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 3, bước 2**; MS: $[M-C_4H_8O_2]^+$ = 465.

Bước 2: 6-bromo-3-({1-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]xyclopropyl}metoxy)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Cho hợp chất 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (10,9g, 19,7 mmol phản ứng với tert-butyldimetylsilyl clorua (6,8g, 45,3mmol) theo cách tương tự như được mô tả trong **Ví dụ 22 và Ví dụ 23, bước 1** để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (11,9g, 91%). MS: $[M-C_{10}H_{21}O_2Si]^+$ = 465.

Bước 3: 1-({1-[(tert-Butyldimetylsilyl)oxy]xyclopropyl}metoxy)-1-(4-clophenyl)-

2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-N-metoxy-N-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-carboxamit

Cho 6-bromo-3-({1-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]xyclopropyl}metoxy)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (2,3g, 3,5mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (501mg, 5,1mmol), chất xúc tác Xantphos G3 (322mg, 0,3mmol) và Na_2CO_3 (1,1g, 10,2mmol) vào bình đáy tròn và bình này được nạp lại nitơ trước khi cho thêm toluen (34ml). Dung dịch được thổi CO trong 15 phút trước khi bình cầu mới chứa CO được đặt lên thiết bị ngưng tụ và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng nước (30ml) và chiết bằng 3x EtOAc (30ml). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), làm khô bằng $MgSO_4$, khử trong chân không và tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng 0-100% EtOAc/trong xăng làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình màu cam (1,3g, 57%). MS: $[M-C_{10}H_{21}O_2Si]^+ = 472$.

Bước 4: (3R)-3-({1-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]xyclopropyl}metoxy)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(1-etyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-4-flo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 1-({1-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]xyclopropyl}metoxy)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-N-metoxy-N-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-carboxamit theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 175 và Ví dụ 176, bước 3,** bằng cách sử dụng 4-bromo-1-etyl-1H-pyrazole thay cho 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol. Chất đồng phân đối ảnh mong muốn được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng. MS: $[M-C_{10}H_{21}O_2Si]^+ = 507$.

Bước 5: (3R)-3-({1-[(tert-Butyldimetylsilyl)oxy]xyclopropyl}metoxy)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-hydroxyetyl]-4-flo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất (3R)-3-({1-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]xyclopropyl}metoxy)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(1-etyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-4-flo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on theo

phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4**; MS: [M-$C_{10}H_{21}O_2Si]^+$ = 523.

Bước 6: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-hydroxyetyl]-4-flo-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

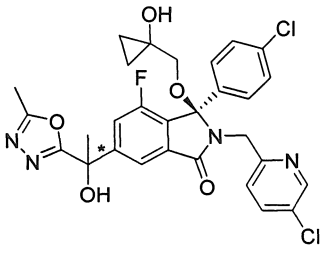
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3R)-3-({1-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]xyclopropyl}metoxy)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-hydroxyetyl]-4-flo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (1,9g, 2,5mmol) bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả trong **Ví dụ 22 và Ví dụ 23, bước 4**. Tách hỗn hợp này bằng phương pháp HPLC không đối xứng thu được:

Hợp chất theo **Ví dụ 183** *(rửa giải nhanh) dưới dạng chất rắn màu trắng (425mg, 28%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,33 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,68 (1H, dd), 7,66 (1H, d), 7,49 (1H, dd), 7,36 (1H, d), 7,31 (2H, d), 7,28 (2H, d), 7,17 (1H, d), 5,86 (1H, s), 5,48 (1H, s), 4,48 (2H, s), 4,10-4,04 (2H, m), 3,15 (1H, d), 2,97 (1H, d), 1,80 (3H, s), 1,37-1,33 (3H, m), 0,57-0,49 (2H, m), 0,38-0,32 (1H, m), 0,28-0,23 (1H, m). MS: $[M-H]^-$ = 609.

Hợp chất theo **Ví dụ 184** *(rửa giải chậm) dưới dạng chất rắn màu trắng (437mg, 28%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,33 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 7,70-7,66 (2H, m), 7,48 (1H, dd), 7,36 (1H, d), 7,31 (2H, d), 7,27 (2H, d), 7,17 (1H, d), 5,87 (1H, s), 5,48 (1H, s), 4,48 (2H, s), 4,08 (2H, q), 3,15 (1H, d), 2,97 (1H, d), 1,79 (3H, s), 1,35 (3H, t), 0,57-0,49 (2H, m), 0,38-0,32 (1H, m), 0,28-0,23 (1H, m).MS: $[M-H]^-$ = 609.

Ví dụ 185 và 186: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



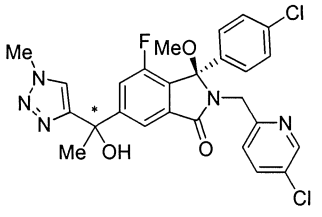
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự như trong **Ví dụ 175 và Ví dụ 176,** nhưng sử dụng 1-metyloxadiazol với $MgBr_2.Et_2O$ làm chất phụ gia thay cho 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol một mình trong **bước 4.**

Hợp chất theo **Ví dụ 185** *(rửa giải nhanh) dưới dạng chất rắn màu trắng (237mg). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,34 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 7,51 (1H, dd), 7,34 (2H, d), 7,29 (2H, d), 7,20 (1H, d), 6,94 (1H, s), 5,50 (1H, d), 4,50 (2H, s), 3,17 (1H, d), 2,99 (1H, d), 2,49 (3H, s), 1,94 (3H, s), 0,57-0,50 (2H, m), 0,38-0,33 (1H, m), 0,26 (1H, dd). MS: $[M-C_4H_7O_2]^+ = 511$.

Hợp chất theo **Ví dụ 186** *(rửa giải chậm) dưới dạng chất rắn màu trắng (251mg). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,34 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 7,51 (1H, dd), 7,33 (2H, d), 7,29 (2H, d), 7,19 (1H, d), 6,94 (1H, s), 5,50 (1H, s), 4,50 (2H, s), 3,18 (1H, d), 2,99 (1H, d), 2,49 (3H, s), 1,94 (3H, s), 0,57-0,50 (2H, m), 0,39-0,31 (1H, m), 0,31-0,24 (1H, m). MS: $[M-C_4H_7O_2]^+ = 511$.

Ví dụ 187 và 188: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



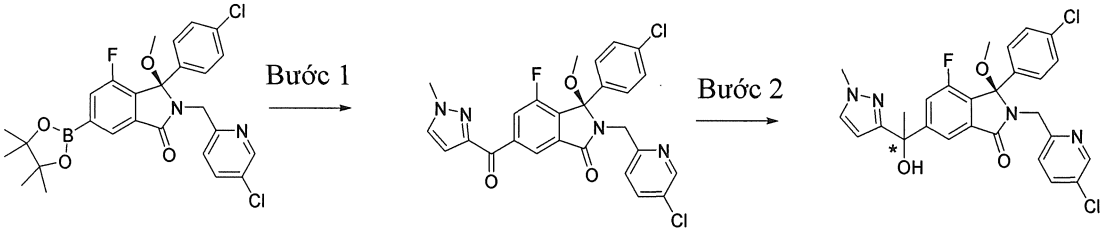
Từ (3R)-6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 2, bước 1**, được tách bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng), hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 183** và **Ví dụ 184, các bước 3, 4 và 5,** nhưng sử dụng 4-bromo-1-metyl-1H-1,2,3-

triazol thay cho 4-bromo-1-etyl-1H-pyrazol trong **bước 4.**

Hợp chất theo **Ví dụ 187** (chất đồng phân không đối quang rửa giải nhanh 68,6mg, 30%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,35 (1H, d), 7,73 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,56-7,36 (1H, m), 7,27-7,17 (6H, m), 4,61 (1H, d), 4,38 (1H, d), 3,71 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,01 (3H, s), 0,94-0,80 (1H, m). MS: [M + H$^+$] = 543

Hợp chất theo **Ví dụ 188** (chất đồng phân không đối quang rửa giải chậm 62,8mg, 28%) ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,35 (1H, s), 7,67 (2H, d), 7,50 (1H, d), 7,30-7,15 (7H, m), 4,62 (1H, d), 4,40-4,31 (1H, m), 3,72 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,00 (3H, s). MS: [M + H$^+$] = 543

Ví dụ 189 và 190: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



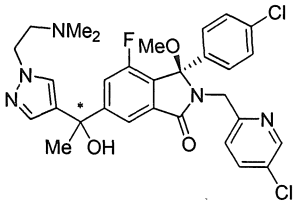
Từ hợp chất (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-metoxy-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **179, bước 1**) và 3-iodo-1-metylpyrazol, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong **Ví dụ 179**, nhưng sử dụng toluen thay cho anisol.

Hợp chất theo **Ví dụ 189** (chất đồng phân rửa giải chậm, 102mg, 24%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,37 (1H, d), 7,76-7,68 (2H, m), 7,57 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,29 (2H, d), 7,24 (3H, dd), 6,16 (1H, d), 5,95 (1H, s), 4,49 (1H, d), 4,34 (1H, d), 3,81 (3H, s), 2,87 (3H, s), 1,80 (3H, s). MS: [M + H$^+$] = 542.

Hợp chất theo **Ví dụ 190** (chất đồng phân rửa giải nhanh 79mg, 18%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,35 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,55-7,38 (2H, m), 7,31 (1H, d), 7,27-7,15 (6H, m), 6,18 (1H, d), 4,61 (1H, d), 4,38 (1H, d), 3,87 (3H, s), 2,90 (3H, s),

1,89 (3H, s). MS: [M + H$^+$] = 542.

Ví dụ 191 và 192: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(1-{1-[2-(dimetylamino)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-1-hydroxyetyl)-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



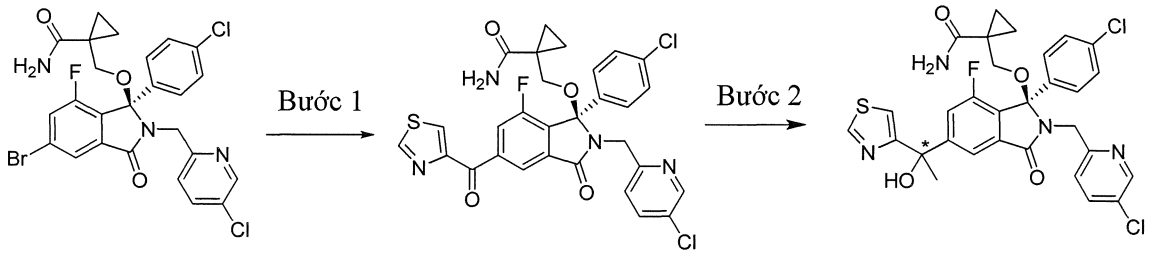
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 189.**

Hợp chất theo **Ví dụ 191** (chất đồng phân 1, 75,7mg, 16%)g, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,35 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,48 (1H, dd), 7,39 (3H, d), 7,28-7,17 (5H, m), 4,62 (1H, d), 4,39 (1H, d), 4,22-4,12 (2H, m), 2,91 (3H, s), 2,73 (2H, t), 2,26-2,22 (5H, m), 1,89 (3H, s). MS: [M + H$^+$] = 599

Hợp chất theo **Ví dụ 192** (chất đồng phân 2, 104mg, 23%), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,35 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,59-7,45 (1H, m), 7,42-7,36 (3H, m), 7,30-7,06 (6H, m), 4,61 (1H, d), 4,40 (1H, d), 4,21-4,13 (2H, m), 2,92 (3H, s), 2,74 (2H, t), 2,25 (6H, s). MS: [M + H$^+$] = 599,2

Ví dụ 193 và 194: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1,3-thiazol-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bước 1: (R)-1-(((1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-3-oxo-5-(thiazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropancarboxamit

Trong ống phản ứng, 1-({[(1R)-5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-

carboxamit (hợp chất theo **Ví dụ 4, bước 1,** chất đồng phân đối ảnh-R được tách bằng phương pháp HPLC không đối xứng) (1g, 1,7mmol), 4-(tributylstannyl)thiazol (776mg, 2,1mmol), lithi clorua (220mg, 5,2mmol) và $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (71mg, 0,087mmol) được tạo huyền phù trong DMF đã loại khí (bằng CO) (10ml). Khí CO được thổi tiếp qua hỗn hợp trong 1 phút, ống phản ứng này đươc bịt kín, và được gia nhiệt ở 110°C cùng với bình cầu chứa CO trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20ml) và EtOAc (25ml). Phần nước được chiết bằng EtOAc (2 x 25ml), các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa thêm bằng LiCl 4% (2x 25ml). Các chất hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, Biotage Isolera, cột KP-sil 50g 10-100% EtOAc trong isohexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (930mg, 89%). [M –(1-(hydroxymetyl)xyclopropan-carboxamit)]+ = 496.

Bước 2: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1,3-thiazol-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit

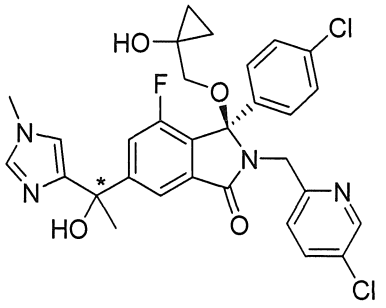
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ R)-1-(((1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-3-oxo-5-(thiazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-yl)oxy)metyl) xyclopropancarboxamit theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong Ví dụ **200, bước 5.** Tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất theo **Ví dụ 193:** *chất đồng phân rửa giải nhanh hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,78 (1H, d), 8,37 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,58 (1H, dd), 7,46 (1H, dd), 7,37 (1H, d), 7,32 - 7,27 (5H, m), 4,44 (1H, d), 4,23 (1H, d), 3,60 (1H, d), 3,48 (1H, s), 3,05 (1H, d), 1,97 (3H, s), 1,43 - 1,36 (1H, m), 1,23 - 1,17 (1H, m), 0,63 - 0,47 (2H, m). MS: [M + H]+ = 627.

Hợp chất theo **Ví dụ 194:** *chất đồng phân rửa giải chậm hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,77 (1H, d), 8,37 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,59 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,39 (1H, d), 7,34 (1H, d), 7,30 (4H, d), 4,45 (1H, d), 4,20 (1H, d), 3,62 (1H, d), 3,46 (1H, s), 3,03 (1H, d), 1,95 (3H, s), 1,42 - 1,36 (1H, m), 1,26 - 1,16 (1H, m), 0,63 - 0,57 (1H, m), 0,52 - 0,46 (1H, m). MS: [M + H]+ = 627.

Ví dụ 195 và 196: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)

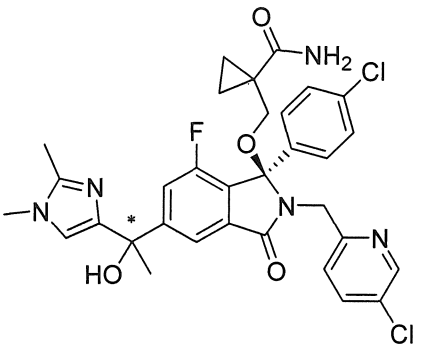


Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 193**, bằng cách sử dụng CataXium® thay cho $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ và 1-metyl-4-(tributylstannyl)-1H-imidazol thay cho 4-(tributylstannyl)thiazol.

Hợp chất theo **Ví dụ 195:** *chất đồng phân rửa giải nhanh hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,34 (1H, d), 7,63 (1H, s), 7,54 (1H, dd), 7,47 (1H, d), 7,38 - 7,30 (4H, m), 7,24 (2H, d), 6,84 (1H, s), 4,52 - 4,38 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,55 (1H, s), 3,49 - 3,46 (1H, m), 2,97 (1H, d), 1,81 (3H, s), 1,26 (1H, s), 0,89 - 0,73 (2H, m), 0,59 - 0,51 (1H, m), 0,39 - 0,32 (1H, m). MS: [M + H]+ = 597.

Hợp chất theo **Ví dụ 196:** *chất đồng phân rửa giải chậm hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,35 (1H, d), 7,66 (1H, s), 7,53 (1H, dd), 7,47 (1H, d), 7,38 (1H, s), 7,34 - 7,28 (3H, m), 7,24 - 7,19 (2H, m), 6,83 (1H, s), 4,46 (2H, d), 3,70 (3H, s), 3,56 - 3,45 (2H, m), 2,99 (1H, d), 1,83 (3H, s), 1,26 (1H, s), 0,89 - 0,75 (2H, m), 0,58 - 0,51 (1H, m), 0,41 - 0,34 (1H, m). MS: [M + H]+ = 597.

Ví dụ 197 và 198: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-5-[1-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-1-hydroxyetyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit



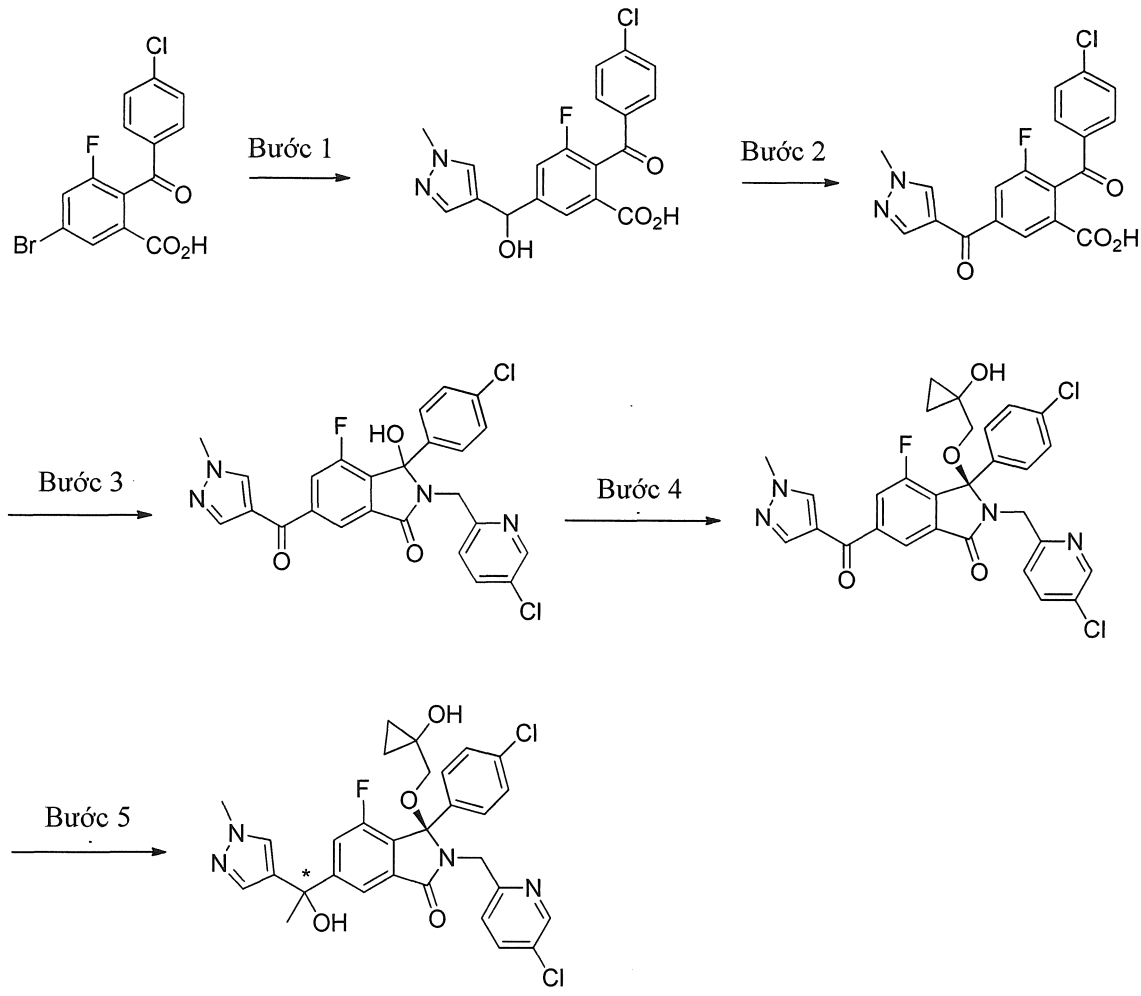
Từ (R)-1-(((5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropancarboxamit (hợp chất theo **Ví dụ 4, Bước 1**, chất đồng phân 3(R), được phân lập bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng), hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 179**, nhưng với hợp chất bis(dibenzylidenaxeton)paladi(0), cataCXium® A và 4-bromo-1,2-dimetyl-1H-imidazol được sử dụng thay cho 1-etyl-4-iodo-pyrazol và Pd(dppf)Cl_2.DCM. Ngoài ra, ZnCl2 không được sử dụng trong bước cho thêm MeMgCl lần cuối.

Hợp chất theo **Ví dụ 197** *chất đồng phân rửa giải chậm hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,36 (1H, d), 7,65 (1H, s), 7,57 (1H, dd), 7,51 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,25 - 7,20 (5H, m), 6,74 (1H, s), 5,41 (1H, d), 4,44 (1H, d), 4,23 (1H, d), 3,55 - 3,45 (5H, d), 3,10 (1H, d), 2,33 (3H, s), 1,78 (3H, s), 1,42 - 1,35 (1H, m), 1,23 - 1,16 (1H, m), 0,63 - 0,46 (2H, m); MS: [M + H]+ = 638,2.

Hợp chất theo **Ví dụ 198** *chất đồng phân rửa giải nhanh hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,36 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,58 (1H, dd), 7,53 (1H, s), 7,52 - 7,49 (1H, m), 7,38 (1H, d), 7,33 - 7,27 (4H, m), 6,74 (1H, s), 5,41 (1H, d), 4,44 (1H, d), 4,23 (1H, d), 3,55 - 3,45 (5H, d), 3,10 (1H, d), 2,33 (3H, s), 1,78 (3H, s), 1,42 - 1,35 (1H, m), 1,23 - 1,16 (1H, m), 0,63 - 0,46 (2H, m); MS: [M + H]+ = 638,2.

Ví dụ 199 và 200: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-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 được tách và phân lập)



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-bromo-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 này 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, 152 m, 0,334 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 -78°C trong 15 phút, bể làm

nguội được loại bỏ và hỗn hợp được để yên đến khi đạt đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được tôi 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 loại bỏ 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 của 0 – 20% MeOH trong diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (48,33g, 44%). 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 (11,05 g; 10%); [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 (0,816g, 5,23mmol). Hỗn hợp khuấy này được cho thêm dung dịch chứa natri hydro cacbonat (5,4g, 64,25mmol) và natri hypoclorit (89ml, dung dịch 5-20% trong nước) 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 tôi bằng cách cho thêm dung dịch nước natri sulfit loãng và hỗn hợp 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 (3,44 g; 17%); [M +H]+ = 387.

Bước 3: 3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-hydroxy-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on

Khuấy axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)benzoic (20,15g, 52,2mmol), (5-clopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (12,29g, 57,4mmol) và diisopropyletylamin (28,3ml, 167mmol) trong DMF (160ml) ở RT trong môi

trường nitơ. HATU (29,8g, 78,3mmol) 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 pha hữu cơ được chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch LiCl 4% trong nước, được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit (cột SNAP 340g), rửa giải bằng gradien 10-100% EtOAc trong iso-hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (23,6g, hiệu suất 89%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,47 (1H, s), 8,41 (1H, d), 8,03 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,74 (1H, dd), 7,68 (1H, d), 7,51 (2H, d), 7,44 - 7,36 (3H, m), 5,00 (1H, d), 4,13 (1H, d), 3,98 (3H, s).

Bước 4: (R)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on

Khuấy hợp chất 3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-hydroxy-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on (8,52g, 16,7mmol) và DMF (vài giọt) trong THF (100ml) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ. Thionyl clorua (3,0ml, 41,7mmol) được cho thêm nhỏ giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Dung dịch này được cô dưới áp suất giảm, hòa tan lại trong THF (100ml) và dung dịch chứa 1-(hydroxymetyl)xyclopropanol (2,94g, 33,4mmol) trong THF (20ml) được thêm vào, sau đó cho thêm kali cacbonat (4,62g, 33,4mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Chất rắn không màu được kết tủa, chất này được lọc và rửa bằng lượng THF tối thiểu. Chất rắn được hòa tan trong diclometan và nước và các lớp được tách ra. Pha hữu cơ được chiết bằng diclometan và các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, làm khô (bằng thiết bị tách pha) và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng phương pháp SFC không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân rửa giải nhanh; 2,48g, hiệu suất 51%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,39 (1H, d), 8,11 (1H, d), 7,96 (2H, d), 7,66 (1H, d), 7,59 (1H, dd), 7,39 - 7,34 (3H, m), 7,28 – 7,25 (2H, m), 4,55 - 4,42 (2H, m), 4,00 (3H, s), 3,62 (1H, dd), 3,00 (1H, d), 0,93 - 0,78 (2H, m), 0,63 - 0,56 (1H, m), 0,43 - 0,36 (1H, m), (không quan sát thấy nhóm OH); $[\alpha]^D$ = +50,87 (MeOH).

Bước 5: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

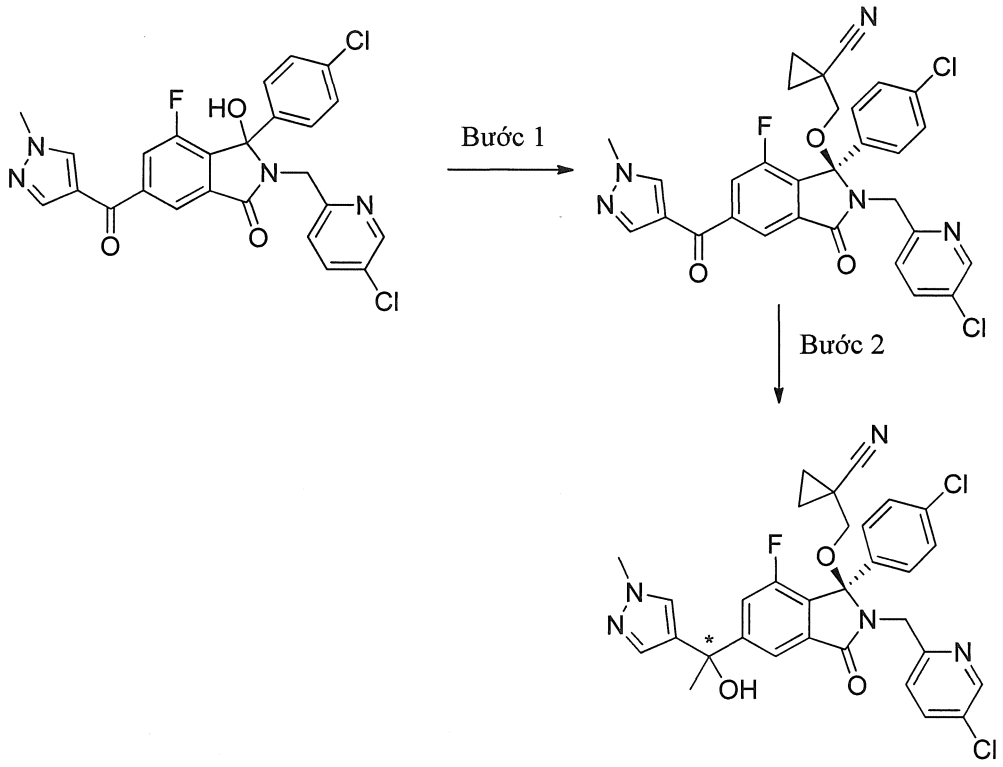
Hòa tan 3*R*-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on (2,44g, 4,2mmol) trong THF (26ml). $LaCl_3.2LiCl$ (0,6M trong THF, 7,0ml, 4,2mmol) được thêm vào và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 30 phút và sau đó được làm lạnh trong bể nước đá. Metylmagie clorua (2,15M trong THF, 5,0ml, 10,8mmol) được cho thêm nhỏ giọt để tạo thành dung dịch màu đỏ sẫm và sau đó tạo thành chất kết tủa. Sau 10 phút, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước. Diclometan và nước được thêm vào, các pha được tách ra, và pha nước được chiết lại bằng diclometan. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng thiết bị tách pha) và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit (cột SNAP 50g), rửa giải bằng gradien 20-100% EtOAc trong iso-hexan, sau đó bằng SFC không đối xứng thu được hai chất đồng phân của hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất theo **Ví dụ 199**: *chất đồng phân rửa giải nhanh hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,34 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 7,40 - 7,31 (5H, m), 7,26 – 7,23 (3H, m), 4,52 - 4,38 (2H, m), 4,06 (1H, s), 3,86 (3H, s), 3,50 - 3,48 (1H, m), 2,99 (1H, d), 2,35 (1H, s), 1,88 (3H, s), 0,89 - 0,75 (2H, m), 0,58 - 0,52 (1H, m), 0,40 - 0,34 (1H, m); MS: [M +H]+ = 597.

Hợp chất theo **Ví dụ 200**: *chất đồng phân rửa giải chậm hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,34 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 7,41 - 7,30 (5H, m), 7,27 – 7,22 (3H, m), 4,52 - 4,40 (2H, m), 4,02 (1H, s), 3,87 (3H, s), 3,49 (1H, d), 2,99 (1H, d), 2,28 (1H, s), 1,89 (3H, s), 0,89 - 0,76 (2H, m), 0,58 - 0,52 (1H, m), 0,41 - 0,34 (1H, m); MS: [M +H]+ = 597.

Ví dụ 201 và 202: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-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-cacbonitril

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bước 1: (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

Gia nhiệt hồi lưu 3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-hydroxy-6-(1-metyl-1H)pyrazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on (hợp chất theo Ví dụ **199 và 200, bước 3**, 12,0g, 23,6mmol), 1-(hydroxymetyl)xyclopropancacbonitril (4,46g, 46mmol) và indi(III) bromua (12,5g, 35,2mmol) trong 1,2-dicloetan (200ml) trong 4 giờ. Huyền phù màu cam được để nguội đến RT và cô dưới áp suất giảm. EtOAc và nước được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit (cột SNAP 340g), rửa giải bằng gradien của 25 - 75% EtOAc trong diclometan, sau đó bằng SFC không đối xứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,58g, hiệu suất 23%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,40 (1H, d), 8,15 (1H, s), 7,98 (2H, d), 7,68 (1H, d), 7,56 (1H, dd), 7,35 (2H, d), 7,31 - 7,21 (3H, m), 4,64 (1H, d), 4,41 (1H, d), 4,01 (3H, s), 3,48 (1H, d), 3,01 (1H, d), 1,31 - 1,25 (2H, m), 0,87 - 0,82 (2H, m); $[\alpha]^D$ = +44,86 (MeOH).

Bước 2: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-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-cacbonitril

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 (1,48g, 2,51mmol) trong THF (22ml) ở nhiệt độ -15°C trong môi trường nitơ. Metylmagie clorua (1,75M trong THF, 3,2ml, 5,52mmol) được cho thêm nhỏ giọt vào để tạo thành dung dịch màu cam, dung dịch này được khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước, nước được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến RT. Pha nước được tách ra và chiết lại bằng diclometan (2 x 50ml) và các chất hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng thiết bị tách pha) và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit (cột SNAP 50g) rửa giải bằng gradien 40 - 100% EtOAc trong isohexan, sau đó bằng SFC không đối xứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất theo **Ví dụ 201** (*chất đồng phân rửa giải nhanh hơn) (213mg). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,37 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,53 (1H, dd), 7,45 - 7,38 (2H, m), 7,33 - 7,20 (6H, m) 4,61 (1H, d), 4,36 (1H, d), 3,88 (3H, s), 3,34 (1H, d), 3,02 (1H, d), 2,20 (1H, s), 1,89 (3H, s), 1,27 - 1,22 (2H, m), 0,83 - 0,78 (2H, m). MS: [M +H]+ = 606.

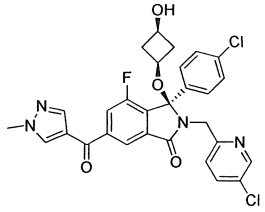
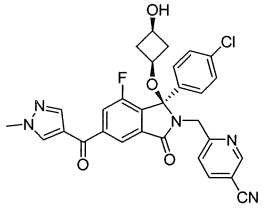
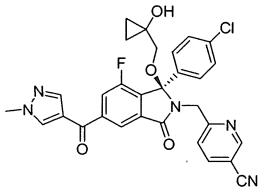
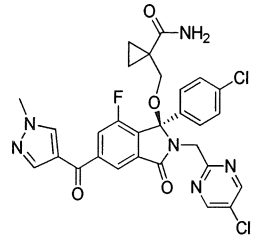
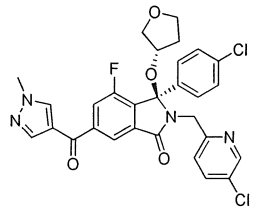
Hợp chất theo **Ví dụ 202** (*chất đồng phân rửa giải chậm hơn) (231mg). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,37 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,53 (1H, dd), 7,42 (1H, dd), 7,38 (1H, s), 7,33 - 7,19 (6H, m), 4,60 (1H, d), 4,38 (1H, d), 3,88 (3H, s), 3,35 (1H, d), 3,01 (1H, d), 2,26 (1H, s), 1,90 (3H, s), 1,27 - 1,23 (2H, m), 0,83 - 0,78 (2H, m). MS: [M +H]+ = 606.

Bảng 1: các hợp chất trung gian là keton cuối

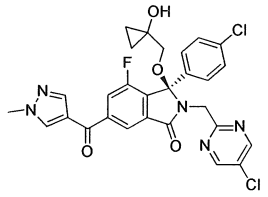
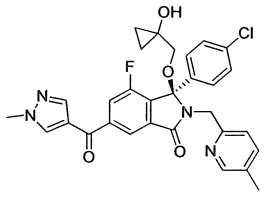
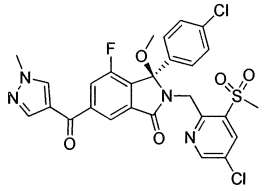
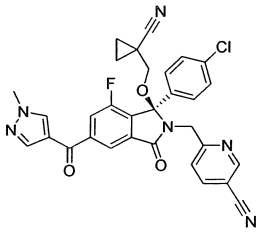
Từ hợp chất trung gian là axit thích hợp (ví dụ, hợp chất theo Ví dụ **200** Bước **2**, hợp chất theo Ví dụ điều chế **20**, hợp chất theo Ví dụ điều chế **21**), các hợp chất sau được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong **Ví dụ 200** và **Ví dụ 202**.

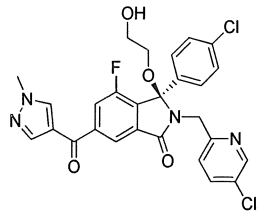
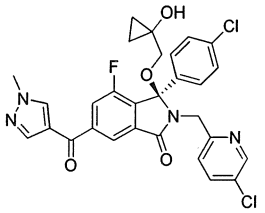
Các amin thích hợp (ví dụ, hợp chất theo Ví dụ điều chế **17**, hợp chất theo Ví dụ điều chế **18**, hợp chất theo Ví dụ điều chế **19**), hoặc các amin có bán trên thị trường, được đưa vào (thường là) cùng với HATU. Sau đó, sự liên kết rượu thích hợp với hợp chất trung gian isoindolinon thường được tạo điều kiện thuận lợi bằng cách sử

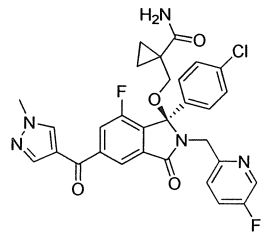
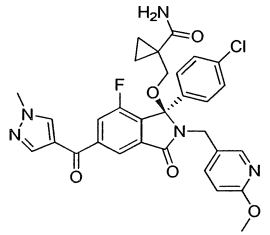
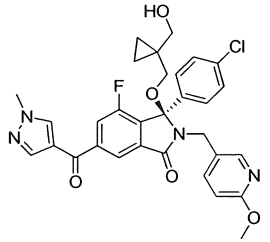
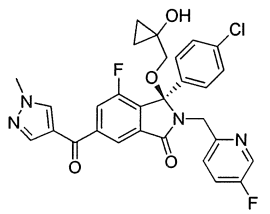
dụng $SOCl_2$ hoặc $InBr_3$. Trong các trường hợp mà rượu không có bán trên thị trường, việc điều chế là như được mô tả ở đây (ví dụ, hợp chất theo **Ví dụ điều chế 1**). Các hợp chất thu được ở dạng chất đồng phân đơn, với cấu hình được thể hiện, bằng cách sử dụng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng.

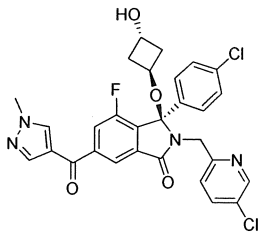
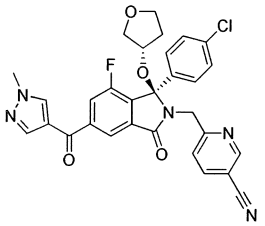
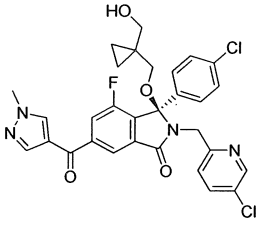
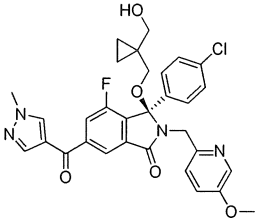
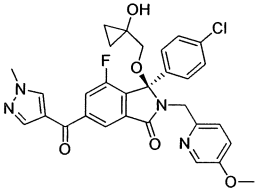
Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
	(R)- (4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-((1S,3S)-3-hydroxyxyclobutoxy)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 4		[M + H]+= 581
	6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-(*cis*-3-hydroxyxyclobutoxy)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 4		[M-H]- = 570
	6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 4		
	(R)-1-(((1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyrimidin-2-yl)metyl)-7-flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropancarboxamit	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 4		[M + H]+= 609
	(R)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-3-(((S)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)isoindolin-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 4		[M + H]+= 581

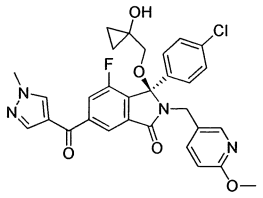
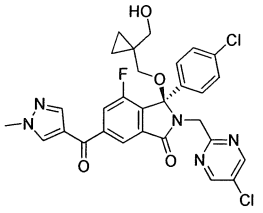
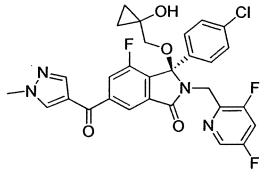
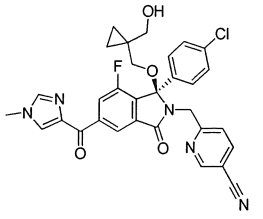
46018

Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
	(R)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyrimidin-2-yl)metyl)-4-flo-3-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 4	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,54 (2H, s), 8,16 (1H, d), 7,98 (2H, d), 7,68 (1H, dd), 7,27 - 7,25 (4H, m), 4,67 (2H, s), 4,00 (3H, s), 3,72 (1H, d), 3,11 (1H, d), 2,98 (1H, s), 0,87 - 0,81 (2H, m), 0,59 - 0,53 (1H, m), 0,45 - 0,39 (1H, m)	
	(R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-2-((5-metylpyridin-2-yl)metyl)isoindolin-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 4		MS:[M-1-(hydroxymetyl)xyclopropanol]+= 473
	(R)-2-((5-clo-3-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-metoxy-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 1		MS: [M - H]- = 601
	(R)-6-((1-(4-clophenyl)-1-((1-xyanoxyclopropyl)metoxy)-7-flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 1		[M + H]+= 581

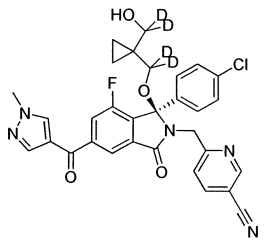
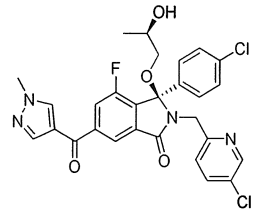
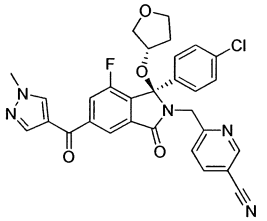
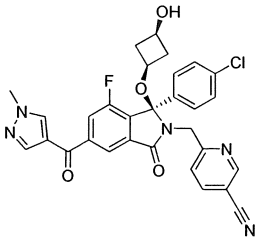
Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
	(R)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 1		[M + H]+= 555
	(R)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 4	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,39 (1H, d), 8,11 (1H, d), 7,96 (2H, d), 7,66 (1H, d), 7,59 (1H, dd), 7,39 - 7,34 (3H, m), 7,28 – 7,25 (2H, m), 4,55 - 4,42 (2H, m), 4,00 (3H, s), 3,62 (1H, dd), 3,00 (1H, d), 0,93 - 0,78 (2H, m), 0,63 - 0,56 (1H, m), 0,43 - 0,36 (1H, m), (không quan sát thấy nhóm OH)	

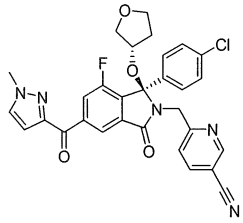
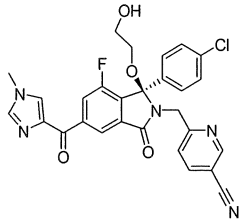
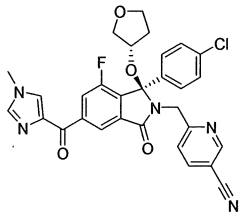
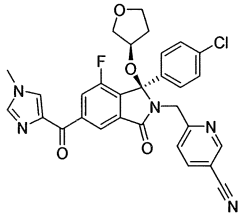
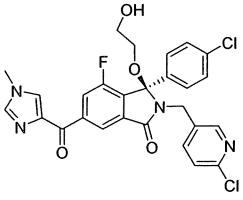
Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
	(R)-1-(((1-(4-clophenyl)-7-flo-2-((5-flopyridin-2-yl)metyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropancarboxamit	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 4		[M + H]+= 592
	(R)-1-(((1-(4-clophenyl)-7-flo-2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropancarboxamit	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 1		[M + H]+= 604
	(R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong **200** bước 4		[M + H]+= 591
	(R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-2-((5-flopyridin-2-yl)metyl)-3-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 4		[M + H]+= 565

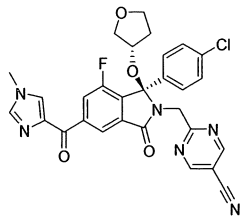
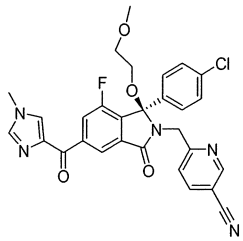
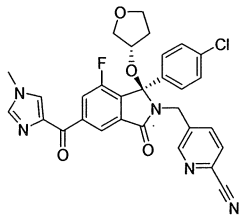
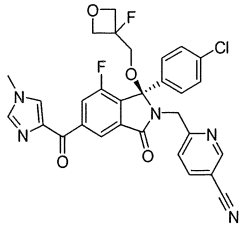
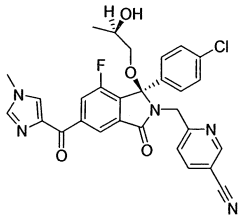
Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
	(3R)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-((1R,3R)-*trans*-3-hydroxyxyclobutoxy)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 4		[M + H]+= 581
	6-(((R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-3-oxo-1-(((S)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)isoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 4		MS: [M - (S)-tetrahydrofuran-3-ol]+ = 484
	(R)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong **200** bước 4		MS: [M - xyclopropan-1,1-diyldimethanol]+ = 493
	(R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 4		[M + H]+= 591
	(R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy)-2-((5-metoxypyridin-2-yl)metyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví		[M + H]+= 577

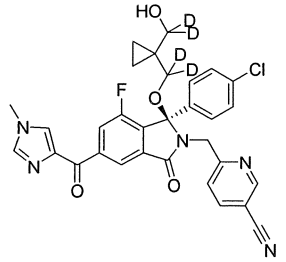
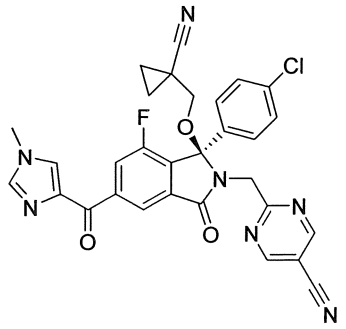
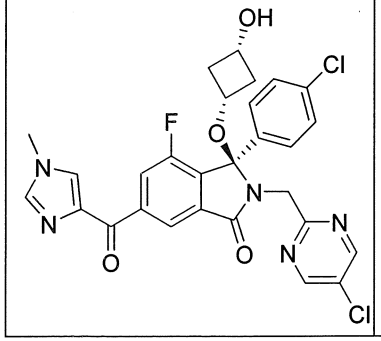
Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
	cacbonyl)isoindolin-1-on	dụ **200** bước 4		
	(R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy)-2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 4		[M + H]+= 577
	(R)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyrimidin-2-yl)metyl)-4-flo-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 4		[M+formic acid-H]-= 640,3
	(R)-3-(4-clophenyl)-2-((3,5-diflopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 4		[M+formic acid-H]-= 627,3
	(R)-6-((1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 4		[M -H] - = 584

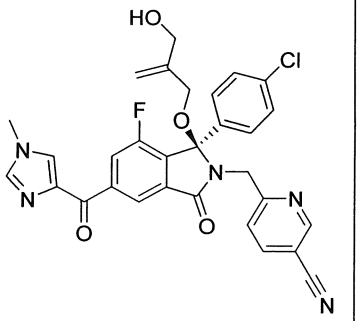
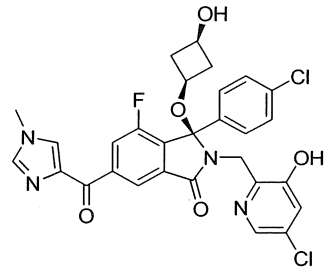
46018

Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
	6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 4		[M-OCD2C(cPr)CD2OH]+ 484
	(R)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-((R)-2-hydroxypropoxy)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 4		[M + H]+ 569
	6-(((R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-3-oxo-1-(((S)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)isoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 4		[M + H]+ 572
	6-(((R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((1S,3S)-3-hydroxyxyclobutoxy)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong **200** bước 4		$[M + H]^+$ =572

Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
	6-(((R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-3-cacbonyl)-3-oxo-1-(((S)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)isoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 1		$[M - H]^-$ =572
	6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-(2-hydroxyetoxy)-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 1		[M+Na]+ = 568
	6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 4		ES+ 572
	6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)-3-oxo-1-[(3R)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 1		
	(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]-4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)-6-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 4		ES+ 555

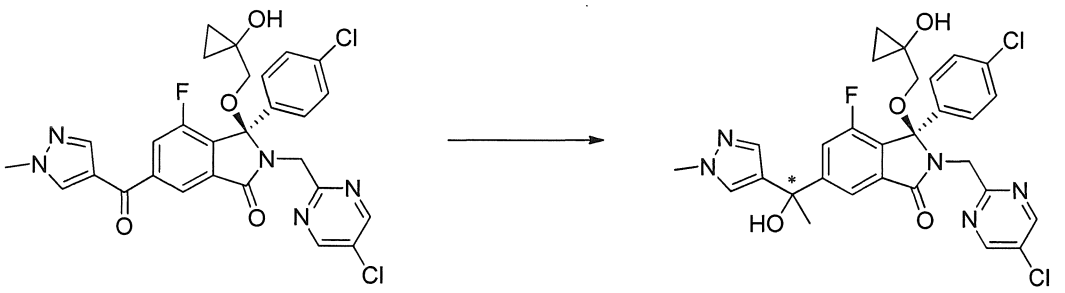
Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
	2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 1		[M - H] - = 571,0
	6-{[1-(4-clophenyl)-7-flo-1-(2-metoxyetoxy)-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 1		$[M+Na]^+$ = 582
	5-{[1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-2-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong VÍ dụ **200** bước 4		$[M + H]^+$ =572
	6-{[1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 1		$[M + H]^+$ =590
	6-{[1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(2R)-2-hydroxypropoxy]-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 4		$[M-C_3H_6O_2]^-$ =484

Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
	6-{[1-(4-clophenyl)-7-flo-1-({1-[hydroxy(**$^2H_2$**)metyl]xyclopropyl}(**$^2H_2$**)metoxy)-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 4		[M - H] $^-$ = 588
	(R)-2-((1-(4-clophenyl)-1-((1-xyanoxyclopropyl)metoxy)-7-flo-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)pyrimidin-5-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 1		[M+H]+ = 582
	(R)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyrimidin-2-yl)metyl)-4-flo-3-((cis)-3-hydroxyxyclobutoxy)-6-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 1		[M+H]+ = 582

Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
	(R)-6-((1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((2-(hydroxymetyl)alyl)oxy)-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 1		[M-H]- = 570
	(3R)-2-[(5-clo-3-hydroxypyridin-2-yl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)-3-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Từ hợp chất theo Ví dụ điều chế **40.** Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 4, sau đó khử bảo vệ TFA của nhóm PMB		MS [M+H]+ = 597

Ví dụ 203 và 204: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-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 được tách và phân lập)



Hòa tan hợp chất (R)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyrimidin-2-yl)metyl)-4-flo-3-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on (502mg, 0,86mmol) trong diclometan khan ở nhiệt độ 0°C kèm theo khuấy trong môi trường nitơ. $AlMe_3$ (3,4ml, 2M trong hexan, 6,9mmol) được cho thêm nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C kèm theo khuấy. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 50 phút, sau đó được tôi bằng cách cho thêm NH_4Cl bão hòa (10ml). Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan (50ml) và nước (10ml) và các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc. Các pha được tách ra và pha nước được chiết lại bằng diclometan (20ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cho đi qua bộ tách pha, cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic oxit, rửa giải bằng gradien 0 - 5% methanol trong etyl axetat để thu được hỗn hợp chất đồng phân không đối quang dưới dạng bọt không màu (385mg), hỗn hợp này được tách bằng cách sử dụng phương pháp SFC không đối xứng.

Hợp chất theo Ví dụ **203** *chất đồng phân rửa giải chậm hơn. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,51 (2H, s), 7,75 (1H, d), 7,43 - 7,35 (4H, m), 7,27 (1H, s), 7,22 (2H, d), 4,63 (2H, d), 3,88 (3H, s), 3,63 (1H, d), 3,11 (1H, d), 3,01 (1H, s), 2,29 (1H, s), 1,90 (3H, s), 0,81 (2H, dd), 0,56 - 0,50 (1H, m), 0,43 - 0,37 (1H, m). MS: [M + H]+ = 598,2.

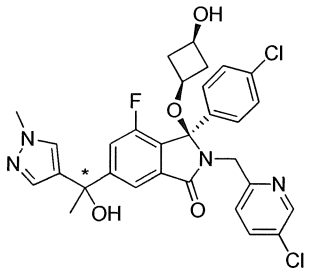
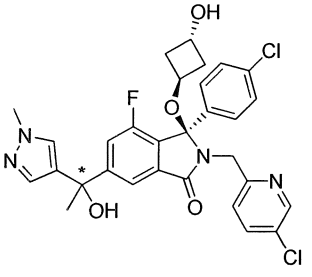
Hợp chất theo Ví dụ **204** *chất đồng phân rửa giải nhanh hơn. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,52 (2H, s), 7,74 (1H, d), 7,40 - 7,35 (4H, m), 7,28 (1H, s), 7,23 (2H, d), 4,63 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,64 (1H, d), 3,11 (1H, d), 3,00 (1H, s), 2,26 (1H, s), 1,90 (3H, s), 0,81 (2H, dd), 0,55 - 0,49 (1H, m), 0,41 - 0,36 (1H, m). MS: [M + H]+ =

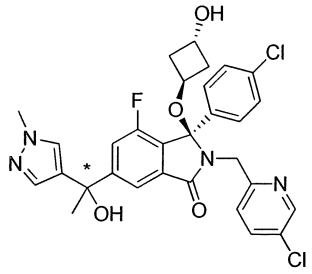
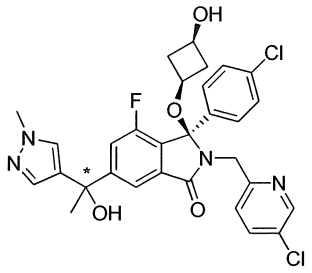
598,2.

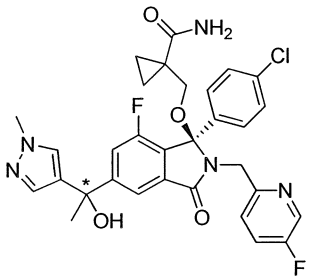
Bảng 2:

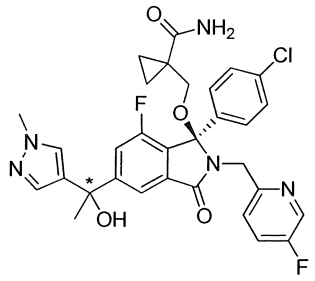
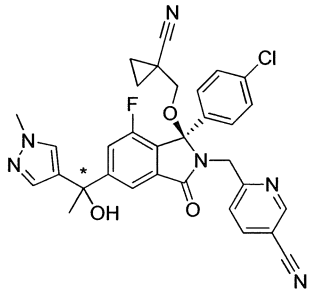
Từ hợp chất trung gian là keton thích hợp (ví dụ, các keton được thể hiện trong **Bảng 1 trên đây với tiêu đề là "các hợp chất trung gian là keton cuối"**). Các Ví dụ sau đây được điều chế bằng cách cho phản ứng với ái nhân thích hợp (ví dụ, chất phản ứng alkyl hữu cơ-kim loại), bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 200 Bước 5**, **Ví dụ 202 Bước 2**, **Ví dụ 203**, **Ví dụ 336** hoặc **Ví dụ 337**.

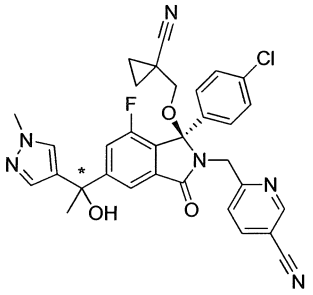
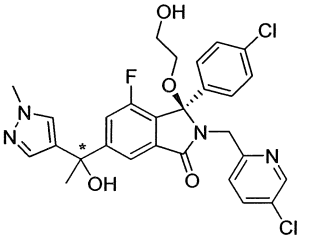
Tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế đối xứng và/hoặc không đối xứng thu được các hợp chất cuối dưới dạng chất đồng phân đơn (trừ khi được chỉ rõ theo cách khác). Trong Bảng 2, dấu hoa thị thể hiện hợp chất được tách dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện.

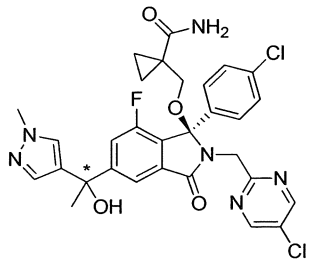
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Số liệu NMR	Số liệu MS
205		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[*cis*-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 5	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,34 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,48 (1H, dd), 7,39 - 7,35 (2H, m), 7,29 - 7,26 (3H, m), 7,22 - 7,16 (3H, m), 4,63 (1H, d), 4,34 (1H, d), 3,88 (3H, s), 3,63 (1H, dd), 3,31 - 3,23 (1H, m), 2,25 (1H, s), 2,14 - 2,05 (1H, m), 1,98 - 1,89 (5H, m), 1,87 - 1,78 (1H, m), 1,68 (1H, d)	[M + H]+ = 597
206		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[*trans*-3-	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 5	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,33 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,49 (1H, dd), 7,38 - 7,34 (2H, m), 7,28 - 7,17 (6H, m, chồng lên đỉnh CDCl3), 4,62 (1H, d), 4,39 - 4,33 (2H, m), 4,10 - 4,02 (1H, m), 3,88 (3H, s), 2,29 (1H, s), 2,25 (1H, dd), 2,19 - 2,10 (1H,	[M + H]+ = 597

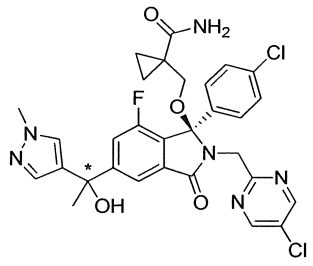
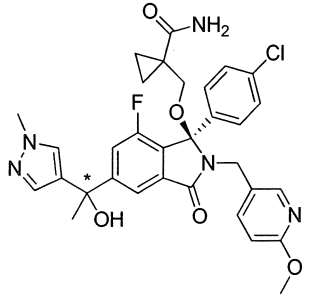
		hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on		m), 1,91 (3H, s), 1,75 - 1,66 (1H, m), 1,55 (1H, s, chồng lên đỉnh H2O),1,53 - 1,49 (1H, m)	
207		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[*trans*-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 5	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,34 (1H, d), 7,76 (1H, d), 7,49 (1H, dd), 7,39 - 7,34 (2H, m), 7,27 - 7,18 (6H, m, chồng lên đỉnh CDCl3), 4,64 (1H, d), 4,39 - 4,31 (2H, m), 4,09 - 4,01 (1H, m), 3,88 (3H, s), 2,29 - 2,23 (2H, m), 2,17 - 2,09 (1H, m), 1,90 (3H, s), 1,73 - 1,66 (1H, m), 1,53 - 1,50 (1H, m), 1,26 (1H, s)	[M + H]+ = 597
208		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** bước 5	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,34 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,48 (1H, dd), 7,38 - 7,34 (2H, m), 7,29 - 7,25 (3H, m), 7,22 - 7,16 (3H, m), 4,62 (1H, d), 4,35 (1H,	[M + H]+ = 597

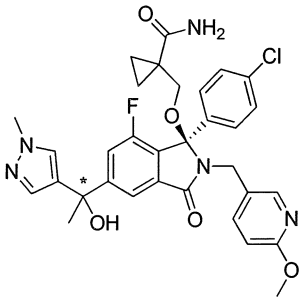
		metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[*cis*-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on		d), 3,89 (3H, s), 3,63 (1H, dd), 3,32 - 3,24 (1H, m), 2,20 (1H, s), 2,15 - 2,06 (1H, m), 1,97 - 1,80 (6H, m), 1,63 (1H, d)	
209		1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-2-[(5-flopyridin-2-yl)metyl]-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,27 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,48 - 7,43 (2H, m), 7,38 - 7,27 (8H, m), 5,45 (1H, s), 4,49 (1H, d), 4,24 (1H, d), 3,88 (3H, s), 3,57 (1H, d), 3,04 (1H, d), 2,30 (1H, s), 1,90 (3H, s), 1,42 - 1,36 (1H, m), 1,22 - 1,15 (1H, m), 0,63 - 0,56 (1H, m), 0,50 - 0,44 (1H, m)	[M + H]+ = 608

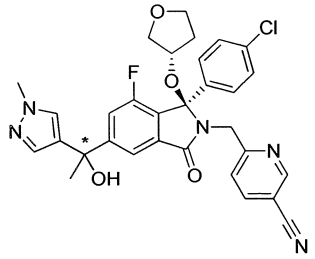
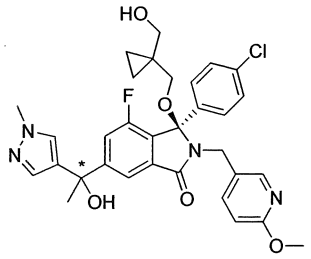
210		1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-2-[(5-flopyridin-2-yl)metyl]-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,27 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,48 - 7,41 (2H, m), 7,39 (1H, s), 7,35 - 7,27 (7H, m), 5,45 (1H, s), 4,50 (1H, d), 4,22 (1H, d), 3,87 (3H, s), 3,58 (1H, d), 3,03 (1H, d), 2,31 (1H, s), 1,89 (3H, s), 1,43 - 1,36 (1H, m), 1,22 - 1,15 (1H, m), 0,62 - 0,56 (1H, m), 0,50 - 0,43 (1H, m)	[M + H]+ = 608
211		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-[(1-xyanoxyclopropyl)metoxy]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-oxo-	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,68 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,44 (1H, dd), 7,38 (1H, s), 7,34 - 7,29 (4H, m), 7,23 (2H, d), 4,65 - 4,51 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,57 (1H, d), 2,88 (1H, d), 2,22 (1H, s), 1,91 (3H,	[M + H]+ = 597

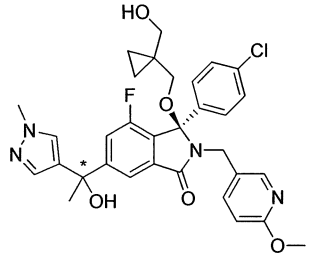
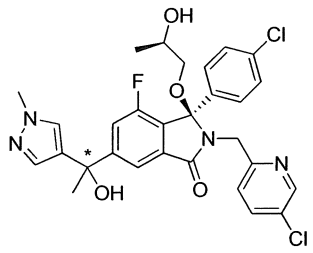
		2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril		s), 1,35 - 1,23 (2H, m), 0,94 - 0,79 (2H, m)	
212		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-[(1-xyanoxyclopropyl) metoxy]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,68 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,44 (1H, dd), 7,39 (1H, s), 7,35 - 7,29 (4H, m), 7,24 (2H, d), 4,63 (1H, d), 4,52 (1H, d), 3,89 (3H, s), 3,56 (1H, d), 2,89 (1H, d), 2,18 (1H, d), 1,90 (3H, s), 1,35 - 1,24 (2H, m), 0,93 - 0,79 (2H, m)	[M + H]+ = 597
213		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,36 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 7,41 - 7,29 (6H, m), 7,24 (2H, d), 4,52 (1H, d), 4,37	[M + H]+ = 571

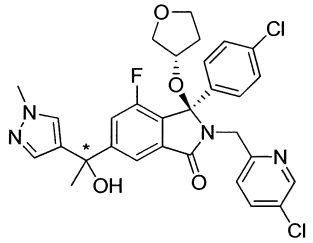
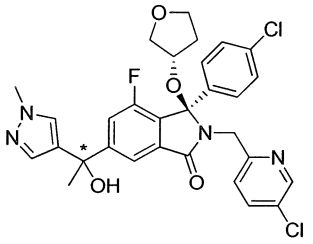
		[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	dụ **202** bước 2	(1H, d), 3,87 (3H, s), 3,84 - 3,76 (1H, m), 3,68 - 3,60 (1H, m), 3,40 - 3,34 (1H, m), 3,26 - 3,20 (2H, m), 2,37 (1H, s), 1,88 (3H, s)	
214		1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **203**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,53 (2H, s), 7,77 (1H, d), 7,48 (1H, dd), 7,40 (1H, s), 7,35 - 7,24 (5H, m), 6,72 (1H, s), 5,41 (1H, s), 4,53 (2H), 3,89 (3H, s), 3,57 (1H, d), 3,45 (1H, d), 2,30 (1H, s), 1,92 (3H, s), 1,38 - 1,32 (1H, m), 1,25 - 1,19 (1H, m), 0,62 - 0,45 (2H, m)	[M + H]+ = 625

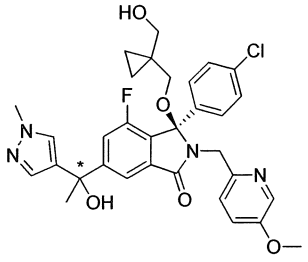
215		1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **203**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,53 (2H, s), 7,77 (1H, d), 7,48 (1H, dd), 7,40 (1H, s), 7,35 - 7,24 (5H, m), 6,72 (1H, s), 5,41 (1H, s), 4,53 (2H, d), 3,89 (3H, s), 3,57 (1H, d), 3,45 (1H, d), 2,30 (1H, s), 1,92 (3H, s), 1,38 - 1,32 (1H, m), 1,25 - 1,19 (1H, m), 0,62 - 0,45 (2H, m)	[M + H]+ = 625
216		1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-2-[(6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,79 - 7,77 (2H, m), 7,48 - 7,44 (2H, m), 7,39 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,27-7,24 (2H, m), 7,21 (2H, d), 6,57 (1H, d), 6,46 (1H, s), 5,37 (1H, s), 4,41 (1H, d), 4,15 (1H, d), 3,88 (6H, d), 3,40 (1H,	[M + H]+ = 620

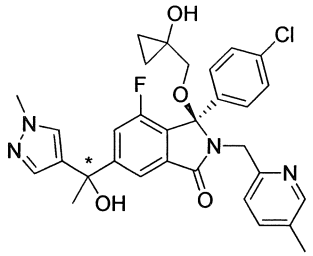
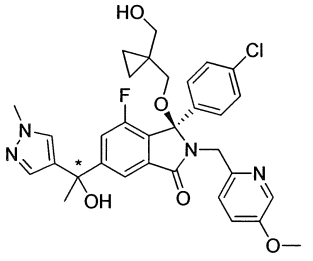
		2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit		d), 2,62 (1H, d), 2,29 (1H, s), 1,92 (3H, s), 1,28 - 1,12 (2H, m), 0,36 - 0,20 (2H, m)	
217		1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-2-[(6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,80 - 7,77 (2H, m), 7,49 - 7,43 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,28-7,25 (2H, m), 7,21 (2H, d), 6,58 (1H, d), 6,46 (1H, s), 5,36 (1H, s), 4,42 (1H, d), 4,13 (1H, d), 3,88 (6H, d), 3,39 (1H, d), 2,61 (1H, d), 2,26 (1H, s), 1,91 (3H, s), 1,27 - 1,12 (2H, m), 0,35 - 0,14 (2H, m)	[M + H]+ = 620

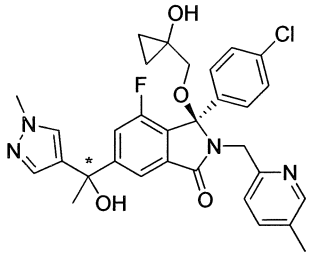
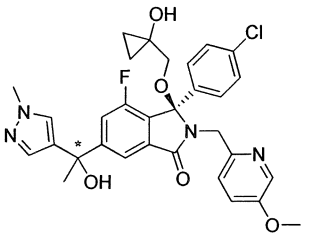
218		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,64 (1H, s), 7,80 - 7,75 (2H, m), 7,46 (1H, d), 7,39 (1H, s), 7,32 (2H, d), 7,24 - 7,13 (4H, m), 4,67 (1H, d), 4,56 (1H, d), 4,03 (1H, dd), 3,90 (3H, s), 3,73 - 3,62 (2H, m), 3,35 (1H, dd), 2,28 (1H, s), 1,92 (3H, s), 1,77 - 1,67 (2H, m), 0,91 (1H, dd)	[M + H]+ = 588
219		(3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2-[(6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-2,3-	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,85 (1H, d), 7,73 (1H, s), 7,52 (1H, dd), 7,39 (2H, d), 7,27-7,26 (1H, m), 7,23 (4H, s), 6,57 (1H, d), 4,46 (1H, d), 4,18 (1H, d), 3,88 (6H, s), 3,57 (1H, dd), 3,44 (1H, dd), 2,96 (1H, d), 2,78 (1H, d), 2,24 (1H, s), 1,90 (3H, s), 1,66 (1H, dd), 0,48 - 0,43 (2H,	[M + H]+ = 607

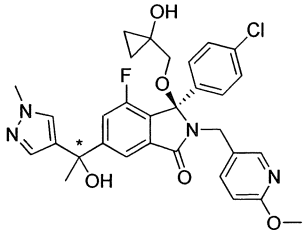
		dihydro-1H-isoindol-1-on		m), 0,30 - 0,20 (2H, m)	
220		(3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2-[(6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,86 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,53 (1H, dd), 7,38 (2H, d), 2,28-7,26 (1H, m), 7,23 (4H, m), 6,60 - 6,56 (1H, s), 4,48 (1H, d), 4,17 (1H, d), 3,88 (6H, s), 3,57 (1H, dd), 3,43 (1H, dd), 2,96 (1H, d), 2,76 (1H, d), 2,24 (1H, s), 1,89 (3H, s), 1,67 (1H, dd), 0,45 (2H, dd), 0,29 - 0,19 (2H, m)	[M + H]+ = 607
221		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) 8,40 (1H, dd), 7,79 (1H, s), 7,75 (1H, dd), 7,67 (1H, s), 7,56 (1H, d), 7,42 (1H, s), 7,33 (4H, s), 7,21 (1H, d), 5,95 (1H, s), 4,76 (1H, d), 4,54 (2H, s), 3,84 (3H,	[M + H]+ = 509

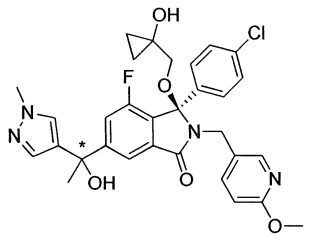
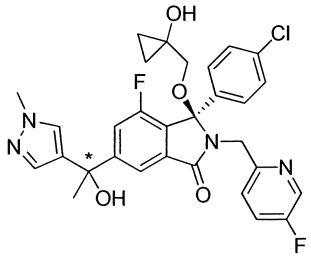
		4-yl)etyl]-3-[(2R)-2-hydroxypropoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on		s), 3,67 - 3,59 (1H, m), 3,07 (1H, dd), 2,71 (1H, dd), 1,85 (3H, s), 1,07 (3H, d)	
222		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,32 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,49 (1H, dd), 7,46 - 7,38 (2H, m), 7,24 - 7,14 (6H, m), 4,55 (2H, s), 3,99 (1H, dd), 3,90 (3H, s), 3,88 - 3,82 (1H, m), 3,71 - 3,60 (2H, m), 3,32 (1H, dd), 2,26 (1H, s), 1,92 (3H, s), 1,69 - 1,62 (2H, m)	[M + H]+ = 597
223		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,33 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,49 (1H, dd), 7,44 - 7,39 (2H, m), 7,25 - 7,15 (6H, m), 4,54 (2H, d), 4,01 - 3,97 (1H, m), 3,89	[M + H]+ = 597

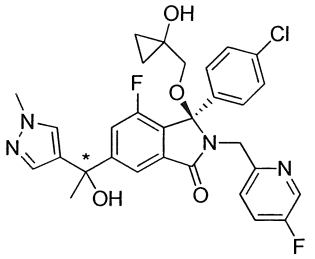
		metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on		(3H, s), 3,91 - 3,81 (1H, m), 3,70 - 3,60 (2H, m), 3,31 (1H, dd), 2,29 (1H, s), 1,91 (3H, s), 1,64 (2H, q);	
224		(3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2-[(5-metoxypyridin-2-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,09 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,37 (3H, d), 7,30 (2H, d), 7,25 - 7,22 (3H, m), 7,09 (1H, dd), 4,42 (1H, d), 4,31 (1H, d), 3,87 (3H, s), 3,84 - 3,73 (5H, m), 3,56 (1H, d), 3,32 (1H, dd), 2,69 (1H, d), 2,32 (1H, s), 1,88 (3H, s), 0,54 - 0,44 (3H, m), 0,30 - 0,25 (1H, m)	[M + H]+ = 607

225		(3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2-[(5-metylpyridin-2-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **203**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,25 - 8,21 (1H, m), 7,67 (1H, s), 7,45 - 7,34 (6H, m), 7,29 - 7,26 (3H, m), 5,32 (1H, s), 4,47 (1H, d), 4,36 (1H, d), 3,86 (3H, s), 3,67 (1H, d), 2,92 (1H, d), 2,37 (1H, s), 2,28 (3H, s), 1,89 (3H, s), 0,95 - 0,73 (2H, m), 0,64 - 0,57 (1H, m), 0,37 - 0,30 (1H, m);	[M + H]+ = 577
226		(3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2-[(5-metoxypyridin-	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,10 (1H, dd), 7,67 (1H, d), 7,41 - 7,35 (3H, m), 7,31 (2H, d), 7,28 - 7,22 (3H, m), 7,10 (1H, dd), 4,43 (1H, d), 4,29 (1H, d), 3,84 (8H, d), 3,57 (1H, d), 3,31 (1H, dd), 2,68 (1H, d), 2,31 (1H, s), 1,87 (3H, s), 0,55 - 0,45 (3H,	[M + H]+ = 607

		2-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on		m), 0,30 - 0,25 (1H, m)	
227		(3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2-[(5-metylpyridin-2-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **203**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,21 - 8,18 (1H, m), 7,70 (1H, s), 7,43 - 7,31 (7H, m), 7,26 - 7,22 (2H, m), 5,30 (1H, s), 4,50 - 4,36 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,71 - 3,63 (1H, m), 2,92 (1H, d), 2,51 (1H, s), 2,28 (3H, s), 1,89 (3H, s), 0,94 - 0,84 (1H, m), 0,81 - 0,73 (1H, m), 0,65 - 0,56 (1H, m), 0,38 - 0,30 (1H, m)	[M + H]+ = 577
228		(3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(1-	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,05 (1H, d), 7,70 (1H, s), 7,38 - 7,31 (5H, m), 7,26 - 7,21 (3H, m), 7,09 (1H, dd), 5,01 (1H, s), 4,50 - 4,38 (2H, m), 3,87 (3H,	[M + H]+ = 593

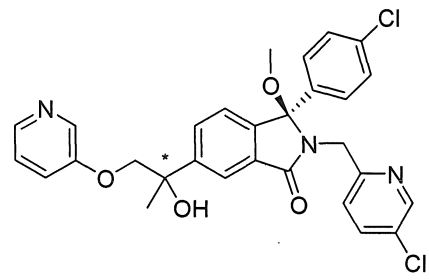
		hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2-[(5-metoxypyridin-2-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on		s), 3,81 (3H, s), 3,61 (1H, d), 2,92 (1H, d), 2,33 (1H, s), 1,88 (3H, s), 0,93 - 0,75 (2H, m), 0,63 - 0,55 (1H, m), 0,40 - 0,32 (1H, m)	
229		(3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2-[(6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,85 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,53 (1H, dd), 7,39 (2H, s), 7,29 - 7,23 (5H, m), 6,60 - 6,55 (1H, m), 4,53 - 4,46 (1H, m), 4,20 - 4,12 (1H, m), 3,88 (6H, dd), 3,49 (1H, s), 3,06 (1H, d), 2,79 - 2,75 (1H, m), 1,89 (3H, s), 1,47 - 1,43 (1H, m), 0,80 - 0,76 (2H, m), 0,34 - 0,30 (2H, m)	[M + H]+ = 593

230		(3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2-[(6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,85 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,52 (1H, dd), 7,42 - 7,36 (2H, m), 7,29 - 7,25 (5H, m), 6,57 (1H, d), 4,48 (1H, d), 4,18 (1H, d), 3,90 - 3,86 (6H, m), 3,06 (1H, d), 2,80 (1H, d), 2,45 (1H, s), 2,26 (1H, s), 1,91 (3H, s), 0,77 (2H, d), 0,35 - 0,30 (2H, m)	[M + H]+ = 593
231		(3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-2-[(5-flopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) 8,33 (1H, d), 7,76 (1H, d), 7,67 (1H, s), 7,58 - 7,51 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,38 - 7,30 (4H, m), 7,26 (1H, dd), 5,95 (1H, s), 5,57 (1H, s), 4,54 (2H, s), 3,84 (3H, s), 3,16 (1H, d), 3,01 (1H, d), 1,83 (3H, s), 0,57 (2H, d),	[M + H]+ = 581

		)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on		0,39 (1H, dd), 0,28 (1H, dd)	
232		(3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-2-[(5-flopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,24 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,45 - 7,37 (3H, m), 7,36 - 7,28 (3H, m), 7,28-7,22 (3H, m), 4,53 (1H, d), 4,42 (1H, d), 4,03 (1H, s), 3,87 (3H, s), 3,47 (1H, d), 2,99 (1H, d), 2,26 (1H, s), 1,88 (3H, s), 0,90 - 0,75 (2H, m), 0,58 - 0,51 (1H, m), 0,40 - 0,33 (1H, m)	[M + H]+ = 581

Ví dụ 233 và 234: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(pyridin-3-yloxy)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)

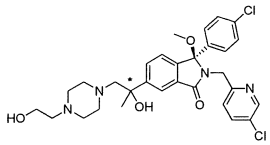
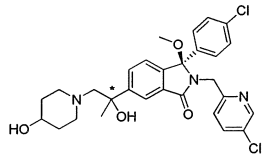


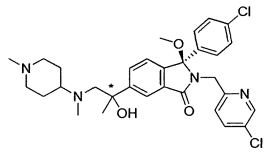
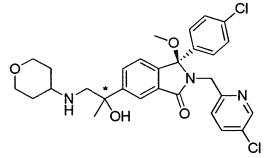
Cho thêm natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 40mg, 0,99mmol) trong môi trường N_2 vào dung dịch khuấy chứa 3-hydroxypyridin (313mg, 3,29mmol) trong DMF (4ml), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó được gia nhiệt đến 60°C trong 20 phút trước khi cho thêm (3R)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-metoxy-6-(2-metyloxiran-2-yl)isoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 99, Ví dụ 100, bước 1)** (150mg, 0,33mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 5 ngày nữa, sau đó được phân bố giữa H_2O (50ml) và EtOAc (50ml). Các lớp được lắc và tách ra, lớp nước được chiết lại bằng EtOAc (50ml), các chất chiết hữu cơ kết hợp làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp HPLC và tách bằng phương pháp SFC không đối xứng, hợp chất nêu ở đề mục này được tách dưới dạng hai chất đồng phân (chất đồng phân rửa giải nhanh hơn, 26,5mg, hiệu suất 15% và chất đồng phân rửa giải chậm hơn, 22,4mg, hiệu suất 12%).

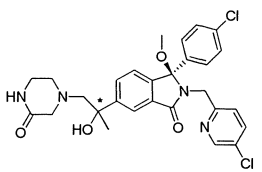
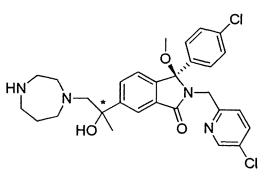
Hợp chất theo Ví dụ **233** *chất đồng phân rửa giải nhanh hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3); 8,34 (1H, d), 8,29 (1H, d), 8,25 (1H, dd), 8,05 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,25 - 7,16 (8H, m), 4,61 (1H, d), 4,47 (1H, d), 4,21 - 4,11 (2H, m), 2,85 (1H, s), 2,82 (3H, s), 1,73 (3H, s).MS: $[M+H]^+$ = 550.

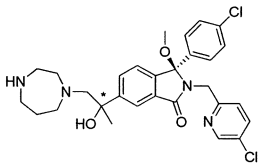
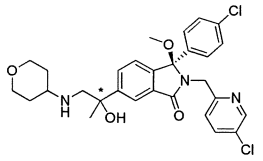
Hợp chất theo Ví dụ **234** *chất đồng phân rửa giải chậm hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3); 8,34 (1H, d), 8,29 (1H, d), 8,25 (1H, dd), 8,05 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,25 - 7,16 (8H, m), 4,61 (1H, d), 4,48 (1H, d), 4,20 - 4,10 (2H, m), 2,91 (1H, s), 2,82 (3H, s), 1,73 (3H, s). MS: $[M+H]^+$ = 550.

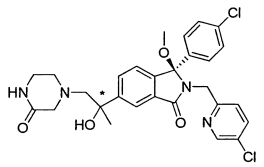
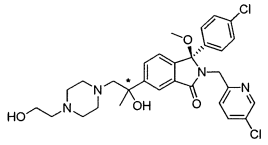
Từ (3R)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-metoxy-6-(2-metyloxiran-2-yl)isoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 99, Ví dụ 100, bước 1**), và amin hoặc rượu thích hợp, các Ví dụ sau được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong **Ví dụ 104** hoặc **Ví dụ 233**. Tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế đối xứng và/hoặc không đối xứng thu được các hợp chất cuối dưới dạng chất đồng phân đơn (trừ khi được chỉ rõ theo cách khác). Trong bảng dưới đây, dấu hoa thị thể hiện hợp chất được tách dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện.

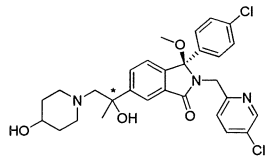
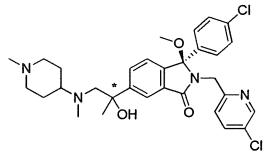
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
237		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{2-hydroxy-1-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]propan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,69 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,24 - 7,20 (2H, m), 7,19 - 7,14 (3H, m), 7,10 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,47 (1H, d), 3,59 - 3,54 (2H, m), 2,83 (1H, d), 2,79 (3H, s), 2,69 (1H, d), 2,52 - 2,41 (9H, m), 2,33 - 2,33 (3H, m), 1,50 (3H, s)	[M + H]+ = 585
238		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,22 (2H, d), 7,19 - 7,14 (3H, m), 7,10 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,46 (1H, d), 3,63 - 3,63 (1H, m), 2,81 (1H, d), 2,78 (3H, s), 2,67 (2H, d), 2,27 - 2,25 (2H, m), 2,21 - 2,18 (1H, m), 1,68 - 1,67 (3H, m), 1,50 (4H, s), 1,47 - 1,41 (2H, m)	[M + H]+ = 556

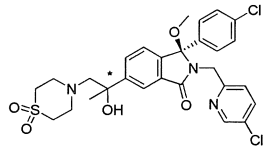
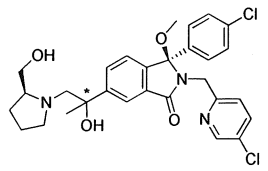
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
239		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{2-hydroxy-1-[metyl(1-metylpiperidin-4-yl)amino]propan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,40 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,77 - 7,70 (2H, m), 7,31 - 7,21 (5H, m), 7,15 (1H, d), 5,01 (1H, s), 4,54 (1H, d), 4,35 (1H, d), 2,76 (3H, s), 2,68 - 2,53 (4H, m), 2,12 (3H, s), 2,05 (3H, s), 1,96 - 1,88 (1H, m), 1,58 (2H, dd), 1,48 (3H, s), 1,35 - 1,22 (4H, m);	[M + H]+ = 583
240		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{2-hydroxy-1-[(oxan-4-yl)amino]propan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,35 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,25 - 7,21 (3H, m), 7,19 - 7,11 (3H, m), 4,61 (1H, d), 4,47 (1H, d), 4,31 (1H, s), 3,97 - 3,89 (2H, m), 3,37 - 3,27 (2H, m), 3,09 (1H, d), 2,81 (3H, s), 2,80 (1H, d), 2,62 - 2,53 (1H, m), 1,85 - 1,71 (2H, m), 1,50 (3H, s), 1,37 - 1,24 (3H, m)	[M + H]+ = 556

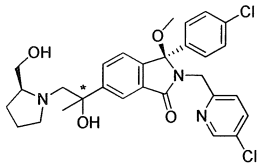
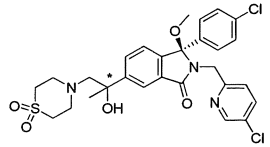
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
241		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(3-oxopiperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,24 - 7,12 (6H, m), 5,81 (1H, s), 4,59 (1H, d), 4,48 (1H, d), 3,74 (1H, s), 3,29 - 3,23 (2H, m), 3,11 (1H, d), 2,98 (1H, d), 2,92 (1H, d), 2,81 - 2,76 (4H, m), 2,73 - 2,66 (1H, m), 2,63 - 2,58 (1H, m), 1,55 (3H, s)	[M + H]+ = 555
242		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-(1,4-diazepan-1-yl)-2-hydroxypropan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,23 - 7,14 (5H, m), 7,10 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,47 (1H, d), 3,05 (1H, d), 2,89 - 2,85 (1H, m), 2,82 - 2,77 (4H, m), 2,74 - 2,54 (8H, m), 1,61 - 1,52 (2H, m), 1,51 (3H, s); không quan sát thấy nhóm OH	[M + H]+ = 555

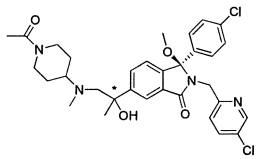
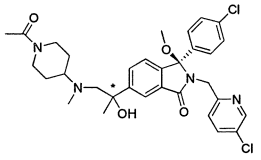
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
243		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-(1,4-diazepan-1-yl)-2-hydroxypropan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,23 (1H, d), 7,20 - 7,14 (4H, m), 7,10 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,47 (1H, d), 3,04 (1H, d), 2,89 - 2,85 (1H, m), 2,82 - 2,78 (4H, m), 2,74 - 2,54 (8H, m), 1,56 (2H, dd), 1,51 (3H, s); không quan sát thấy nhóm OH	[M + H]+ = 555
244		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{2-hydroxy-1-[(oxan-4-yl)amino]propan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,35 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,25 - 7,20 (3H, m), 7,19 - 7,11 (3H, m), 4,61 (1H, d), 4,47 (1H, d), 3,97 - 3,90 (2H, m), 3,37 - 3,28 (2H, m), 3,10 (1H, d), 2,82 - 2,79 (5H, m), 2,62 - 2,54 (1H, m), 1,85 - 1,72 (2H, m), 1,51 (3H, s), 1,37 - 1,24 (3H, m)	[M + H]+ = 556

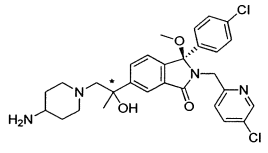
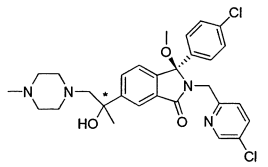
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
245		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(3-oxopiperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,24 - 7,12 (6H, m), 5,75 (1H, s), 4,60 (1H, d), 4,47 (1H, d), 3,74 (1H, s), 3,32 - 3,22 (2H, m), 3,08 (1H, d), 2,98 - 2,89 (2H, m), 2,79 (4H, d), 2,74 - 2,67 (1H, m), 2,64 - 2,56 (1H, m), 1,55 (3H, s)	[M + H]+ = 555
246		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{2-hydroxy-1-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]propan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,35 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,24 - 7,15 (5H, m), 7,10 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,46 (1H, d), 3,60 - 3,55 (2H, m), 2,84 (1H, d), 2,78 (3H, s), 2,69 (1H, d), 2,53 - 2,41 (12H, m), 1,51 (3H, s)	[M + H]+ = 585

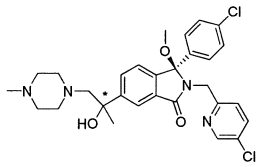
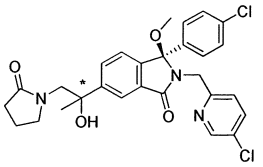
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
247		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,24 - 7,14 (5H, m), 7,10 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,47 (1H, d), 3,65 (1H, s), 2,79 (4H, s), 2,71 - 2,64 (2H, m), 2,41 - 2,37 (1H, m), 2,31 - 2,20 (2H, m), 1,68 - 1,68 (3H, m), 1,50 (4H, s), 1,44 - 1,41 (2H, m)	[M + H]+ = 556
248		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{2-hydroxy-1-[metyl(1-metylpiperidin-4-yl)amino]propan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,39 (1H, d), 7,91 (1H, s), 7,75 (2H, dd), 7,30 - 7,20 (5H, m), 7,16 (1H, d), 5,01 (1H, s), 4,51 (1H, d), 4,39 (1H, d), 2,77 (3H, s), 2,69 - 2,53 (4H, m), 2,12 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,96 - 1,91 (1H, m), 1,66 - 1,65 (2H, m), 1,50 (3H, s), 1,34 - 1,22 (4H, m)	[M + H]+ = 583

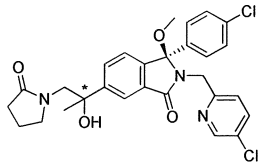
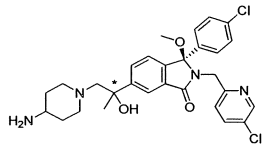
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
249		4-{2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxypropyl}-1λ6-thiomorpholin-1,1-dion	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,35 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,67 (1H, dd), 7,49 (1H, dd), 7,23 (1H, d), 7,21 - 7,16 (4H, m), 7,14 (1H, d), 4,61 (1H, d), 4,46 (1H, d), 3,31 (1H, s), 3,05 - 2,91 (9H, m), 2,79 (4H, s), 1,57 (3H, s)	[M + H]+ = 590
250		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{2-hydroxy-1-[(2S)-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl]propan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,24 - 7,11 (6H, m), 4,60 (1H, d), 4,46 (1H, d), 3,45 - 3,29 (3H, m), 2,96 (1H, d), 2,84 (1H, d), 2,81 (3H, s), 2,77 - 2,70 (1H, m), 2,63 - 2,55 (1H, m), 1,88 - 1,73 (3H, m), 1,59 - 1,54 (6H, m)	[M + H]+ = 556

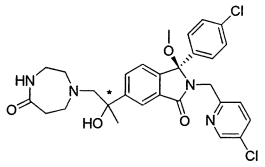
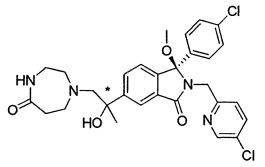
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
251		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{2-hydroxy-1-[(2S)-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl]propan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,24 - 7,14 (6H, m), 4,60 (1H, d), 4,47 (1H, d), 3,61 (1H, dd), 3,50 (1H, dd), 3,05 (2H, dd), 2,79 (5H, s), 2,26 - 2,19 (1H, m), 1,97 - 1,89 (1H, m), 1,82 - 1,67 (1H, m), 1,57 - 1,51 (7H, m)	[M + H]+ = 556
252		4-{2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxypropyl}-1λ6-thiomorpholin-1,1-dion	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,35 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,69 (1H, dd), 7,49 (1H, dd), 7,23 (1H, d), 7,19 - 7,17 (4H, m), 7,14 (1H, d), 4,61 (1H, d), 4,46 (1H, d), 3,28 (1H, s), 3,05 - 2,91 (9H, m), 2,79 (4H, s), 1,57 (3H, s)	[M + H]+ = 590

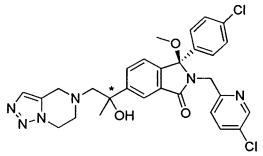
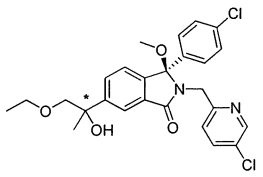
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
253		(3R)-6-{1-[(1-axetylpiperidin-4-yl)(metyl)amino]-2-hydroxypropan-2-yl}-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,96 (1H), 7,75 - 7,69 (1H, m), 7,47 (1H, dd), 7,24 - 7,09 (6H, m), 4,69 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,47 (1H, d), 3,87 - 3,80 (1H, m), 2,85 (2H, dd), 2,79 (3H, s), 2,74 (1H, dd), 2,51 - 2,30 (2H, m), 2,08 (3H, d), 1,98 (3H, d), 1,76 - 1,64 (2H, m), 1,51 (3H, s), 1,46 - 1,29 (2H, m)	[M + H]+ = 611
253a		(3R)-6-{1-[(1-axetylpiperidin-4-yl)(metyl)amino]-2-hydroxypropan-2-yl}-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,35 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,70 (1H, ddd), 7,52 - 7,46 (1H, m), 7,26 - 7,10 (6H, m), 4,70 - 4,58 (2H, m), 4,48 - 4,43 (2H, m), 3,86 - 3,77 (1H, m), 2,96 - 2,70 (6H, m), 2,51 - 2,24 (2H, m), 2,07 (3H, d), 1,99 (3H, d), 1,78 - 1,62 (2H, m), 1,51 (3H, d), 1,44 - 1,28 (2H, m), (quan sát thấy rotame).	[M + H]+ = 611

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
254		(3R)-6-[1-(4-aminopiperidin-1-yl)-2-hydroxypropan-2-yl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,39 (1H, d), 7,92 (1H, s), 7,77 - 7,72 (2H, m), 7,28 (2H, d), 7,25 - 7,19 (3H, m), 7,16 (1H, d), 5,05 (1H, s), 4,52 - 4,38 (2H, m), 2,77 (3H, s), 2,56 (2H, d), 2,49 - 2,36 (4H, m), 2,02 (2H, dd), 1,50 (3H, s), 1,47 - 1,43 (3H, m), 1,16 - 1,05 (2H, m);	[M + H]+ = 555
255		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,69 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,25 - 7,14 (5H, m), 7,10 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,47 (1H, d), 2,83 (1H, d), 2,79 (3H, s), 2,68 (1H, d), 2,47 - 2,29 (8H, m), 2,22 (3H, s), 1,50 (3H, s); không quan sát thấy nhóm OH	[M + H]+ = 555

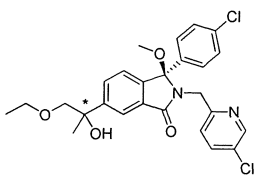
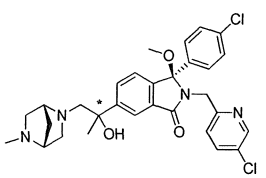
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
256		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,24 - 7,14 (5H, m), 7,10 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,46 (1H, d), 2,83 (1H, d), 2,78 (3H, s), 2,68 (1H, d), 2,47 - 2,27 (8H, m), 2,23 (3H, s), 1,50 (3H, s); không quan sát thấy nhóm OH	[M + H]+ = 555
257		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(2-oxopyrolidin-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **233**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,35 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,24 (1H, d), 7,20 (2H, d), 7,17 (2H, d), 7,14 (1H, d), 5,21 (1H, s), 4,61 (1H, d), 4,45 (1H, d), 3,71 (1H, d), 3,46 - 3,31 (2H, m), 2,96 - 2,89 (1H, m), 2,80 (3H, s), 2,37 - 2,30 (2H, m), 1,99 - 1,92 (1H, m), 1,81 - 1,70 (1H, m), 1,55 (3H, s)	[M + H]+ = 540

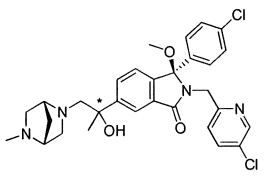
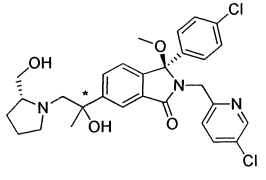
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
258		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(2-oxopyrolidin-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **233**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,83 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,23 - 7,13 (6H, m), 5,23 (1H, s), 4,60 (1H, d), 4,48 (1H, d), 3,74 (1H, d), 3,46 - 3,30 (2H, m), 2,97 - 2,90 (1H, m), 2,80 (3H, s), 2,39 - 2,32 (2H, m), 2,02 - 1,90 (1H, m), 1,84 - 1,72 (1H, m), 1,62 (3H, s)	[M + H]+ = 540
259		(3R)-6-[1-(4-aminopiperidin-1-yl)-2-hydroxypropan-2-yl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,40 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,77 - 7,71 (2H, m), 7,30 (2H, d), 7,27 - 7,20 (3H, m), 7,15 (1H, d), 5,06 (1H, s), 4,53 (1H, d), 4,35 (1H, d), 2,75 (3H, s), 2,58 (2H, d), 2,45 - 2,33 (4H, m), 2,05 - 1,99 (2H, m), 1,52 - 1,44 (6H, m), 1,12 - 1,05 (2H, m);	[M + H]+ = 555

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
260		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(5-oxo-1,4-diazepan-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,33 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 7,46 (1H, dd), 7,23 - 7,19 (3H, m), 7,16 - 7,11 (3H, m), 5,73 (1H, dd), 4,58 (1H, d), 4,49 (1H, d), 3,79 (1H, s), 3,40 - 3,31 (2H, m), 3,25 (2H, q), 3,00 (1H, d), 2,92 - 2,82 (3H, m), 2,81 (3H, s), 1,74 - 1,56 (2H, m), 1,55 (3H, s)	[M + H]+ = 569
261		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(5-oxo-1,4-diazepan-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 8,01 (1H, d), 7,68 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,24 - 7,20 (3H, m), 7,17 - 7,11 (3H, m), 5,73 (1H, dd), 4,60 (1H, d), 4,46 (1H, d), 3,80 (1H, s), 3,39 (1H, d), 3,25 (3H, dd), 3,01 (1H, d), 2,94 - 2,81 (3H, m), 2,80 (3H, s), 1,71 - 1,58 (2H, m), 1,55 (3H, s)	[M + H]+ = 569

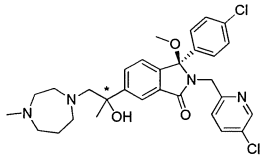
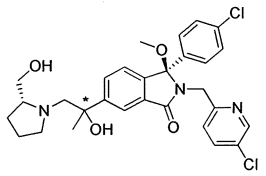
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
262		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(2-hydroxy-1-{4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrazin-5-yl}propan-2-yl)-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,40 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,78 - 7,73 (2H, m), 7,46 (1H, s), 7,31 (2H, d), 7,27 - 7,16 (4H, m), 5,34 (1H, s), 4,53 (1H, d), 4,36 (1H, d), 4,21 (2H, dd), 3,77 (2H), 3,01 - 2,87 (2H, m), 2,79 (2H, s), 2,76 (3H, s), 1,53 (3H, s);	[M + H]+ = 579
235		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(1-etoxy-2-hydroxypropan-2-yl)-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **274**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,25 - 7,20 (3H, m), 7,18 - 7,12 (3H, m), 4,60 (1H, d), 4,47 (1H, d), 3,62 - 3,52 (4H, m), 3,04 (1H, s), 2,81 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,18 (3H, dd)	[M + H]+ = 501

46018

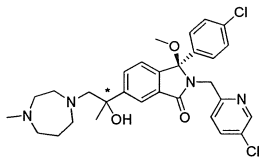
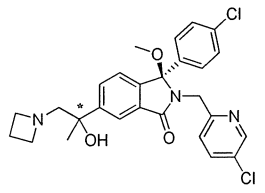
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
236		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(1-etoxy-2-hydroxypropan-2-yl)-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **274**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,25 - 7,20 (3H, m), 7,18 - 7,11 (3H, m), 4,60 (1H, d), 4,47 (1H, d), 3,63 - 3,52 (4H, m), 3,04 (1H, s), 2,81 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,17 (3H, dd)	[M + H]+ = 501
263		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{2-hydroxy-1-[(1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]propan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,39 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,76 - 7,72 (2H, m), 7,29 (2H, d), 7,26 - 7,20 (3H, m), 7,16 (1H, d), 4,98 (1H, s), 4,50 (1H, d), 4,39 (1H, d), 3,00 (2H, s), 2,79 - 2,73 (4H, m), 2,67 (1H, d), 2,47 - 2,37 (4H, m), 2,18 (3H, s), 1,51 - 1,41 (5H, m);	[M + H]+ = 567

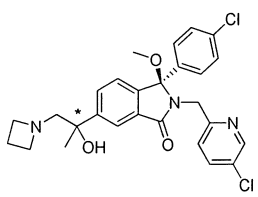
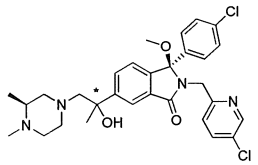
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
264		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{2-hydroxy-1-[(1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]propan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,39 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,77 - 7,71 (2H, m), 7,30 (2H, d), 7,27 - 7,21 (3H, m), 7,15 (1H, d), 4,96 (1H, s), 4,52 (1H, d), 4,36 (1H, d), 3,01 (2H, d), 2,80 (1H, d), 2,75 (3H, s), 2,66 (1H, d), 2,49 - 2,39 (4H, m), 2,18 (3H, s), 1,51 (1H, d), 1,47 - 1,42 (4H, m);	[M + H]+ = 567
265		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{2-hydroxy-1-[(2R)-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl]propan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 8,01 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,25 - 7,14 (5H, m), 7,11 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,47 (1H, d), 3,60 (1H, dd), 3,49 (1H, dd), 3,05 (2H, q), 2,80 (4H, s), 2,26 - 2,20 (1H, m), 1,98 - 1,91 (1H, m), 1,82 - 1,72 (1H, m), 1,58 - 1,47 (8H, m)	[M + H]+ = 556

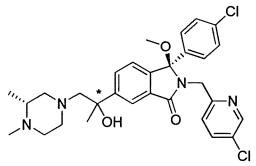
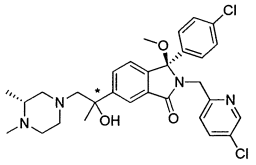
46018

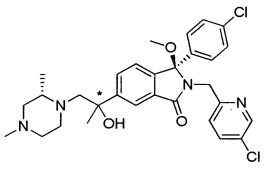
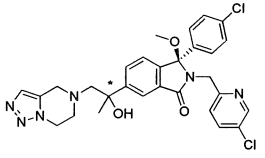
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
266		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,24 - 7,13 (5H, m), 7,09 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,47 (1H, d), 3,01 (1H, d), 2,79 (4H, s), 2,71 - 2,53 (6H, m), 2,41 (2H, dd), 2,30 (3H, s), 1,68 - 1,59 (3H, m), 1,50 (3H, s)	[M + H]+ = 569
267		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{2-hydroxy-1-[(2R)-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl]propan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,33 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,46 (1H, dd), 7,22 - 7,19 (3H, m), 7,16 - 7,11 (3H, m), 4,60 - 4,47 (2H, m), 3,40 - 3,30 (3H, m), 2,97 (1H, d), 2,85 (1H, d), 2,82 (3H, s), 2,77 - 2,70 (1H, m), 2,63 - 2,56 (1H, m), 1,88 - 1,74 (3H, m), 1,61 (3H, s), 1,59 - 1,54 (3H, m)	[M + H]+ = 556

46018

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
268		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,24 - 7,14 (5H, m), 7,10 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,46 (1H, d), 3,02 (1H, d), 2,78 (4H, s), 2,70 - 2,54 (6H, m), 2,42 - 2,38 (2H, m), 2,31 (3H, s), 1,68 - 1,58 (3H, m), 1,50 (3H, s)	[M + H]+ = 569
269		(3R)-6-[1-(azetidin-1-yl)-2-hydroxypropan-2-yl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,24 - 7,14 (5H, m), 7,09 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,46 (1H, d), 4,35 - 4,34 (1H, m), 3,10 (2H, q), 2,99 (2H, q), 2,81 - 2,77 (4H, m), 2,69 (1H, d), 2,00 - 1,91 (2H, m), 1,45 (3H, s)	[M + H]+ = 512

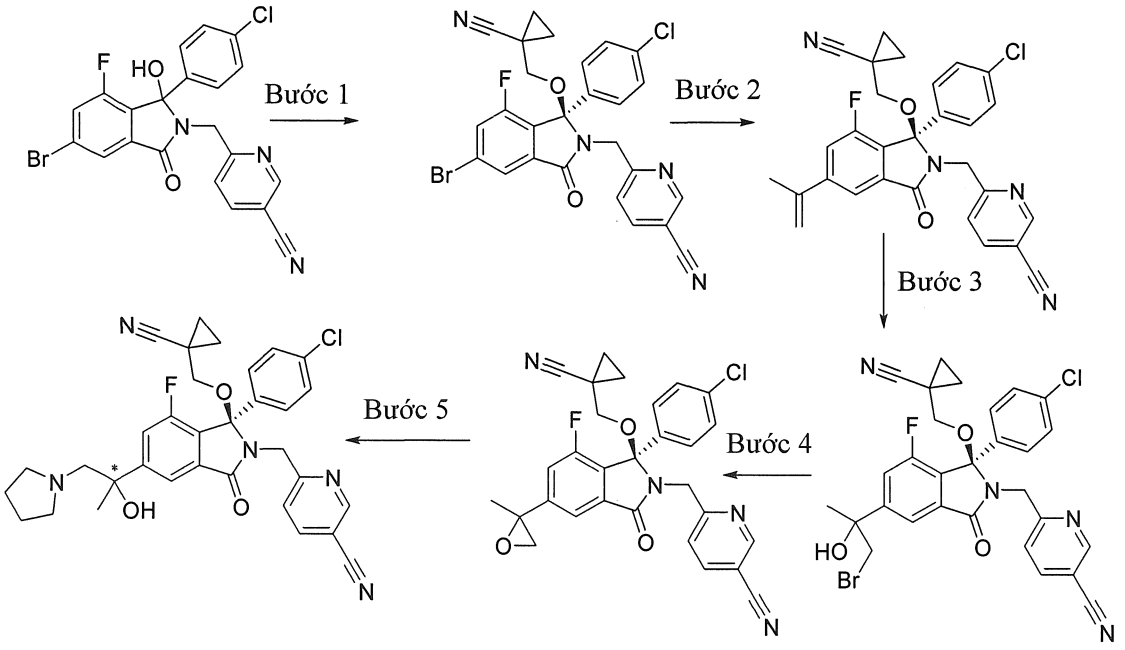
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
270		(3R)-6-[1-(azetidin-1-yl)-2-hydroxypropan-2-yl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,33 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,24 - 7,14 (5H, m), 7,09 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,47 (1H, d), 4,35 (1H, s), 3,13 - 2,96 (4H, m), 2,81 (1H, d), 2,78 (3H, s), 2,70 (1H, d), 2,00 - 1,91 (2H, m), 1,45 (3H, s)	[M + H]+ = 512
271		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{1-[(3S)-3,4-dimetylpiperazin-1-yl]-2-hydroxypropan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,69 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,25 - 7,14 (5H, m), 7,10 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,47 (1H, d), 2,79 - 2,79 (4H, m), 2,68 - 2,62 (2H, m), 2,49 - 2,45 (1H, m), 2,21 (6H, s), 2,15 - 2,05 (3H, m), 1,49 (3H, s), 1,00 (3H, d)	[M + H]+ = 569

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
272		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{1-[(3R)-3,4-dimetylpiperazin-1-yl]-2-hydroxypropan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,24 - 7,17 (3H, m), 7,16 - 7,09 (3H, m), 4,59 (1H, d), 4,50 - 4,44 (2H, m), 2,81 - 2,80 (4H, m), 2,75 - 2,56 (4H, m), 2,32 - 2,25 (1H, m), 2,20 (3H, s), 1,91 - 1,79 (3H, m), 1,51 (3H, s), 0,70 (3H, d)	[M + H]+ = 569
273		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{1-[(3R)-3,4-dimetylpiperazin-1-yl]-2-hydroxypropan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,25 - 7,14 (5H, m), 7,10 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,46 (2H, d), 2,81 (1H, d), 2,78 (3H, s), 2,68 - 2,62 (2H, m), 2,51 - 2,44 (1H, m), 2,22 (5H, m), 2,15 - 2,07 (3H, m), 1,50 (3H, s), 1,00 (3H, d)	[M + H]+ = 569

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
274		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{1-[(2S)-2,4-dimetylpiperazin-1-yl]-2-hydroxypropan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,69 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,25 - 7,14 (5H, m), 7,10 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,47 (1H, d), 2,99 (1H, d), 2,79 (3H, s), 2,68 (1H, d), 2,60 - 2,48 (2H, m), 2,32 - 2,20 (2H, m), 2,18 - 2,17 (4H, m), 2,01 - 1,97 (1H, m), 1,93 - 1,87 (1H, m), 1,50 (3H, s), 1,46 - 1,28 (1H, m), 1,05 (3H, d)	[M + H]+ = 569
275		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(2-hydroxy-1-{4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrazin-5-yl}propan-2-yl)-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,39 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,80 - 7,72 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,29 (2H, d), 7,25 - 7,16 (4H, m), 5,34 (1H, s), 4,50 (1H, d), 4,39 (1H, d), 4,21 (2H, dd), 3,77 (2H, d), 3,01 - 2,89 (2H, m), 2,79 (2H, s), 2,77 (3H, s), 1,55 (3H, s);	[M + H]+ = 579

Ví dụ 276 và 277: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-[(1-xyanoxyclopropyl)metoxy]-7-flo-5-[2-hydroxy-1-(pyrolidin-1-yl)propan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bước 1: (R)-6-((5-bromo-1-(4-clophenyl)-1-((1-xyanoxyclopropyl)metoxy)-7-flo-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng raxemat từ hợp chất 6-((5-bromo-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (8,9g, 18,9mmol) bằng cách sử dụng phương pháp của **Ví dụ 1, bước 2** (7,9g). Tách bằng phương pháp SFC không đối xứng thu được: chất đồng phân rửa giải chậm hơn (3,9g, 37%). MS $[M+H]^+$=553

Bước 2: (R)-6-((1-(4-clophenyl)-1-((1-xyanoxyclopropyl)metoxy)-7-flo-3-oxo-5-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril

Bước 2 được thực hiện theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 4, bước 2** để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,3g, hiệu suất 63%). MS: [M+Na]+ = 535.

Bước 3: 6-(((1R)-5-(1-bromo-2-hydroxypropan-2-yl)-1-(4-clophenyl)-1-((1-xyanoxyclopropyl)metoxy)-7-flo-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril

Cho thêm N-bromosucxinimit (2,2g, 12,35mmol) theo một phần vào dung dịch khuấy ở RT chứa (R)-6-((1-(4-clophenyl)-1-((1-xyanoxyclopropyl)metoxy)-7-flo-3-

oxo-5-(prop-1-en-2-yl)isoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (3,76g, 7,34mmol) và H_2O (0,22ml, 12,33mmol) trong DMSO (50ml). Sau 1 giờ, hỗn hợp được rót vào H_2O (500ml) và chiết vào EtOAc (2 x 300ml). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O (200ml), nước muối (100ml), làm khô (bằng $MgSO_4$) và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký sử dụng 0-100% EtOAc trong iso-hexan làm dung môi rửa giải để thu được 6-(((1R)-5-(1-bromo-2-hydroxypropan-2-yl)-1-(4-clophenyl)-1-((1-xyanoxyclopropyl)metoxy)-7-flo-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (3,4g, hiệu suất 76%); MS: [M+H]+ = 609.

Bước 4: 6-(((1R)-1-(4-clophenyl)-1-((1-xyanoxyclopropyl)metoxy)-7-flo-5-(2-metyloxiran-2-yl)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril

Cho thêm dung dịch chứa NaOH (0,26g, 6,5mmol) trong H_2O (45ml) vào dung dịch khuấy ở RT chứa 6-(((1R)-5-(1-bromo-2-hydroxypropan-2-yl)-1-(4-clophenyl)-1-((1-xyanoxyclopropyl)metoxy)-7-flo-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (3,43g, 5,6mmol) trong 1,4-dioxan (56ml). Sau 1 giờ, H_2O (300ml) được thêm vào và hỗn hợp chiết bằng EtOAc (2 x 250ml). Các chất hữu cơ thu gom được làm khô (bằng $MgSO_4$) và được làm bay hơi để thu được 6-(((1R)-1-(4-clophenyl)-1-((1-xyanoxyclopropyl)metoxy)-7-flo-5-(2-metyloxiran-2-yl)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril dưới dạng bọt không màu (2,9g, 98%); MS: [M+H]+ = 529.

Bước 5: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-[(1-xyanoxyclopropyl)metoxy]-7-flo-5-[2-hydroxy-1-(pyrolidin-1-yl)propan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

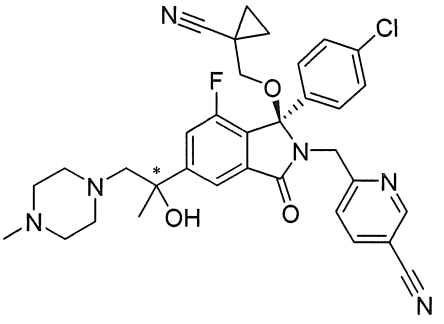
Khuấy dung dịch chứa 6-(((1R)-1-(4-clophenyl)-1-((1-xyanoxyclopropyl)metoxy)-7-flo-5-(2-metyloxiran-2-yl)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (0,96g, 1,8mmol) và pyrolidin (0,17ml, 2,03mmol) trong MeOH (10ml) trong ống được đậy nắp ở RT trong môi trường nitơ trong 18 giờ. Làm bay hơi dưới áp suất giảm và sắc ký bằng cách sử dụng 0-10% MeOH chứa NH_3 7N trong EtOAc làm dung môi rửa giải thu được gôm màu vàng nhạt, gôm này được tinh chế thêm bằng cách sử dụng cột SCX 5g, rửa giải bằng NH_3 1N trong MeOH để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng raxemat (400mg). Tinh chế bằng phương pháp SFC không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất theo Ví dụ **276:** *chất đồng phân rửa giải nhanh hơn: ^{1}H NMR (400 MHz, D6-DMSO) 8,85 (1H, d), 8,19 (1H, dd), 7,86 (1H, s), 7,61 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,44 - 7,35 (4H, m), 5,22 (1H, s), 4,62 (2H, s), 3,47 (1H, d), 3,05 (1H, d), 2,78 (2H, d), 2,54 - 2,46 (4H, m), 1,64 (4H, s), 1,53 (3H, s), 1,29 (2H, d), 0,94 - 0,83 (2H, m). MS: [M+H]+ = 600.

Hợp chất theo Ví dụ **277:** *chất đồng phân rửa giải chậm hơn: ^{1}H NMR (400 MHz, D6-DMSO) 8,86 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 7,87 (1H, s), 7,63 - 7,58 (1H, m), 7,47 (1H, d), 7,42 (2H, d), 7,37 (2H, d), 5,22 (1H, s), 4,61 (2H, d), 3,47 (1H, d), 3,04 (1H, d), 2,79 (2H, s), 2,53 - 2,47 (4H, m), 1,64 (4H, dd), 1,53 (3H, s), 1,28 (2H, d), 0,92 - 0,81 (2H, m). MS: [M+H]+ = 600.

Ví dụ 278 và 279: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-[(1-xyanoxyclopropyl)metoxy]-7-flo-5-[2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong Ví dụ **276**

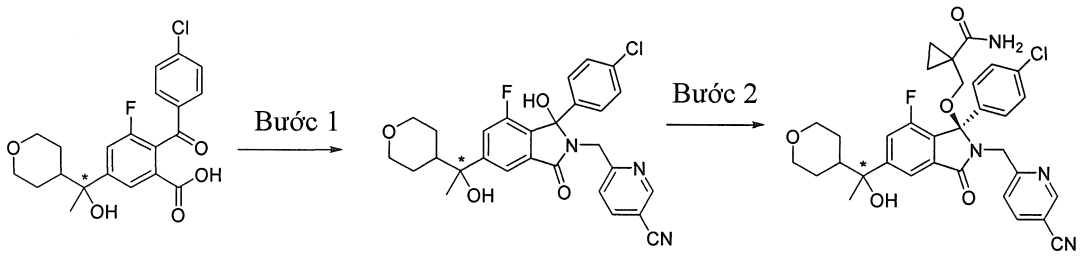
Hợp chất theo Ví dụ **278:** *chất đồng phân rửa giải nhanh: ^{1}H NMR (400 MHz, D6-DMSO) 8,85 (1H, s), 8,18 (1H, dd), 7,85 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,46 - 7,38 (3H, m), 7,35 (2H, d), 5,27 (1H, s), 4,62 (2H, d), 3,46 (1H, d), 3,39 - 3,35 (2H, m), 3,03 (1H, d), 2,41 (4H, s), 2,20 (4H, s), 2,14 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,30 (2H, s), 0,95 - 0,84 (2H, m). MS: [M+H]+ = 629.

Hợp chất theo Ví dụ **279:** *chất đồng phân rửa giải chậm: ^{1}H NMR (400 MHz, D6-DMSO) 8,86 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 7,87 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,48 - 7,40 (3H, m), 7,35 (2H, d), 5,29 (1H, s), 4,61 (2H, d), 3,46 (1H, d), 3,02 (1H, d), 2,45 - 2,36 (4H, m), 2,24 (6H, s), 2,14 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,29 (2H, d), 0,93 - 0,81 (2H, m).

MS: [M+H]+ = 629.

Ví dụ 280: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-xyanopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit

(hợp chất theo Ví dụ này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)



Bước 1: 6-((1-(4-clophenyl)-7-flo-1-hydroxy-5-(1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril

Khuấy HATU (1,11g, 2,91mmol) trong dimetyl formamit (8ml) trong môi trường nitơ ở RT, sau đó axit (-)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl)benzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế 22; 0,79g, 1,95mmol) và 6-(aminometyl)nicotinonitril dihydroclorua (0,44g, 2,14mmol) được thêm vào, sau đó cho thêm bazơ Hunig (1,52g, 1,11ml, 6,22mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 5 giờ, sau đó được pha loãng bằng EtOAc (40ml) và rửa bằng natri hydro cacbonat bão hòa trong nước (30ml). Các lớp được tách ra và phần hữu cơ được rửa bằng dung dịch lithi clorua 4% trong nước (2 x 10ml). Phần nước được chiết bằng EtOAc (2 x 20ml). Các phần hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô dưới áp suất giảm. Cặn thô được tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng cột SNAP silic oxit 50g, rửa giải bằng EtOAc trong iso-hexan (gradien rửa giải 20-100%). Các phân đoạn chứa sản phẩm tinh khiết được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,02g, hiệu suất 100%). MS: $[M -OH]^+ = 504$; $[M-H]^- = 520$.

Bước 2: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-xyanopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropan-1-carboxamit

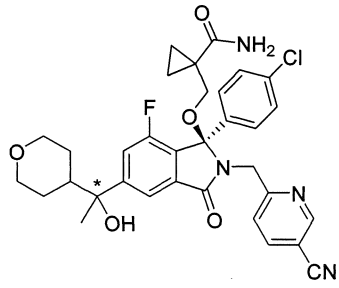
Gia nhiệt hồi lưu 6-((1-(4-clophenyl)-7-flo-1-hydroxy-5-(1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (0,65g,

1,24mmol), 1-(hydroxymetyl)xyclopropancarboxamit (0,72g, 6,23mmol) và indi(III) bromua (1,33g, 3,74mmol) trong 1,2-dicloetan (13ml) trong 1,5 giờ. Indi(III) bromua (1,33g, 3,74mmol) được thêm vào tiếp và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng được để nguội, sau đó pha loãng bằng DCM (30ml) và nước (30ml). Các lớp được tách ra và phần nước được chiết bằng DCM (2 x 20ml). Các phần hữu cơ kết hợp được cho đi qua bộ tách pha và cô dưới áp suất giảm. Cặn thô được tinh chế bằng Biotage bằng cách sử dụng cột SNAP silic oxit 25g, rửa giải bằng EtOAc trong iso-hexan (gradien rửa giải 20 - 100%), sau đó rửa giải bằng methanol trong EtOAc (gradien rửa giải 0-10%). Các phân đoạn chứa sản phẩm tinh khiết được cô dưới áp suất giảm thu được 0,20g, sản phẩm này được tách bằng cách sử dụng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (58mg, 15%).

Hợp chất theo Ví dụ **280** *chất đồng phân rửa giải chậm hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,68 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 7,70 (1H, d), 7,49 - 7,42 (2H, m), 7,28 (4H, s), 4,52 - 4,40 (2H, m), 4,06 - 3,92 (2H, m), 3,47 (1H, d), 3,39 - 3,22 (3H, m), 1,59 (5H, m), 1,50 - 1,36 (3H, m), 1,28 - 1,19 (2H, m), 0,63 - 0,50 (2H, m); MS: $[M+H]^+$ = 619

Ví dụ 281: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-xyanopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropan-1-carboxamit

(*chất đồng phân đơn được tách và phân lập)

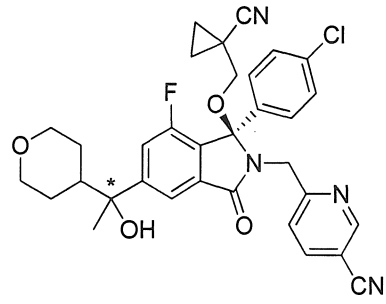


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế trong theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 280**, nhưng sử dụng axit (+)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl)benzoic thay cho axit (-)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl)benzoic. Tinh chế bằng phương pháp SFC không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,78-8,73 (1H, m), 8,10 (1H, dd), 7,77-7,71 (1H, m), 7,48 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,33-7,18 (4H, m), 6,99 (1H, s), 6,82 (1H, s), 5,22-5,17 (1H, m), 4,78-4,33 (2H, m), 3,93-3,85 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,51 (1H, d), 3,27-3,11 (2H, m), 3,08 (1H, d), 1,83 (1H, t), 1,56 (1H, d), 1,48 (3H, s), 1,44-1,24 (2H, m), 1,13-0,87 (3H, m), 0,61-0,46 (2H, m). MS: $[M+H]^-$ = 617

Ví dụ 282 và 283: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-[(1-xyanoxyclopropyl)metoxy]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl} pyridin-3-cacbonitril

(*Hợp chất theo Ví dụ này được điều chế và được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn)



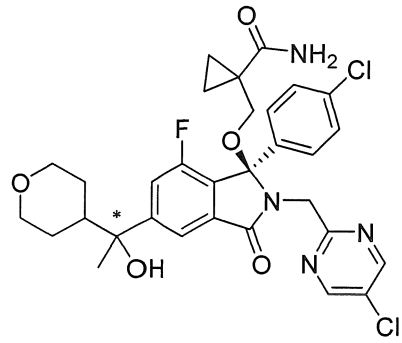
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 280 và 281** tương ứng, nhưng sử dụng hydroxymetyl)xyclopropancacbonitril thay cho 1-(hydroxymetyl)xyclopropancarboxamit.

Hợp chất theo Ví dụ **282:** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,70 (1H, d), 7,82 (1H, dd,), 7,71 (1H, d), 7,41 - 7,30 (4H, m), 7,26 (1H, s), 7,24 (1H, s), 4,64 (1H, d), 4,54 (1H, d), 4,05 - 3,92 (2H, m), 3,57 (1H, d), 3,39 - 3,26 (2H, m), 2,88 (1H, d), 1,88 - 1,79 (1H, m), 1,76 (1H, s), 1,59 (3H, s), 1,48 - 1,22 (6H, m), 0,94 - 0,79 (2H, m); MS: $[M+H]^+$ = 601,2.

Hợp chất theo Ví dụ **283**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,69 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,34 (3H, s), 7,27 - 7,22 (3H, m), 4,64 (1H, d), 4,54 (1H, d), 4,06 - 3,91 (2H, m), 3,57 (1H, d), 3,39 - 3,25 (2H, m), 2,92 (1H, d), 1,88-1,80 (2H, m), 1,60 (3H, s), 1,49 - 1,20 (6H, m), 0,95 - 0,79 (2H, m); MS: $[M+H]^+$ = 601,4.

Ví dụ 284 và 285: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-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 được tách và phân lập)



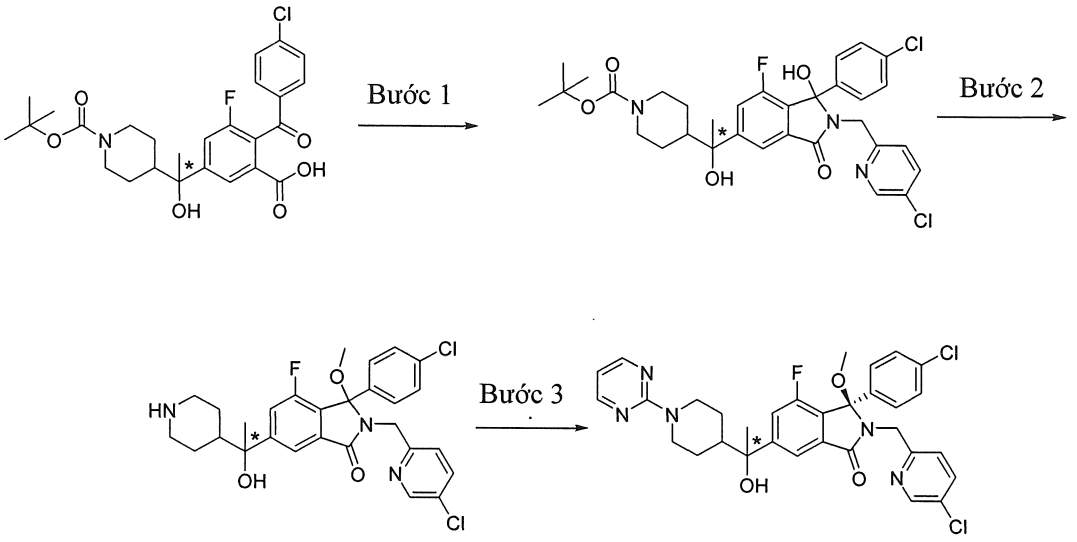
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 280 và 281** tương ứng nhưng sử dụng (5-clopyrimidin-2-yl)metanamin hydroclorua thay cho 6-(aminometyl)nicotinonitril dihydroclorua.

Hợp chất theo Ví dụ **284**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,54 (2H, s), 7,74 (1H, d), 7,41 (1H, dd), 7,35 - 7,30 (2H, m), 7,29 - 7,27 (2H, m), 6,75 - 6,72 (1H, bs), 5,43-5,40 (1H, bs), 4,54 (2H, d), 4,07 - 3,93 (2H, m), 3,58 (1H, d), 3,50 - 3,30 (3H, m), 1,91 - 1,81 (1H, m), 1,79 (1H, s), 1,63-1,55 (3H, m), 1,49 - 1,19 (6H, m), 0,62 - 0,55 (1H, m), 0,51 - 0,44 (1H, m); MS: $[M+H]^+ = 629,2$.

Hợp chất theo Ví dụ **285**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,54 (2H, s), 7,74 (1H, d), 7,41 (1H, dd), 7,35 - 7,30 (2H, m), 7,29 - 7,27 (2H, m), 6,75 - 6,72 (1H, bs), 5,43-5,40 (1H, bs), 4,54 (2H, d), 4,07 - 3,93 (2H, m), 3,58 (1H, d), 3,46 (1H, d), 3,40 - 3,26 (2H, m), 1,91 - 1,81 (1H, m), 1,79 (1H, s), 1,63-1,55 (3H, m), 1,49 - 1,19 (6H, m), 0,62 - 0,55 (1H, m), 0,51 - 0,44 (1H, m); MS: $[M+H]^+ = 629,2$.

Ví dụ 286: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-{1-hydroxy-1-[1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]etyl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(Hợp chất theo Ví dụ này được điều chế và phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)



Bước 1: tert-butyl 4-[1-[1-(4-clophenyl)-2-[(5-clo-2-pyridyl)metyl]-7-flo-1-hydroxy-3-oxo-isoindolin-5-yl]-1-hydroxy-etyl]piperidin-1-carboxylat

Bằng cách sử dụng axit (-)-5-[1-(1-tert-butoxycacbonyl-4-piperidyl)-1-hydroxy-etyl]-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-benzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế **24, bước 3,** chất đồng phân đối ảnh rửa giải chậm hơn; 2,29g, 4,53mmol), **bước 1** được thực hiện theo cách tương tự với cách được mô tả trong **Ví dụ 280 bước 1,** để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (2,50g, hiệu suất 87%). MS: $[M - H_2O)]^+ = 612$.

Bước 2: 3-(4-clophenyl)-2-[(5-clo-2-pyridyl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(4-piperidyl)etyl]-3-metoxy-isoindolin-1-on

Bằng cách sử dụng hợp chất tert-butyl 4-[1-[1-(4-clophenyl)-2-[(5-clo-2-pyridyl)metyl]-7-flo-1-hydroxy-3-oxo-isoindolin-5-yl]-1-hydroxy-etyl]piperidin-1-carboxylat (2,50g, 3,97mmol), **bước 2** được thực hiện theo cách tương tự với cách được mô tả trong **Ví dụ 280 bước 2** để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu vàng (1,11g, hiệu suất 50%); MS: $[M + HCOOH]^- = 588$.

Bước 3: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-{1-hydroxy-1-[1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]etyl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

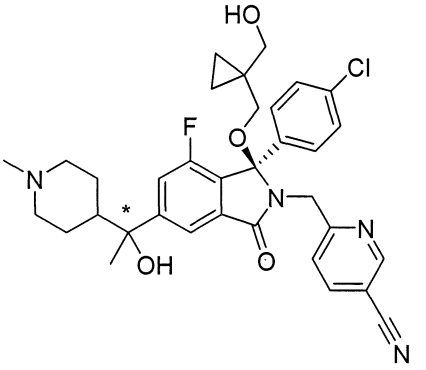
Gia nhiệt hỗn hợp của 3-(4-clophenyl)-2-[(5-clo-2-pyridyl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(4-piperidyl)etyl]-3-metoxy-isoindolin-1-on (350mg, 0,65mmol), 2-clopyrimidin (84mg, 0,73mmol) và kali cacbonat (180mg, 1,30mmol) trong DMF (7ml) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ 70°C trong 1 giờ. Hợp chất 2-clopyrimidin

(10mg, 0,087mmol) được cho thêm tiếp và hỗn hợp được gia nhiệt trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp này được để nguội đến RT, pha loãng bằng EtOAc, sau đó rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic oxit, rửa giải bằng gradien của methanol 0-3% trong DCM để thu được bọt màu vàng (320mg). Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang được tách ra bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (130mg, hiệu suất 64%).

Hợp chất theo Ví dụ **286** *chất đồng phân rửa giải chậm hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,38 (1H, dd), 8,30 - 8,26 (2H, m), 7,75 (1H, s), 7,50 (1H, dd), 7,36 (1H, m), 7,28 - 7,18 (5H, m), 6,47 - 6,42 (1H, m), 4,88 - 4,78 (2H, m), 4,68 - 4,62 (1H, m), 4,44 - 4,38 (1H, m), 2,92 (3H, d), 2,82 - 2,69 (2H, m), 1,93 - 1,78 (2H, m), 1,73 (1H, m), 1,57 (3H, m), 1,50 - 1,46 (1H, m), 1,36 - 1,24 (2H, m). MS: $[M + H]^+$ = 622.

Ví dụ 287: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl]-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

(*chất đồng phân đơn được tách và phân lập)



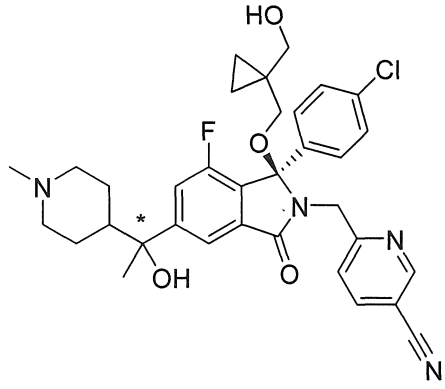
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl)benzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế **25)** bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 280**, sử dụng hợp chất xyclopropan-1,1-diyldimethanol thay cho 1-(hydroxymetyl)xyclopropancarboxamit.

Hợp chất theo Ví dụ **287** (chất đồng phân rửa giải nhanh hơn): ^{1}H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) 8,68 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 7,68 (1H, d), 7,44 - 7,36 (2H, m), 7,28 (2H, d), 7,21 (2H, d), 4,54 (2H, d), 3,62 (1H, d), 3,46 (1H, d), 3,33 (1H, d), 2,93 - 2,83 (3H, m), 2,23 (3H, s), 1,89 - 1,79 (4H, m), 1,70 (1H, d), 1,59 (3H, s), 1,43 - 1,25 (4H, m), 0,54 - 0,41 (3H, m), 0,32 - 0,27 (1H, m). MS: $[M+H]^+ = 619$.

Ví dụ 288: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl]-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

(*chất đồng phân đơn được tách và phân lập)

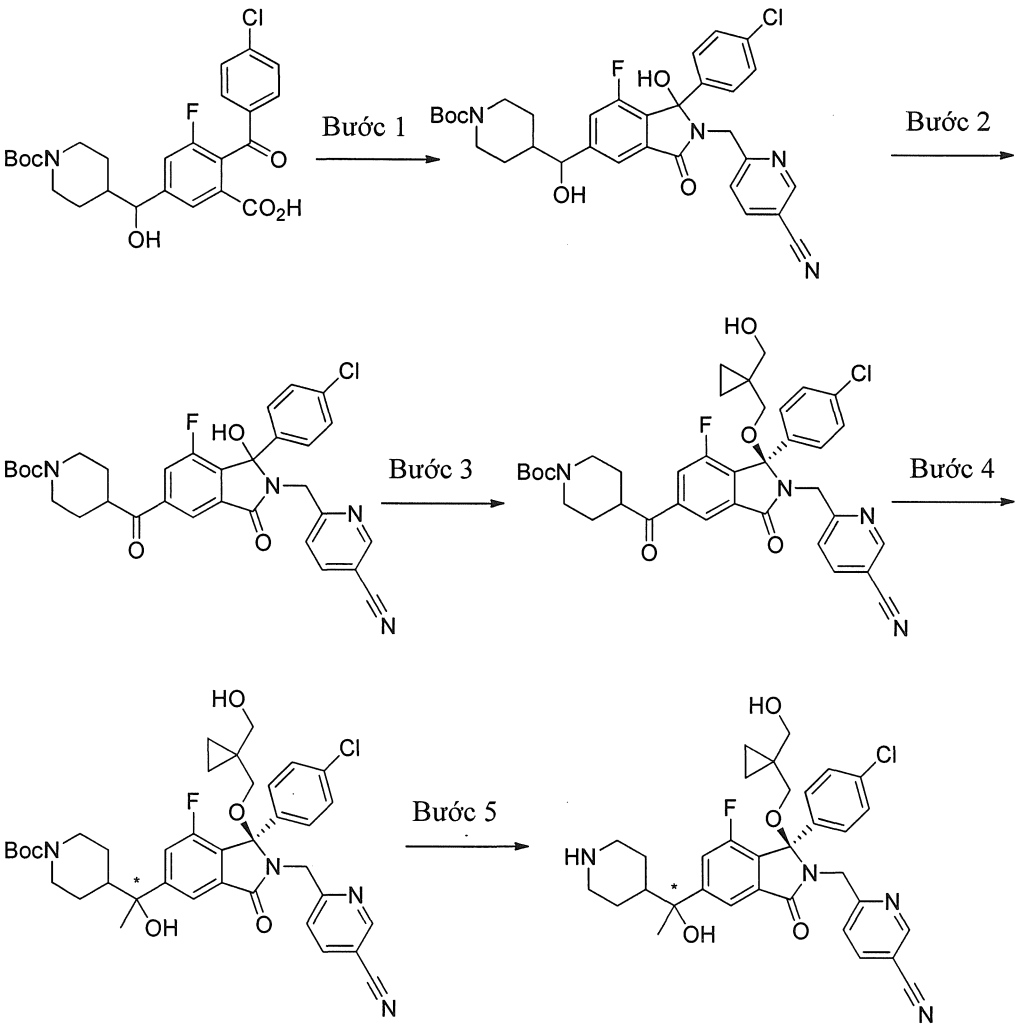


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl)benzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế **26,** thu được từ axit (+)-5-(1-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic) bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 280**, sử dụng hợp chất xyclopropan-1,1-diyldimethanol thay cho 1-(hydroxymetyl)xyclopropancarboxamit.

Hợp chất theo Ví dụ **288:** ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,68 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,36 (1H, dd), 7,27 (2H, d), 7,21 (2H, d), 4,54 (2H, s), 3,61 (1H, d), 3,47 (1H, d), 3,33 (1H, d), 2,95 - 2,83 (3H, m), 2,23 (3H, s), 1,91 - 1,70 (6H, m), 1,59 (3H, s), 1,43 - 1,33 (3H, m), 0,54 - 0,41 (3H, m), 0,32 - 0,27 (1H, m). MS: $[M+H]^+ = 619$.

Ví dụ 289 và 290: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(piperidin-4-yl)etyl]-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bước 1: tert-butyl 4-((1-(4-clophenyl)-2-((5-xyanopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxoisoindolin-5-yl)(hydroxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 5-((1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)(hydroxy)metyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế **24, bước 1**) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 280, bước 1.** MS: $[M-H]^-$ = 605.

Bước 2: tert-butyl 4-(1-(4-clophenyl)-2-((5-xyanopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-1-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-3-oxoisoindolin-5-cacbonyl)piperidin-1-carboxylat

Cho thêm Dess-Martin periodinat (2,89g, 6,8mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 4-((1-(4-clophenyl)-2-((5-xyanopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxoisoindolin-5-yl)(hydroxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (3,4g, 5,44mmol) trong DCM (110ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,25 giờ.

DCM (100ml) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ 10% trong nước (100ml) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (100ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút ở RT và các lớp được tách ra. Pha hữu cơ được chiết bằng DCM và các chất hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng thiết bị tách pha) và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,15g) dưới dạng chất rắn màu cam, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: $[M-H]^-$ = 603.

Bước 3: (R)-tert-butyl 4-(1-(4-clophenyl)-2-((5-xyanopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-1-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-3-oxoisoindolin-5-cacbonyl)piperidin-1-carboxylat

Bằng cách sử dụng tert-butyl 4-(1-(4-clophenyl)-2-((5-xyanopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-1-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-3-oxoisoindolin-5-cacbonyl)piperidin-1-carboxylat (2,08g, 3,44mmol), **Bước 3** được thực hiện theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 2, bước 1**, bằng cách sử dụng xyclopropan-1,1-diyldimethanol (702mg, 6,88mmol) thay cho MeOH. Chất đồng phân mong muốn được tách bằng phương pháp sắc ký SCF không đối xứng dưới dạng chất đồng phân rửa giải nhanh (536mg). MS: $[M+H]^+$ = 689.

Bước 4: (R)-tert-butyl 4-(1-(1-(4-clophenyl)-2-((5-xyanopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-1-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-3-oxoisoindolin-5-yl)-1-hydroxyetyl)piperidin-1-carboxylat

Khuấy (R)-tert-butyl 4-(1-(4-clophenyl)-2-((5-xyanopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-1-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-3-oxoisoindolin-5-cacbonyl)piperidin-1-carboxylat (60mg, 0,087mmol) trong THF (2ml) ở RT trong môi trường nitơ. $LaCl_3.2LiCl$ (0,6M trong THF, 0,15ml, 0,087mmol) được thêm vào và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ, sau đó được làm lạnh trong bể nước đá. MeMgBr (3M trong Et_2O, 0,15ml, 0,44mmol) được cho thêm nhỏ giọt vào và dung dịch màu đỏ được khuấy ở 0°C trong 40 phút và sau đó được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước. Nước và DCM được thêm vào và các lớp được tách ra (bằng thiết bị tách pha) và chất hữu cơ được cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này (51mg), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: $[M-Boc]^-$ = 603.

Bước 5: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(piperidin-4-yl)etyl]-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

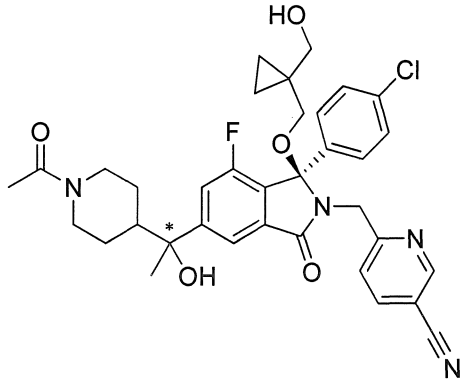
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất tert-butyl 4-(1-(1-(4-clophenyl)-2-((5-xyanopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-1-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl) metoxy)-3-oxoisoindolin-5-yl)-1-hydroxyetyl)piperidin-1-carboxylat theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong Ví dụ điều chế **25, bước 1.** Tách bằng phương pháp SFC không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất theo Ví dụ **289** *chất đồng phân rửa giải chậm hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,68 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 7,71 (1H, s), 7,42 (1H, d), 7,38 - 7,33 (1H, m), 7,29 - 7,19 (4H, m), 4,54 (2H, s), 3,60 (1H, d), 3,48 (1H, d), 3,33 (1H, d), 3,10 (2H, dd), 2,94 (1H, d), 2,60 - 2,47 (2H, m), 1,91 - 1,82 (2H, m), 1,77 - 1,67 (2H, m), 1,57 (3H, s), 1,38 - 1,20 (4H, m), 0,54 - 0,41 (3H, m), 0,32 - 0,27 (1H, m). MS: $[M+H]^+$ = 606.

Hợp chất theo Ví dụ **290** *chất đồng phân rửa giải nhanh hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,68 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 7,68 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,39 - 7,36 (1H, m), 7,28 (2H, d), 7,22 (2H, d), 4,54 (2H, s), 3,61 (1H, d), 3,47 (1H, d), 3,32 (1H, d), 3,10 (2H, dd), 2,91 (1H, d), 2,60 - 2,49 (2H, m), 1,73 - 1,68 (5H, m), 1,58 (3H, s), 1,38 (1H, d), 1,29 - 1,20 (2H, m), 0,54 - 0,41 (3H, m), 0,32 - 0,28 (1H, m). MS: = 623 $[M+H]^+$ = 606.

Ví dụ 291 và 292: 6-{[(1R)-5-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



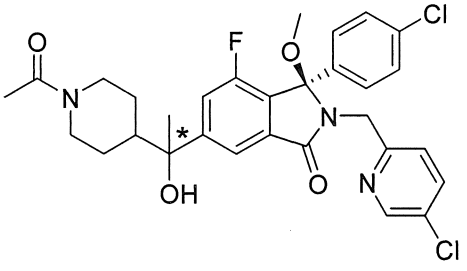
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-((1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(1-hydroxy-1-(piperidin-4-yl)etyl)-1-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (hợp chất theo **Ví dụ 289 và 290, bước 5,** trước khi SFC không đối xứng) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 300 bước 2.** Tiến hành HPLC điều chế không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất theo Ví dụ **291** *chất đồng phân rửa giải chậm hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,70 - 8,68 (1H, m), 7,82 (1H, dd), 7,67 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,37 (1H, dd), 7,30 - 7,27 (2H, m), 7,23 (2H, dd), 4,76 - 4,62 (1H, m), 4,55 (2H, d), 3,82 (1H, dd), 3,60 (1H, dd), 3,49 (1H, dd), 3,32 (1H, dd), 2,91 (2H, d), 2,48 - 2,37 (1H, m), 2,22 (1H, dd), 2,051, 2,045 (3H, 2s), 1,83 - 1,77 (3H, m), 1,61, 1,60 (3H, 2s), 1,49 - 1,17 (3H, m), 0,54 - 0,51 (2H, m), 0,45 - 0,40 (1H, m), 0,33 - 0,26 (1H, m). MS: $[M+H]^+ = 646$.

Hợp chất theo Ví dụ **292** *chất đồng phân rửa giải nhanh hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,69 (1H, dd), 7,84 - 7,80 (1H, m), 7,70 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 7,34 (1H, dd), 7,29 (1H, s), 7,27 - 7,20 (3H, m), 4,76 - 4,61 (1H, m), 4,54 (2H, s), 3,90 - 3,75 (1H, m), 3,62 - 3,46 (2H, m), 3,34 (1H, dd), 2,99 - 2,91 (2H, m), 2,49 - 2,36 (1H, m), 2,25 - 2,18 (1H, m), 2,06 và 2,05 (3H, 2s), 1,82 - 1,74 (3H, m), 1,60 (3H, s), 1,40 (1H, dd), 1,29 - 1,18 (2H, m), 0,54 - 0,51 (2H, m), 0,42 (1H, d), 0,33 - 0,26 (1H, m). MS: $[M+H]^+ = 646$.

Ví dụ 293: (3R)-6-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(Hợp chất theo Ví dụ này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)



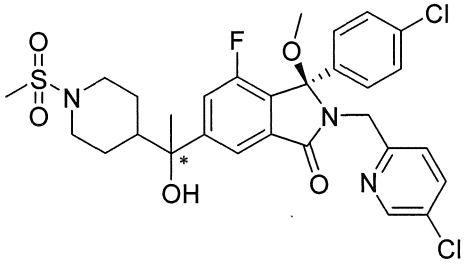
Cho thêm axetyl clorua (95µlL, 1,33mmol) vào hỗn hợp của 3-(4-clophenyl)-2-[(5-clo-2-pyridyl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(4-piperidyl)etyl]-3-metoxy-isoindolin-

1-on (650mg, 1,20mmol) (hợp chất theo **Ví dụ 286, bước 2)** và diisopropyletylamin (630µl, 3,61mmol) trong DCM (15ml). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic oxit, rửa giải bằng gradien 0-3% methanol trong DCM để thu được bọt màu kem (550mg). Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang được tách ra bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (190mg, hiệu suất 54%).

Hợp chất theo Ví dụ **293** *chất đồng phân rửa giải chậm hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,37 (1H, dd), 7,71 (1H, s), 7,50 (1H, dd), 7,33 (1H, dd), 7,28 - 7,20 (5H, m), 4,75-4,60 (2H, m), 4,41 (1H, dd), 3,87 - 3,76 (1H, m), 3,02-2,88 (1H, m), 2,91 (3H, s), 2,49 - 2,36 (1H, m), 2,05 (3H, d), 1,83 - 1,74 (3H, m), 1,61 (3H, s), 1,50-1,18 (3H, m). MS: $[M + H]^+ = 586$.

Ví dụ 294: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metansulfonylpiperidin-4-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

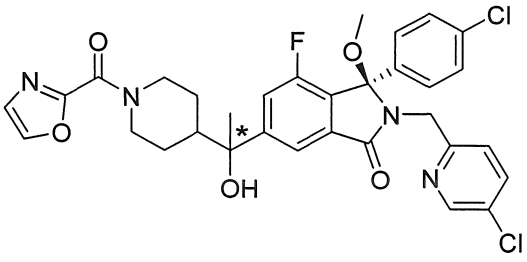
(Hợp chất nêu ở đề mục này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 293**, bằng cách sử dụng metan sulfonyl clorua thay cho axetyl clorua. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,37 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,51 (1H, dd), 7,34 (1H, dd), 7,28 - 7,20 (5H, m), 4,65 (1H, d), 4,40 (1H, d), 3,89 - 3,78 (2H, m), 2,91 (3H, s), 2,75 (3H, s), 2,62 - 2,50 (2H, m), 1,82 (1H, d), 1,75 (1H, s), 1,75-1,65 (1H, m), 1,61 (3H, s), 1,52-1,40 (3H, m).MS: $[M + H]^+ = 622$.

Ví dụ 295: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-{1-hydroxy-1-[1-(1,3-oxazol-2-cacbonyl)piperidin-4-yl]etyl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(Hợp chất nêu ở đề mục này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)

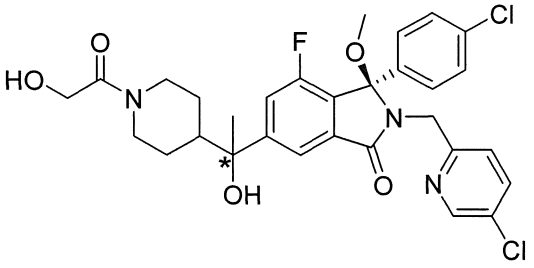


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 293**, bằng cách sử dụng axit 2-oxazol carboxylic, HATU, DMF thay cho axetyl clorua/DCM.

Hợp chất theo Ví dụ **295** *chất đồng phân rửa giải chậm hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,45 (1H, m), 8,33 (1H, d), 7,83 - 7,78 (2H, m), 7,53 (1H, dd), 7,47 (1H, d), 7,39 - 7,28 (5H, m), 5,35 (1H, s), 4,68 - 4,43 (4H, m), 3,17 - 3,01 (1H, m), 2,94 (3H, d), 2,83 - 2,68 (1H, m), 2,07 - 2,00 (1H, m), 1,91 - 1,80 (1H, m), 1,54 (3H, d), 1,45 - 1,25 (3H, m). MS: $[M + H]^+ = 639$.

Ví dụ 296: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-{1-hydroxy-1-[1-(2-hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl]etyl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(Hợp chất nêu ở đề mục này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)



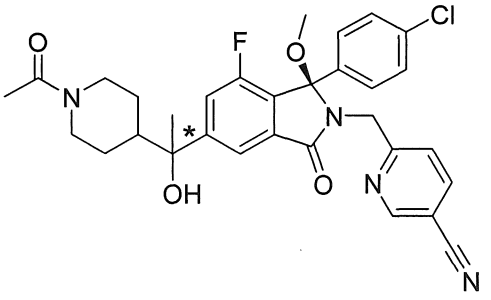
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 293**, bằng cách sử dụng axit axetoxyaxetic, HATU, DMF thay cho axetyl clorua/DCM, sau đó xử lý bằng dung dịch lithi hydroxit để thu được hydroxyaxetat.

Hợp chất theo Ví dụ **296** *chất đồng phân rửa giải nhanh hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,46 (1H, d), 7,81 (2H, dd), 7,52 (1H, d), 7,38 (2H, d), 7,35 - 7,29 (3H, m), 5,31 (1H, s), 4,58 (1H, d), 4,49 - 4,37 (2H, m), 4,40 (1H, d), 4,13 - 4,03 (2H, m),

3,78-3,63 (1H, dd), 2,94 (3H, s), 2,94-2,75 (1H, m), 2,60-2,45 (1H, m), 1,97-1,89 (1H, m), 1,81 - 1,75 (1H, m), 1,53 (3H, s), 1,33 - 1,13 (3H, m). MS: $[M + H]^+ = 602$.

Ví dụ 297: 6-{[(1R)-5-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

(Hợp chất nêu ở đề mục này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)

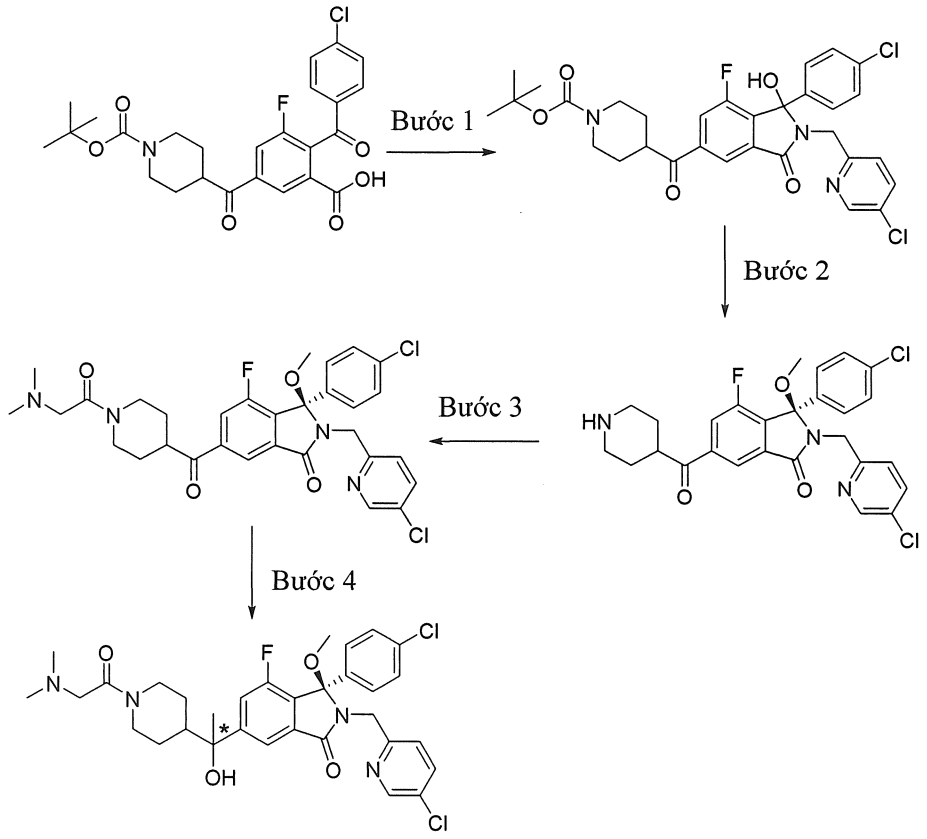


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ **280** và **293** từ axit (-)-5-[1-(1-tert-butoxycacbonyl-4-piperidyl)-1-hydroxy-etyl]-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-benzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế **24**), nhưng sử dụng MeOH thay cho amit của axit 1-hydroxymetyl-xyclopropancarboxylic.

Hợp chất theo Ví dụ **297** *chất đồng phân rửa giải nhanh hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,86 (1H, d), 8,19 (1H, dd), 7,82 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,39 - 7,31 (4H, m), 5,30 (1H, d), 4,64 (1H, d), 4,53 (1H, d), 4,54 - 4,39 (1H, m), 3,90 - 3,81 (1H, dd), 3,00-2,88 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,48 - 2,34 (1H, m), 2,00 (3H, d), 1,95 - 1,87 (1H, m), 1,79 - 1,72 (1H, m), 1,53 (3H, s), 1,32 - 1,09 (3H, m). MS: $[M - H]^+ = 577$.

Ví dụ 298 và 299: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(1-{1-[2-(dimetylamino)axetyl]piperidin-4-yl}-1-hydroxyetyl)-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(Hợp chất nêu ở đề mục này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)



Bước 1 và Bước 2

Từ hợp chất theo Ví dụ điều chế **24, Bước 2**, **bước 1 và 2** được thực hiện bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự với điều kiện được mô tả trong **Ví dụ 286**. Tiến hành HPLC điều chế không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân rửa giải chậm). MS: $[M + H]^+ = 528$.

Bước 3: 3*R*-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clo-2-pyridyl)metyl]-6-[1-[2-(dimetylamino) axetyl]piperidin-4-cacbonyl]-4-flo-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 **293** bằng cách sử dụng *N,N*-dimetylaminoaxetyl clorua hydroclorua thay cho axetyl clorua. MS: $[M + H]^+ = 613$.

Bước 4: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(1-{1-[2-(dimetylamino)axetyl]piperidin-4-yl}-1-hydroxyetyl)-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

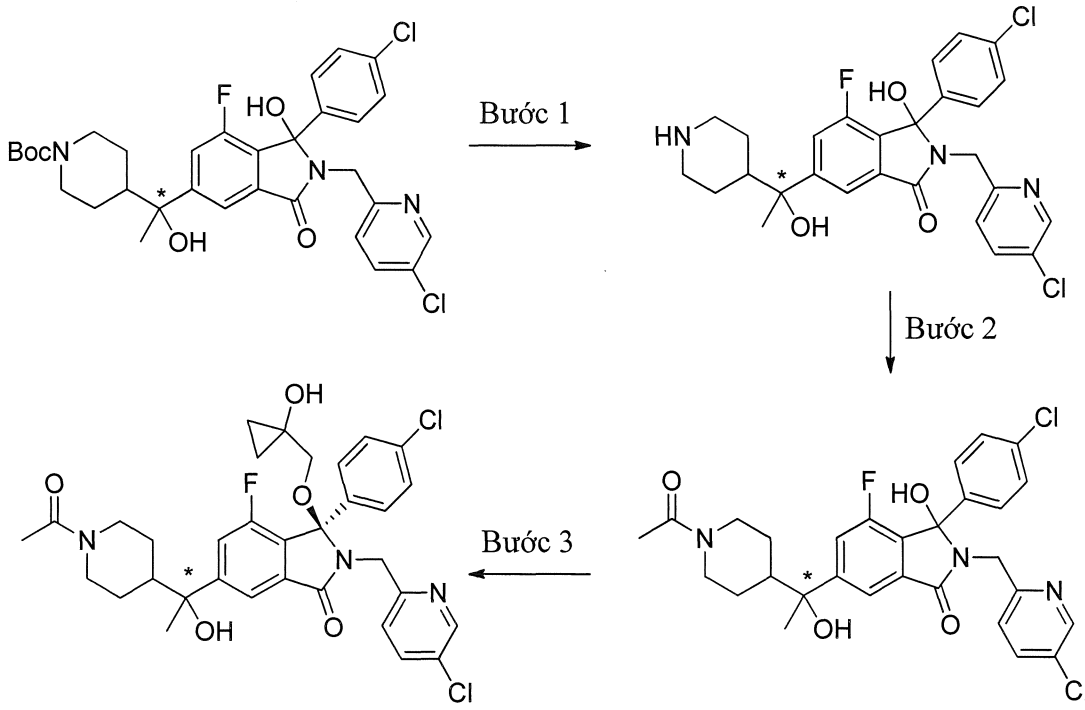
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ điều chế **23, bước 3**. Tiến hành HPLC điều chế không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hai chất đồng phân).

Hợp chất theo Ví dụ **298** *chất đồng phân rửa giải nhanh: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,37 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 7,50 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,28 - 7,18 (5H, m), 4,72-4,60 (2H, m), 4,40 (1H, dd), 4,13 (1H, dd), 3,14 - 2,98 (2H, m), 2,91 (3H, s), 2,87 - 2,81 (1H, m), 2,49 - 2,35 (1H, m), 2,23 (6H, s), 1,86 - 1,73 (3H, m), 1,57 (3H, s), 1,60-1,47 (1H, m), 1,33 - 1,16 (2H, m).MS: $[M + H]^+ = 629$.

Hợp chất theo Ví dụ **299** *chất đồng phân rửa giải chậm: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,38 (1H, s), 7,75 - 7,70 (1H, m), 7,51 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,29 -7,19 (5H, m), 4,72 - 4,60 (2H, m), 4,44 - 4,36 (1H, m), 4,15 (1H, dd), 3,15 - 2,98 (2H, m), 2,93 (3H, s), 2,88 - 2,83 (1H, m), 2,47 - 2,37 (1H, m), 2,25 (6H, d), 1,85 - 1,74 (3H, m), 1,60 (3H, s), 1,46 - 1,23 (3H, m).MS: $[M + H]^+ = 629$.

Ví dụ 300: (3R)-6-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(Hợp chất nêu ở đề mục này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)



Bước 1: 3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-1-(piperidin-4-yl)etyl)isoindolin-1-on

Cho tert-butyl 4-(1-(1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxoisoindolin-5-yl)-1-hydroxyetyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất theo

Ví dụ **286, bước 1)** (500mg, 0,80mmol) và 4M HCl dioxan (5ml) vào bình đáy tròn. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10ml) được thêm vào và hỗn hợp tạo thành chiết bằng EtOAc (2 x 25ml), làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. Hỗn hợp thô được hòa tan trong MeOH (5ml) và tải lên cột SCXII (10g), cột này được rửa bằng MeOH (20ml) và sau đó bằng 3M NH_3 MeOH (20ml). Nước rửa amoniac được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (286mg, hiệu suất 56%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: $[M - H]^-$ = 628.

Bước 2: 6-(1-(1-Axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-hydroxyisoindolin-1-on

Bình đáy tròn chứa 3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-1-(piperidin-4-yl)etyl)isoindolin-1-on (286mg, 0,55mmol) được thổi N_2. Chất rắn được hòa tan trong DCM ở RT và được khuấy. Hỗn hợp này được cho thêm lần lượt: axit axetic (99mg, 1,65mmol), DIPEA (426mg, 3,3mmol) và T3P (1:1 DMF, 349mg, 1,1mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút nữa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng H_2O (30ml), chiết bằng EtOAc (2 x 25ml), làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất rắn thô được hòa tan trong DCM và được tải lên cột SNAP silic oxit 25g và rửa giải bằng MeOH trong DCM (0 đến 5%). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô trong chân không để thu được chất rắn màu vàng (249mg, hiệu suất 81%). MS: $[M - OH]^+$ = 554.

Bước 3: (3R)-6-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

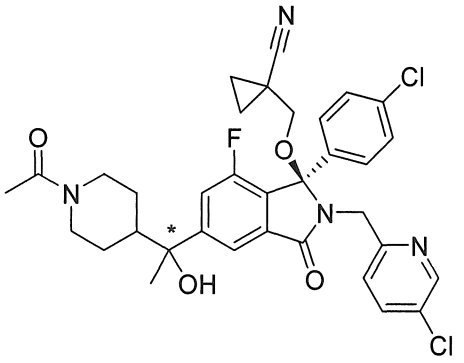
Cho hợp chất 6-(1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-hydroxyisoindolin-1-on (199mg, 0,34mmol) phản ứng với 1-(hydroxymetyl)xyclopropanol (90mg, 1,02mmol) theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 3, bước 2**. Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (3mg, hiệu suất 1%).

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,36 (1H, dd), 7,65 (1H, d), 7,56 (1H Hz), 7,38 - 7,31 (4H, m), 7,28 - 7,24 (2H, m), 4,73 - 4,63 (1H, m), 4,54 - 4,40 (2H, m), 4,00 (1H,

s), 3,86 - 3,69 (1H, m), 3,51 - 3,46 (1H, m), 3,01 - 2,90 (2H, m), 2,47 - 2,36 (1H, m), 2,05 (3H), 1,84 - 1,72 (3H, m), 1,58 (3H, d), 1,47 - 1,16 (3H, m), 0,90 - 0,76 (2H, m), 0,58 - 0,52 (1H, m), 0,41 - 0,34 (1H, m). MS: $[M + H]^+ = 642$.

Ví dụ 301: 1-({[(1R)-5-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril

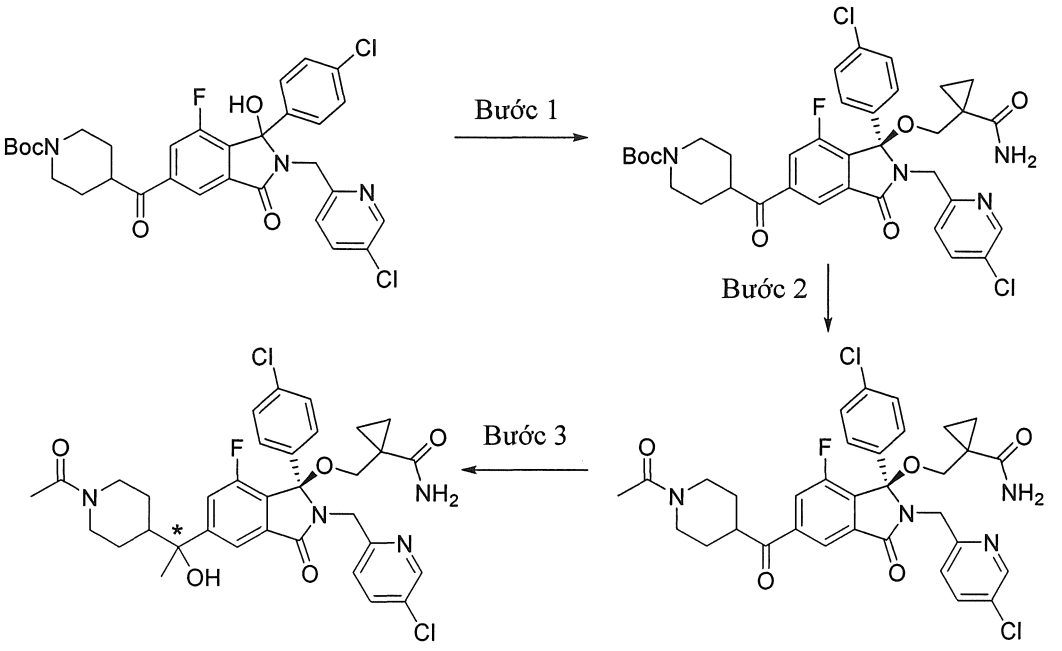
(Hợp chất nêu ở đề mục này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)



Từ tert-butyl 4-(1-(1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxoisoindolin-5-yl)-1-hydroxyetyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất theo **Ví dụ 286, 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 286 và Ví dụ 300.** ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,38 (1H, dd), 7,69 (1H, s), 7,56 - 7,52 (1H, m), 7,38 - 7,32 (3H, m), 7,28 - 7,21 (3H, m), 4,75 - 4,60 (2H, m), 3,87 (1H, s), 3,79 (1H, s), 3,33 (1H, d), 3,05 - 2,89 (2H, m), 2,48 - 2,36 (1H, m), 2,05 (3H, d), 1,84 - 1,77 (2H, m), 1,75 (1H, s), 1,59 (3H, s), 1,47 - 1,17 (5H, m), 0,84 - 0,79 (2H, m). MS: $[M + H]^+ = 651$.

Ví dụ 302 và 303: 1-({[(1R)-5-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit

(Hợp chất nêu ở đề mục này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)



Bước 1: (R)-tert-butyl 4-(1-((1-carbamoylxyclopropyl)metoxy)-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-3-oxoisoindolin-5-cacbonyl)piperidin-1-carboxylat

Từ hợp chất tert-butyl 4-(1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-1-hydroxy-3-oxoisoindolin-5-cacbonyl)piperidin-1-carboxylat (được điều chế trong **Ví dụ 298** và **299**, **bước 1**) (10g, 16,28mmol), **Bước 1** được thực hiện theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 4 bước 1,** để thu được sản phẩm (750mg, 21%). MS [M- 1-(hydroxymetyl)xyclopropancarboxamit]$^+$= 596.

Bước 2: (R)-1-(((5-(1-Axetylpiperidin-4-cacbonyl)-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropancarboxamit

Khuấy dung dịch chứa (R)-tert-butyl 4-(1-((1-carbamoylxyclopropyl)metoxy)-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-3-oxoisoindolin-5-cacbonyl) piperidin-1-carboxylat (750mg, 1,05mmol) trong HCl 4M trong dioxan (20ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó dung dịch này được làm bay hơi đến khi khô. Phần cặn được hòa tan trong DCM (20ml) và DIPEA (0,68ml, 3,94mmol) được thêm vào, sau đó cho thêm nhỏ giọt axetyl clorua 1M trong DCM (0,68ml) ở RT trong môi trường nitơ. Sau 1 giờ, hỗn hợp này được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (20ml) và các chất hữu cơ được làm khô (bằng $MgSO_4$) và làm bay hơi. Sắc ký bằng

cách sử dụng MeOH 0 - 15% trong EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được (R)-1-(((5-(1-axetylpiperidin-4-cacbonyl)-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropancarboxamit (545mg, 79%). MS $[M+H]^+$=653.

Bước 3: 1-({[(1R)-5-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropan-1-carboxamit

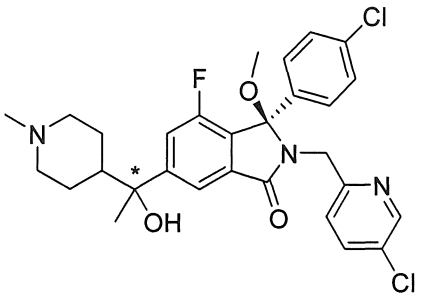
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất (R)-1-(((5-(1-axetylpiperidin-4-cacbonyl)-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropancarboxamit (540mg, 0,828mmol) bằng cách sử dụng phương pháp theo **Ví dụ 199** và **200**, **bước 5** để thu được raxemat (380mg, 61%). Tách chất đồng phân bằng phương pháp SFC thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất theo Ví dụ **302:** *chất đồng phân rửa giải nhanh: ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) 8,35 (1H, d), 7,73 (2H, d), 7,47 (1H, d), 7,31 (2H, d), 7,23 (3H, d), 7,05 (1H, s), 6,85 - 6,84 (1H, m), 5,23 (1H, s), 4,48 - 4,33 (3H, m), 3,87 - 3,72 (1H, m), 3,47 (1H, dd), 3,07 (1H, dd), 2,96 - 2,79 (1H, m), 2,42 - 2,27 (1H, m), 1,95 (3H, d), 1,89 - 1,81 (1H, m), 1,69 (1H, d), 1,48 (3H, s), 1,26 - 1,16 (3H, m), 0,99 - 0,90 (2H, m), 0,57 - 0,46 (2H, m). MS $[M+H]^+$=669.

Hợp chất theo Ví dụ **303:** *chất đồng phân rửa giải chậm: ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) 8,36 (1H, d), 7,74 (2H, dd), 7,47 (1H, d), 7,32 (2H, d), 7,24 (3H, d), 7,05 (1H, s), 6,84 - 6,83 (1H, m), 5,25 (1H, d), 4,49 - 4,41 (3H, m), 3,79 (1H, dd), 3,47 (1H, d), 3,06 (1H, d), 2,95 - 2,81 (1H, m), 2,42 - 2,29 (1H, m), 1,95 (3H, d), 1,88 - 1,81 (1H, m), 1,69 (1H, dd), 1,47 (3H, s), 1,25 - 1,14 (3H, m), 1,07 - 0,87 (2H, m), 0,55 - 0,44 (2H, m). MS $[M+H]^+$=669.

Ví dụ 304: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(Hợp chất nêu ở đề mục này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)

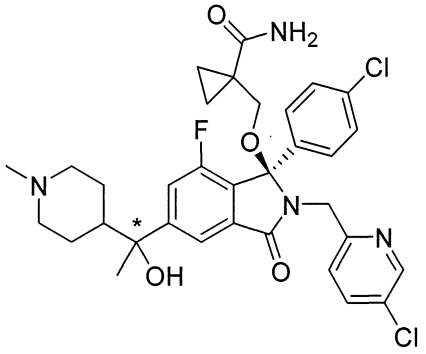


Từ axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl)benzoic (hợp chất theo Ví dụ điều chế **25**), hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong **Ví dụ 280**, nhưng sử dụng 5-clopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua và methanol làm amin và rượu thích hợp tương ứng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,34 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,66 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,25 - 7,14 (5H, m), 7,11 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,47 (1H, d), 2,88 (2H, dd), 2,81 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,90 - 1,58 (7H, m), 1,45 - 1,35 (3H, m); không quan sát thấy OH. MS: $[M+H]^+ = 558$.

Ví dụ 305: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy} metyl)xyclopropan-1-carboxamit

-on

(Hợp chất nêu ở đề mục này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)

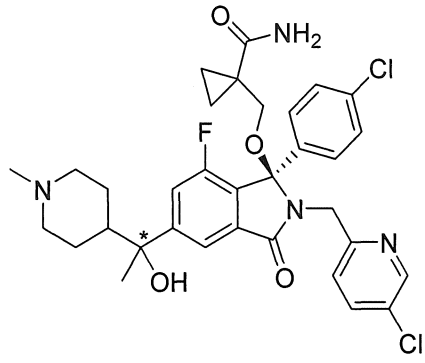


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit (2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl)benzoic (hợp chất theo Ví dụ điều chế **25**) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong **Ví dụ 280**, nhưng sử dụng 1-hydroxymetyl-xyclopropanaxit carboxylic amit thay cho MeOH. Chất đồng phân đối ảnh được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng.

Hợp chất theo Ví dụ **305** (*Chất đồng phân rửa giải chậm hơn) (38mg). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) 8,33 (1H, d), 7,82 (1H, s), 7,69 (1H, dd), 7,51 - 7,49 (1H, m), 7,35 - 7,25 (5H, m), 4,54 (2H, d), 3,60 (1H, d), 3,15 (1H, d), 2,91 (2H, dd), 2,23 (3H, s), 2,03 - 1,89 (2H, m), 1,80 (1H, d), 1,71 - 1,62 (1H, m), 1,59 (3H, s), 1,45 - 1,38 (3H, m), 1,24 - 1,17 (1H, m), 1,13 - 1,06 (1H, m), 0,72 - 0,58 (2H, m); MS: $[M + H]^+ = 641$.

Ví dụ 306: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit
-on

(Hợp chất nêu ở đề mục này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)

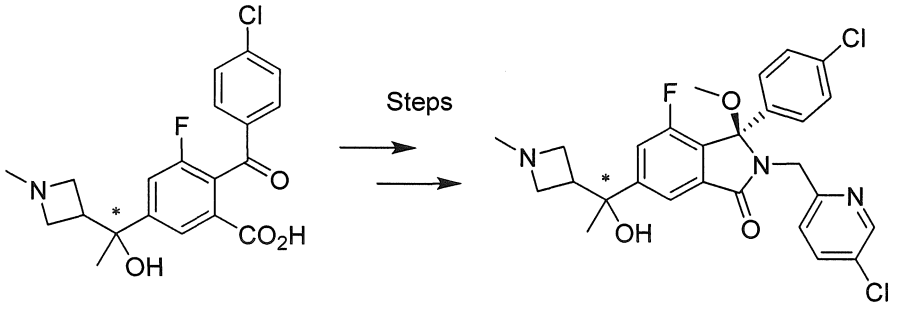


Bằng cách sử dụng hợp chất theo Ví dụ điều chế **26** (2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl)benzoic), hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong **Ví dụ 280**. Chất đồng phân đối ảnh được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng.

Hợp chất theo Ví dụ 306 (*Chất đồng phân rửa giải chậm hơn) (57mg). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,35 (1H, d), 7,75 - 7,72 (2H, m), 7,46 (1H, d), 7,31 (2H, d), 7,23 (3H, d), 7,05 (1H, br s), 6,84 (1H, br s), 4,47 (2H, s), 3,45 (1H, d), 3,08 (1H, d), 2,78 (1H, d), 2,72 - 2,67 (1H, m), 2,08 (3H, s), 1,76 - 1,58 (3H, m), 1,47 (4H, s), 1,39 - 1,16 (4H, m), 1,00 - 0,88 (2H, m), 0,57 - 0,42 (2H, m); MS: $[M + H]^+ = 641$.

Ví dụ 307 và 308: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metylazetidin-3-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



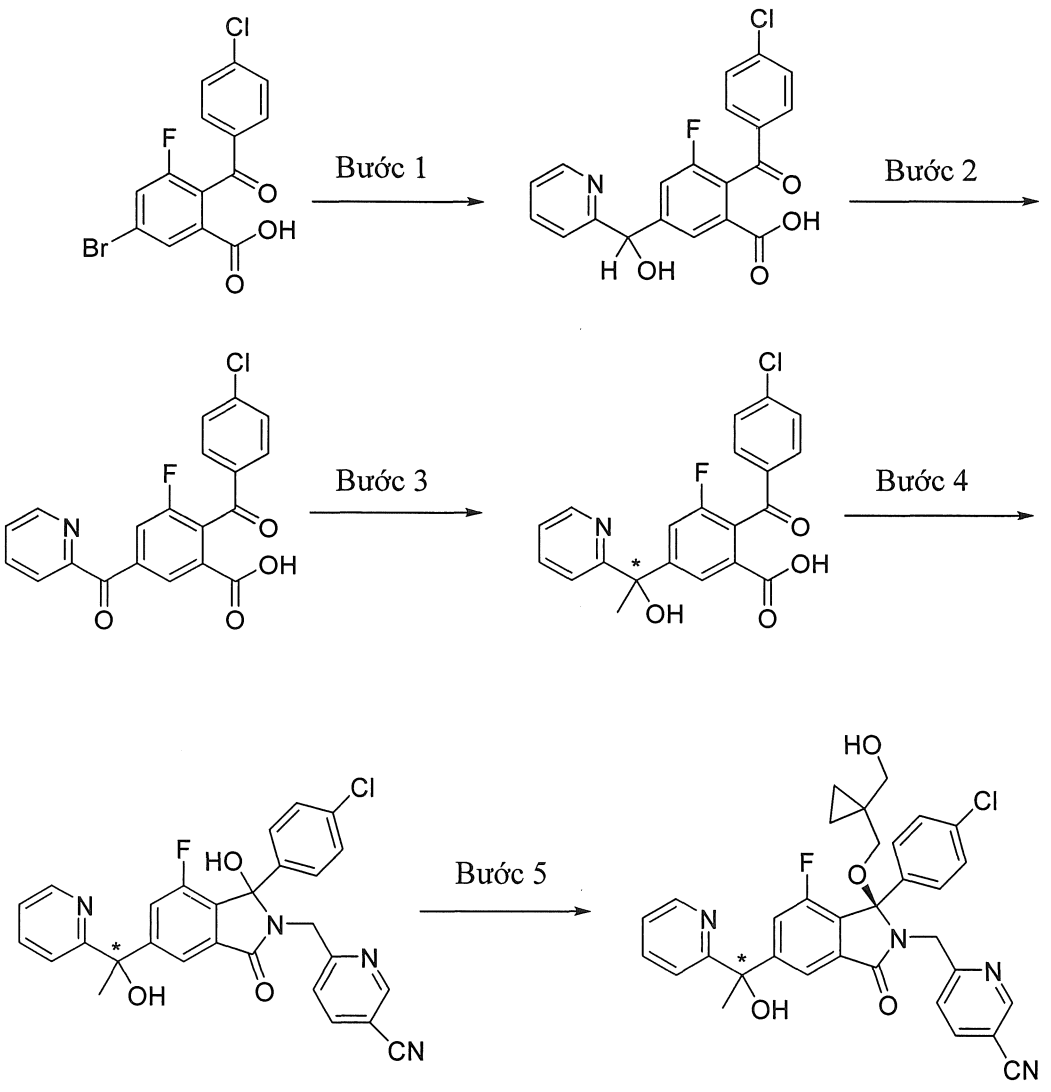
Từ cả hai chất đồng phân của axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metylazetidin-3-yl)etyl]benzoic [được điều chế từ hợp chất theo Ví dụ điều chế **27** (chất đồng phân rửa giải nhanh A và chất đồng phân rửa giải chậm B) bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ điều chế **25 và 26**], 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 304**. Trong trường hợp chất đồng phân (B), $SOCl_2$/MeOH được sử dụng thay cho $InBr_3$/MeOH. Theo cách này, hợp chất theo Ví dụ điều chế **27** [Chất đồng phân rửa giải nhanh (Chất đồng phân A)] được sử dụng để điều chế hợp chất theo **Ví dụ 307** và hợp chất theo Ví dụ điều chế **27** [Chất đồng phân rửa giải chậm (Chất đồng phân B)] được sử dụng để điều chế hợp chất theo **Ví dụ 308.**

Hợp chất theo Ví dụ **307** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,36 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,53 - 7,47 (2H, m), 7,27 - 7,18 (5H, m), 5,30 (1H, s), 4,63 (1H, d), 4,39 (1H, d), 3,49 - 3,45 (1H, m), 3,21 (1H, dd), 2,91 (5H, s), 2,67 - 2,61 (1H, m), 2,24 (3H, s), 1,50 (3H, s). MS $[M+H]^+$=530.

Hợp chất theo Ví dụ **308** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,36 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,51 - 7,47 (2H, m), 7,28 - 7,18 (5H, m), 5,36 (1H, br s), 4,63 (1H, d), 4,39 (1H, d), 3,47 (1H, dd), 3,21 (1H, dd), 2,90 (5H, s), 2,68 - 2,62 (1H, m), 2,25 (3H, s), 1,49 (3H, s). MS $[M+H]^+$=530.

Ví dụ 309 và 310: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(pyridin-2-yl)etyl]-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bước 1: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(hydroxy(pyridin-2-yl)metyl)benzoic

Bước 1 được thực hiện theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 200, Bước 1, nhưng sử dụng 2-pyridincarboxaldehyt thay cho 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxaldehyt. MS: $[M+H]^+$= 386,1

Bước 2: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-picolinoylbenzoic

Bước 2 được thực hiện theo cách tương tự với quy trình được mô tả trong **Ví dụ 289, Bước 2**, nhưng sử dụng axeton thay cho DCM. MS: [M +H]+= 384.

Bước 3: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(pyridin-2-yl)etyl)benzoic

Bước 3 được thực hiện theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 66, Bước 3** để thu được bọt không màu, bọt này được tách bằng cách sử dụng phương pháp SFC không đối xứng để thu được:

Chất đồng phân rửa giải nhanh hơn (1,22g, hiệu suất 32%). MS: $[M+H]^+$=

400,1; $[\alpha]_D^{20}$ = +4,42 (*c* 1,3, MeOH).

Chất đồng phân rửa giải chậm hơn (0,8g, hiệu suất 20%). MS: $[M+H]^+$= 400,1; $[\alpha]_D^{20}$ = -4,42 (*c* 1,2, MeOH).

Bước 4 và 5

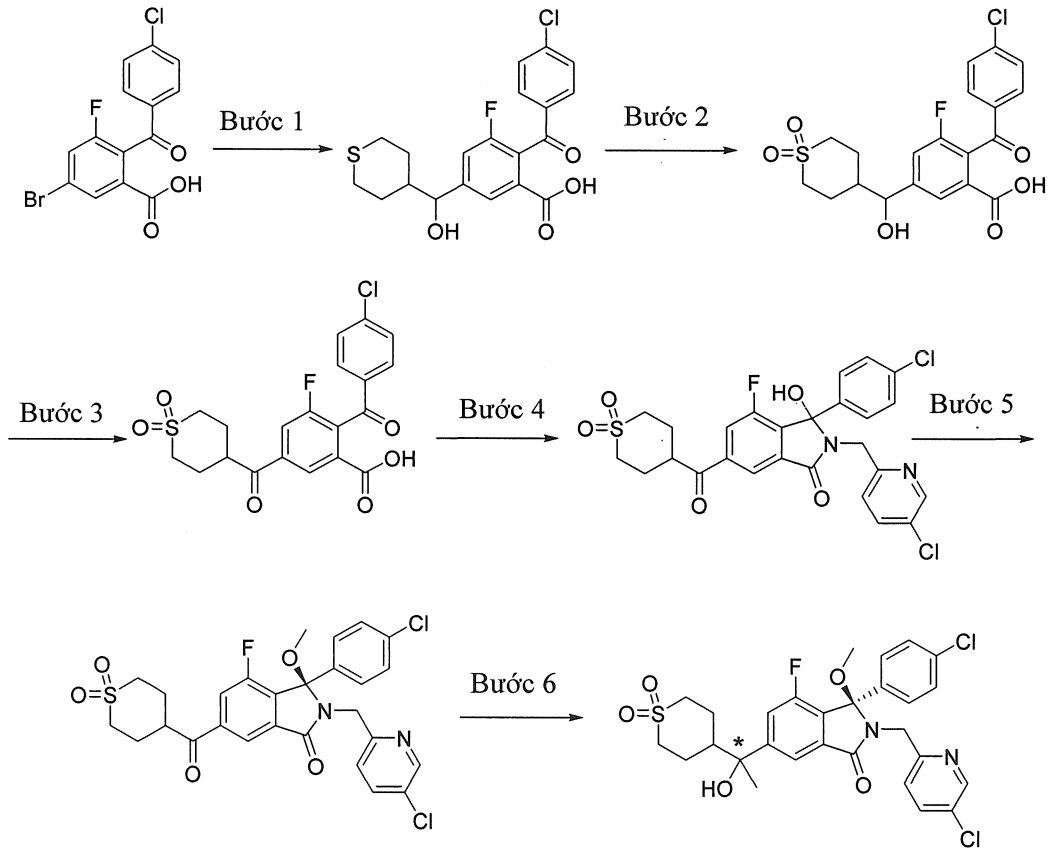
Bằng cách sử dụng axit (+)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(pyridin-2-yl)etyl)benzoic và axit (-)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-hydroxy-1-(pyridin-2-yl)etyl)benzoic, **Bước 4 và 5** được thực hiện theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 280** (nhưng sử dụng (1-hydroxymetyl-xyclopropyl)-methanol thay cho 1-hydroxymetyl-xyclopropanaxit carboxylic amit, để thu được hợp chất theo **Ví dụ 309** và **Ví dụ 310** tương ứng.

Hợp chất theo Ví dụ **309** (10mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,59 (1H, d), 8,38 (1H, d), 7,91 (1H, dd), 7,66 - 7,61 (2H, m), 7,58 (1H, td), 7,40 (1H, dd), 7,19 (1H, d), 7,12 - 7,05 (5H, m), 6,18 (1H, s), 4,41 - 4,29 (2H, m), 4,26 (1H, t), 3,21 - 3,17 (1H, m), 3,13 - 3,09 (1H, m), 2,92 (1H, d), 2,71 (1H, d), 1,75 (3H, s), 0,20 - 0,13 (2H, m), 0,03 - -0,01 (1H, m), -0,05 - -0,09 (1H, m); MS: $[M+H]^+$= 599

Hợp chất theo Ví dụ **310** (55mg). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,67 (1H, d), 8,53 (1H, d), 7,81 - 7,78 (2H, m), 7,75 - 7,70 (1H, m), 7,44 - 7,40 (2H, m), 7,35 (1H, d), 7,24 (3H, d), 7,18 (2H, d), 6,07 (1H, s), 4,52 (2H, s), 3,63 (1H), 3,45 - 3,34 (2H, m), 2,86 (1H, d), 2,24 (1H, dd), 1,95 (3H, s), 0,55 - 0,27 (4H, m); MS: $[M+H]^+$= 599.

Ví dụ 311 và 312: 4-{1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1-hydroxyetyl}-1λ6-thian-1,1-dion

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bước 1: axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(hydroxy(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)metyl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 5-bromo-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic và thian-4-carbaldehyt theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ **200, bước 1.** MS: $[M + H]^+ = 409,1$.

Bước 2: axit 2-(4-clobenzoyl)-5-((1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)(hydroxy)metyl)-3-flobenzoic

Hòa tan axit 2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(hydroxy(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)metyl)benzoic (5,55g, 13mmol) trong dioxan (220ml) và nước (22ml). Natri periodat (7,28g, 34mmol) được thêm vào theo một phần và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C qua đêm. Natri periodat (2,91g, 13mmol) được cho thêm tiếp, và việc gia nhiệt được tiếp tục trong 5 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khoảng 50ml dưới áp suất giảm và sau đó phân bố giữa DCM (300ml) và dung dịch HCl 1M trong nước (200ml). Pha hữu cơ được thu hồi và pha nước được chiết bằng DCM dư (200ml). Các pha hữu cơ kết hợp được cho đi qua hỗn hợp nấu chảy thủy tinh kỵ nước và được làm bay hơi đến khi khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6g,

định lượng) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS cho thấy sản phẩm thô là hỗn hợp của sulfon và sulfoxit (85:15). Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: $[M - H]^-$ = 439.

Bước 3-6

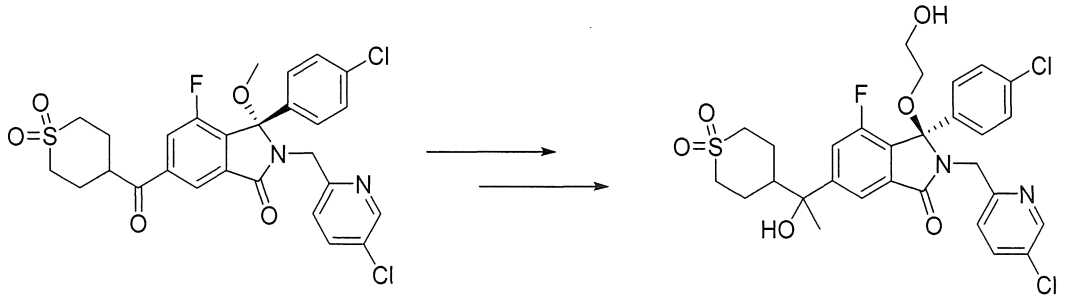
Các bước 3-6 được thực hiện theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 200, bước 2-5**, nhưng sử dụng InB_3/MeOH thay cho $SOCl_2$/1-(hydroxymetyl)xyclopropanol trong **bước 5**. Trong **bước 5**, chất đồng phân 3R được tách ra bằng phương pháp HPLC SCF không đối xứng và được cho phản ứng trong **bước 6**.

Hợp chất theo Ví dụ **311** *chất đồng phân rửa giải chậm hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,37 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,51 (1H, dd), 7,34 (1H, dd), 7,29 - 7,25 (2H, m), 7,23 - 7,20 (3H, m), 4,65 (1H, d), 4,39 (1H, d), 3,11 - 3,02 (2H, m), 2,91 (5H, s), 2,15 - 2,09 (1H, m), 2,05 (1H, s), 2,03 - 1,91 (3H, m), 1,88 - 1,81 (1H, m), 1,65 (3H, s); MS: $[M + H]^+$ = 593

Hợp chất theo Ví dụ **312** *chất đồng phân rửa giải nhanh hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,37 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,51 (1H, dd), 7,34 (1H, dd), 7,29 - 7,24 (2H, m), 7,24 - 7,20 (3H, m), 4,66 (1H, d), 4,38 (1H, d), 3,12 - 3,01 (2H, m), 2,98 - 2,87 (5H, m), 2,13 (1H, d), 2,05 - 1,95 (4H, m), 1,89 - 1,80 (1H, m), 1,65 (3H, s); MS: $[M + H]^+$ = 593

Ví dụ 313 và 314: 4-{1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-1-(2-hydroxyetoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1-hydroxyetyl}-1λ6-thian-1,1-dion

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



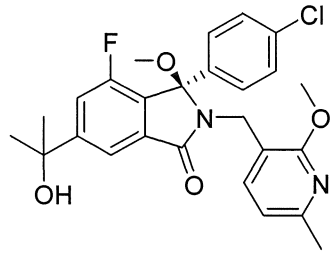
Từ hợp chất (S)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-6-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-cacbonyl)-4-flo-3-metoxyisoindolin-1-on (được

phân lập từ hợp chất theo **Ví dụ 311, bước 5)**, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 202**, bằng cách sử dụng etan-1,2-diol thay cho 1-(hydroxymetyl)xyclopropancacbonitril. Chất đồng phân tạo thành được tách ra ở mỗi công đoạn bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất theo Ví dụ **313** *chất đồng phân rửa giải chậm hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,38 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,57 (1H, dd), 7,36 (1H, dd), 7,34 - 7,32 (1H, m), 7,32 - 7,30 (1H, m), 7,29 - 7,25 (3H, m), 4,55 (1H, d), 4,37 (1H, d), 3,81 (1H, t), 3,66 (1H, d), 3,42 - 3,35 (1H, m), 3,23 - 3,16 (2H, m), 3,10 - 3,01 (2H, m), 2,96 - 2,85 (2H, m), 2,14 - 2,08 (1H, m), 2,03 - 1,95 (4H, m), 1,86 - 1,78 (1H, m), 1,63 (3H, s); MS: $[M + H]^+ = 623$.

Hợp chất theo Ví dụ **314** *chất đồng phân rửa giải nhanh hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,38 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,57 (1H, dd), 7,36 (1H, d), 7,31 (2H, d), 7,28 - 7,24 (3H, m), 4,55 (1H, d), 4,36 (1H, d), 3,84 - 3,77 (1H, m), 3,70 - 3,62 (1H, m), 3,40 (1H, ddd), 3,25 - 3,19 (2H, m), 3,10 - 2,99 (2H, m), 2,97 - 2,84 (2H, m), 2,12 (1H, d), 2,01 - 1,94 (4H, m), 1,86 - 1,77 (1H, m), 1,64 (3H, s); MS: $[M + H]^+ = 623$.

Ví dụ 315: (3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-metoxy-2-[(2-metoxy-6-metylpyridin-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



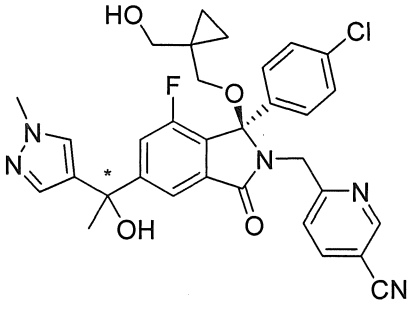
Từ hợp chất theo Ví dụ điều chế **34**, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 280**, nhưng sử dụng (6-metyl-2-metoxypyridin-3-yl)metanamin thay cho 6-(aminometyl)nicotinonitril dihydroclorua và MeOH thay cho 1-(hydroxymetyl)xyclopropancarboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,80 (1H, s), 7,43 - 7,37 (2H, m), 7,21 (2H, d), 7,17 (2H, d), 6,54 (1H, d), 4,50 (1H, d), 4,32 (1H, d), 3,79 (3H, s), 2,87 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,80 (1H, s), 1,56 (6H, s). MS: $[M + H]^+ = 485$.

Ví dụ 316 và 317: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-

pyrazol-4-yl)etyl]-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



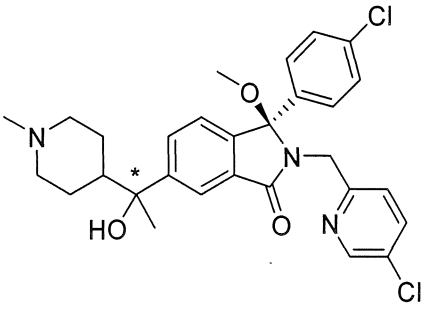
Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 89**, bằng cách sử dụng 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol và n-BuLi thay cho tetrahydropyran magie clorua.

Hợp chất theo Ví dụ **316** *chất đồng phân rửa giải nhanh hơn (30mg). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,67 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,44 - 7,39 (3H, m), 7,27 (3H, d), 7,21 (2H, d), 4,53 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,62 (1H, dd), 3,46 (1H, dd), 3,34 (1H, d), 2,92 (1H, d), 2,27 (1H, dd), 2,22 (1H, s), 1,90 (3H, s), 0,54 - 0,41 (3H, m), 0,31 - 0,27 (1H, m). MS: $[M + H]^+ = 602$.

Hợp chất theo Ví dụ **317** *chất đồng phân rửa giải chậm hơn (42mg). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,67 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,44 - 7,38 (3H, m), 7,30 - 7,26 (3H, m), 7,20 (2H, d), 4,53 (2H, d), 3,89 (3H, s), 3,62 (1H, dd), 3,46 (1H, dd), 3,34 (1H, d), 2,92 (1H, d), 2,26 (1H, dd), 2,23 (1H, s), 1,91 (3H, s), 0,54 - 0,41 (3H, m), 0,32 - 0,27 (1H, m). MS: $[M + H]^+ = 602$.

Ví dụ 318 và 319: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách

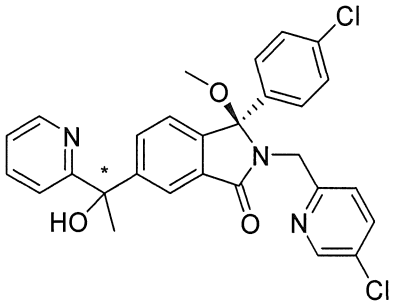
trong **Ví dụ 55**, bằng cách sử dụng (1-metylpiperidin-4-yl)magie bromua và $LaCl_3.2LiCl$ thay cho 4-bromopyrazole/n-BuLi.

Hợp chất theo Ví dụ **318** *chất đồng phân rửa giải nhanh hơn (8mg). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,34 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,66 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,25 - 7,14 (5H, m), 7,11 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,47 (1H, d), 2,88 (2H, dd), 2,81 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,90 - 1,58 (7H, m), 1,45 - 1,35 (3H, m); không quan sát thấy nhóm OH. MS: $[M + H]^+ = 540$.

Hợp chất theo Ví dụ **319** *chất đồng phân rửa giải chậm hơn (6mg). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,34 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,67 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,25 - 7,20 (3H, m), 7,17 (2H, d), 7,11 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,48 (1H, d), 2,92 - 2,82 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,88 - 1,57 (7H, m), 1,48 - 1,20 (3H, m); không quan sát thấy nhóm OH. MS: $[M + H]^+ = 540$.

Ví dụ 320 và 321: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(pyridin-2-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



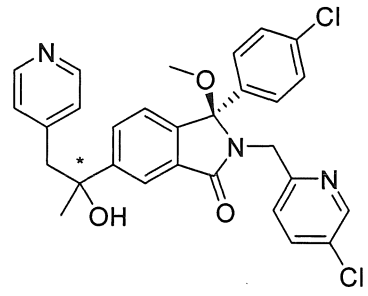
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 55**, bằng cách sử dụng 2-bromopyridin và $LaCl_3.2LiCl$ thay cho 4-bromopyrazol.

Hợp chất theo Ví dụ **320***chất đồng phân rửa giải nhanh hơn (6mg). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,54 (1H, d), 8,33 (1H, d), 8,00 (1H, d), 7,75 - 7,67 (2H, m), 7,46 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,22 - 7,13 (6H, m), 7,09 (1H, d), 6,01 (1H, s), 4,58 (1H, d), 4,45 (1H, d), 2,78 (3H, s), 1,97 (3H, s). MS: $[M + H]^+ = 520$.

Hợp chất theo Ví dụ **321** *chất đồng phân rửa giải chậm hơn (5mg). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,54 (1H, d), 8,33 (1H, d), 8,00 (1H, d), 7,75 - 7,67 (2H, m), 7,46 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,22 - 7,13 (6H, m), 7,09 (1H, d), 6,02 (1H, s), 4,58 (1H, d), 4,45 (1H, d), 2,78 (3H, s), 1,97 (3H, s). MS: $[M + H]^+ = 520$.

Ví dụ 322 và 323: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(pyridin-4-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)

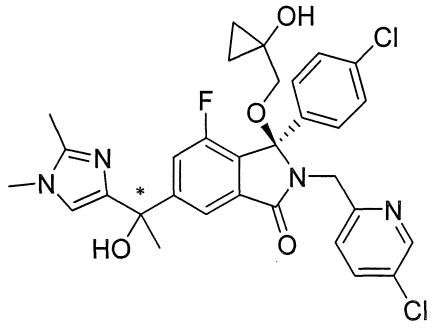


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 55**, bằng cách sử dụng 4-metylpyridin và $LaCl_3.2LiCl$ thay cho 4-bromopyrazol.

Hợp chất theo Ví dụ **322:** *chất đồng phân rửa giải nhanh hơn. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,39 (2H, d), 8,35 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,56 (1H, dd), 7,49 (1H, dd), 7,24 - 7,17 (5H, m), 7,07 (1H, d), 6,93 (2H, d), 4,60 (1H, d), 4,48 (1H, d), 3,06 (2H, s), 2,81 (3H, s), 1,97 (1H, s), 1,67 (3H, s). MS $[M + H]^+$=534

Hợp chất theo Ví dụ **323:** *chất đồng phân rửa giải chậm hơn. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,40 (2H, d), 8,35 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,57 (1H, dd), 7,49 (1H, dd), 7,24 - 7,21 (1H, m), 7,19 (4H, s), 7,09 (1H, d), 6,95 (2H, d), 4,61 (1H, d), 4,46 (1H, d), 3,06 (2H, d), 2,80 (3H, s), 1,99 (1H, s), 1,65 (3H, s). MS $[M + H]^+$=534.

Ví dụ 324 và 325: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-1-hydroxyetyl]-4-flo-3-[(1-hydroxyxyclopropyl) metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

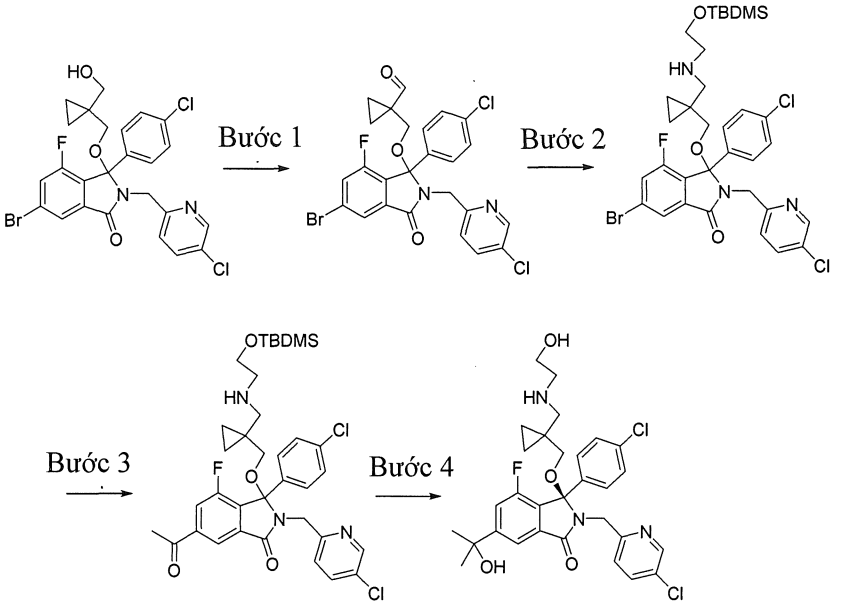


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 183**, nhưng sử dụng 4-bromo-1,2-dimetyl-1H-imidazol thay cho 4-bromo-1-etyl-1H-pyrazol

Hợp chất theo Ví dụ **324** *chất đồng phân rửa giải nhanh hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,35 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,54 (1H, dd), 7,47 (1H, d), 7,38 - 7,30 (4H, m), 7,23 (1H, d), 6,74 (1H, s), 4,51 - 4,36 (2H, m), 4,03 (1H, s), 3,58 - 3,51 (5H, m), 2,96 (1H, d), 2,32 (3H, s), 1,77 (3H, s), 0,90 - 0,74 (2H, m), 0,60 - 0,53 (1H, m), 0,40 - 0,33 (1H, m); MS: $[M + H]^+ = 611,2$.

Hợp chất theo Ví dụ **325** *chất đồng phân rửa giải chậm hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,35 (1H, d), 7,63 (1H, s), 7,56 - 7,51 (1H, m), 7,50 - 7,45 (1H, m), 7,35 - 7,28 (4H, m), 7,24 - 7,20 (1H, m), 6,73 (1H, s), 4,51 - 4,39 (2H, m), 3,94 (1H, s), 3,59 - 3,45 (5H, m), 3,02 - 2,98 (1H, m), 2,34 (3H, s), 1,78 (3H, s), 0,89 - 0,76 (2H, m), 0,58 - 0,51 (1H, m), 0,43 - 0,34 (1H, m); MS: $[M + H]^+ = 611,2$.

Ví dụ 326: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-[(1-{[(2-hydroxyetyl)amino]metyl}xyclopropyl)metoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Bước 1: 1-(((5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropan-1-carbaldehyt

Hợp chất 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metoxy)isoindolin-1-on) được điều chế như trong **Ví dụ 1, bước 1 và 2** bằng cách sử dụng 1,1-bis(hydroxymetyl)xyclopropan trong **bước 2**) (3,00g, 5,30mmol) được hòa tan trong DCM khan (53ml) và DMP (2,70g, 10,6mmol) được thêm từng phần ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong ở

nhiệt độ môi trường trong 2,25 giờ và được tôi bằng dung dịch natri thiosulphat bão hòa (50ml). Sản phẩm được chiết bằng DCM (2 x 75ml), các chất hữu cơ kết hợp rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (75ml), nước muối (75ml) và làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này theo hiệu suất theo định lượng; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,97 (1H, s, C*H*O), 8,39 (1H, d, J = 2,3 Hz, ArH), 7,97 (1H, d, J = 1,5 Hz, ArH), 7,57 (1H, dd, J = 2,5 và 8,4 Hz, ArH), 7,45 (1H, dd, J = 1,4 và 8,1 Hz, ArH), 7,34 (1H, s, ArH), 7,25-7,30 (4H, m, 4 x ArH), 4,66 (1H, d, J = 15,4 Hz, NC-H'), 4,57 (1H, d, J = 15,4 Hz, NC-H), 3,58 (1H, d, J = 9,6 Hz, 2'-H), 3,15 (1H, d, J = 9,6 Hz, 2'-H'), 1,08-1,19 (2H, m, Cy-Pr-H_2), 0,87-0,97 (2H, m, Cy-Pr-H).

Bước 2: 6-bromo-3-((1-(((2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)amino)metyl) xyclopropyl)metoxy)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-floisoindolin-1-on

Hòa tan hợp chất 1-(((5-bromo-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropan-1-carbaldehyt (4,16g, 7,37mmol) trong DCM khan (37ml) và $MgSO_4$ (2,0g) được thêm vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút trước khi amin được bảo vệ (hợp chất theo ví dụ điều chế **16**) được thêm vào và tiếp tục khuấy trong 6,5 giờ. Các chất rắn được lọc và phần nước lọc được cô trước khi hòa tan trong methanol (37ml) và $NaBH_4$ (906mg, 23,0mmol) được cho thêm từng phần vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ, nước (20ml) được thêm vào và được phân bố bằng EtOAc (40ml). Pha hữu cơ được tách ra, làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. FCC [amin silic oxit, xăng-etyl axetat (100:0)→(70:30)] phần cặn thô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,12g, 58%); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27-8,31 (1H, m, ArH), 7,85 (1H, d, J = 1,5 Hz, ArH), 7,42-7,46 (1H, m, ArH), 7,30 (1H, dd, J = 1,5 và 8,1 Hz, ArH), 7,10-7,22 (5H, m, 5 x ArH), 4,40-4,58 (2H, m, NC-H và NC-H'), 3,57-3,70 (2H, m, CH_2), 2,93-3,05 (2H, m, CH_2), 2,58-2,76 (3H, m, CH_2), 2,42-2,53 (1H, m, CH_2), 0,84 (9H, s, $(CH_3)_3$), 0,22-0,41 (4H, m, Cy-Pr-H và Cy-Pr-H'), 0,00 (6H, s, $(CH_3)_2$).

Bước 3: 6-axetyl-3-((1-(((2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)amino)metyl) xyclopropyl)metoxy)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-floisoindolin-

1-on

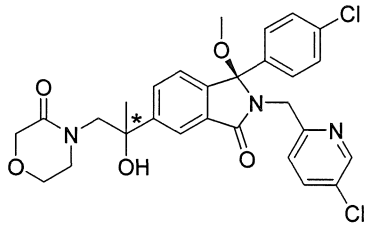
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 6-bromo-3-((1-(((2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)amino)metyl)xyclopropyl)metoxy)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-floisoindolin-1-on theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 3**; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (1H, d, J = 2,4 Hz, ArH), 8,26 (1H, d, J = 1,2 Hz, ArH), 7,78 (1H, dd, J = 1,2 và 9,2 Hz, ArH), 7,49 (1H, dd, J = 2,5 và 8,4 Hz, ArH), 7,15-7,24 (5H, m, 5 x ArH), 4,55-4,63 (2H, m, NC-H và NC-H'), 3,59-3,62 (2H, m, CH_2), 3,13 (1H, d, J = 9,0 Hz, CH_2), 2,87-2,96 (2H, m, CH_2), 2,69-2,81 (2H, m, CH_2), 2,66 (3H, s, CH_3), 2,51 (1H, d, J = 12,1 Hz, CH_2), 0,91 (9H, s, $(CH_3)_3$), 0,21-0,45 (4H, m, Cy-Pr-H và Cy-Pr-H'), 0,09 (6H, s, $(CH_3)_2$).

Bước 4: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-[(1-{[(2-hydroxyetyl)amino]metyl}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 hợp chất 6-axetyl-3-((1-(((2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)amino)metyl)xyclopropyl)metoxy)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-floisoindolin-1-on theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4**. Tinh chế bằng phương pháp HPLC nửa điều chế và phương pháp HPLC không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,35 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 7,53-7,45 (1H, m), 7,33-7,14 (5H, m), 5,35 (1H, s), 4,47 (2H, s), 4,38 (1H, s), 3,40 (2H, s), 3,02 (1H, d), 2,94 (1H, d), 1,48 (6H, d), 0,32 (2H, s), 0,26-0,10 (2H, m). MS: $[M+H]^+$ = 588.

Ví dụ 327 và 328: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(3-oxomorpholin-4-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on
(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 157 và 158** bằng cách sử dụng morpholin-3-on

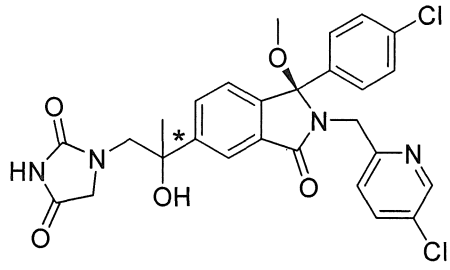
thay cho 2-imidazolidinon để thu được hợp chất này sau khi tiến hành phương pháp HPLC không đối xứng:

Hợp chất theo Ví dụ **327**, chất đồng phân 1 (52mg, hiệu suất 21%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,39 (1H, d), 7,94 (1H, s), 7,80-7,69 (2H, m), 7,33-7,07 (6H, m), 5,65 (1H, s), 4,50 (1H, d), 4,39 (1H, d), 3,99 (1H, d), 3,85 (1H, d), 3,78-3,60 (3H, m), 3,57-3,38 (3H, m), 2,76 (3H, s), 1,52 (3H, s); LCMS: $[M-H]^-$ = 554.

Hợp chất theo Ví dụ **328**, chất đồng phân 2 (53mg, hiệu suất 21%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,39 (1H, d), 7,96 (1H, s), 7,74 (2H, dd), 7,34-7,13 (6H, m), 5,65 (1H, s), 4,51 (1H, d), 4,38 (1H, d), 3,98 (1H, d), 3,81 (1H, d), 3,75-3,61 (3H, m), 3,53 (1H, d), 3,47-3,40 (2H, m), 2,76 (3H, s), 1,52 (3H, s); LCMS: $[M-H]^-$ = 554.

Ví dụ 329 và 330: 1-{2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxypropyl}imidazolidin-2,4-dion

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)

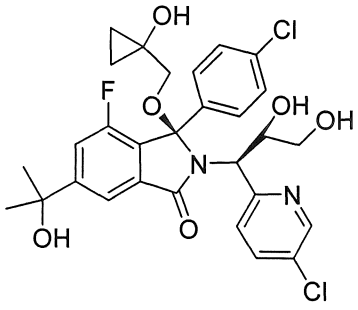


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 157 và 158** bằng cách sử dụng imidazolidin-2,4-dion thay cho 2-imidazolidinon để thu được hợp chất này sau khi tiến hành phương pháp HPLC không đối xứng:

Hợp chất theo Ví dụ **329**, chất đồng phân 1 (32mg, hiệu suất 13%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,40 (1H, d), 8,00-7,90 (2H, m), 7,78-7,65 (2H, m), 7,30 (2H, d), 7,23 (3H, dd), 7,14 (1H, d), 5,49 (1H, s), 4,51 (1H, d), 4,37 (1H, d), 3,81 (2H, s), 3,69-3,53 (2H, m), 2,76 (3H, s), 1,52 (3H, s); LCMS: $[M-H]^-$ = 554.

Hợp chất theo Ví dụ **330**, chất đồng phân 2 (32mg, hiệu suất 13%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,39 (1H, d), 7,97 (1H, s), 7,89 (1H, d), 7,77-7,69 (2H, m), 7,28 (2H, d), 7,22 (3H, d), 7,16 (1H, d), 5,48 (1H, s), 4,48 (1H, d), 4,41 (1H, d), 3,81 (2H, s), 3,67-3,52 (2H, m), 2,78 (3H, s), 1,54 (3H, s); LCMS: $[M-H]^-$ = 554.

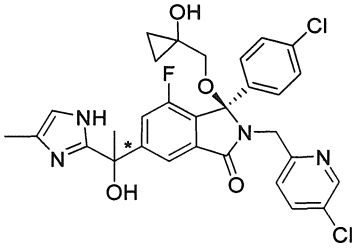
Ví dụ 331: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)-2,3-dihydroxypropyl]-4-flo-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Cho thêm kali osmat (1,7mg, 0,004mmol) và *N*-metylmorpholin *N-oxit* (10,5mg, 0,09mmol) vào dung dịch khuấy chứa (3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(1*S*)-1-(5-clopyridin-2-yl)prop-2-en-1-yl]-4-flo-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 174**) (25mg, 0,04mmol) trong THF (3ml). Sau 2 giờ, *N*-metylmorpholin *N-oxit* (10,5mg, 0,09mmol) được cho thêm tiếp vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. $NaIO_4$ (38,4mg, 0,18mmol) và nước (3ml) được thêm vào và khuấy liên tục trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng natri metabisulfit bão hòa và chiết bằng etyl axetat (10ml x 3). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, cô trong chân không và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (Basic_04) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ 1:0,6. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,16 (0,6H, d), 8,11 (1H, t), 7,88 (1,6H, dd), 7,49-7,36 (4H, m), 7,21-6,99 (4H, m), 6,99-6,86 (3H, m), 5,75 (0,6H, s), 5,06 (1H, s), 4,96 (0,6H, d), 4,84 (1H, d), 4,62 (1,6H, s), 4,26 (1H, s), 4,21-4,07 (1,6H, m), 3,81-3,73 (0,6H, m), 3,69 (0,6H, d), 3,63 (1H, d), 3,59-3,42 (1H, m), 3,41-3,27 (1,6H, m), 3,00 (0,6H, d), 2,84 (1H, d), 2,30 (1H, s), 2,23 (0,6H, s), 2,21-2,16 (2H, m), 1,89 (2H, s), 0,97 (1,6H, d), 0,94-0,71 (3,6H, m), 0,62-0,47 (1,6H, m). MS: $[M+H]^+$=591

Ví dụ 332: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(4-metyl-1H-imidazol-2-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

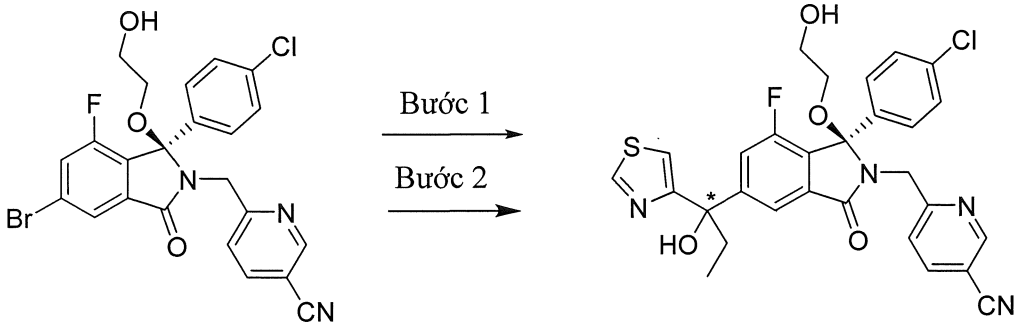
(*Hợp chất theo Ví dụ 332 được tách dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự như cách trong **Ví dụ 183 và Ví dụ 184,** nhưng sử dụng 4-metyl-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-imidazol thay cho 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol trong **bước 4.** Hợp chất nêu ở đề mục này được tách dưới dạng hỗn hợp của chất đồng phân không đối quang. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 11,62-11,43 (1H, m), 8,33 (1H, t), 7,75-7,72 (1H, m), 7,70-7,66 (1H, m), 7,50 (1H, d), 7,34-7,24 (5H, m), 7,17 (1H, dd), 6,60 (1H, d), 6,31 (1H, s), 4,48 (2H, d), 3,14 (1H, dd), 2,96 (1H, d), 2,12-2,08 (3H, m), 1,84 (3H, s), 0,53 (2H, s), 0,38-0,32 (1H, m), 0,29-0,21 (1H, m). MS: $[M-H]^-$=595.

Ví dụ 333 và 334: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1,3-thiazol-4-yl)propyl]-1-(2-hydroxyetoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-(2-hydroxyetoxy)-5-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril (được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 3, Bước 2**, sau đó phân lập chất đồng phân 3R bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong **Ví dụ 194, bước 1 và Ví dụ 336,** bước 1 và 2 tương ứng.

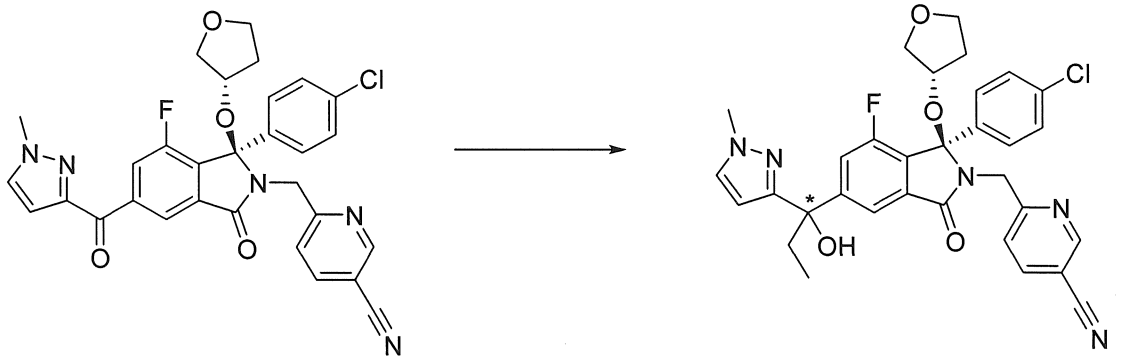
Hợp chất theo Ví dụ **333** (chất đồng phân rửa giải nhanh) 1H NMR (400 MHz, DMSO_cap): 9,03 (1H, d), 8,68 (1H, d), 8,00 (1H, dd), 7,82 (1H, d), 7,60-7,49 (2H,

m), 7,33-7,13 (5H, m), 6,00 (1H, s), 4,61 (1H, t), 4,57-4,40 (2H, m), 3,37-3,15 (2H, m), 3,09-2,97 (1H, m), 2,91-2,79 (1H, m), 2,33-2,07 (2H, m), 0,65 (3H, t). MS: [M-$CH_2CH_2OH]^+$=517.

Hợp chất theo Ví dụ **334** (chất đồng phân rửa giải chậm) 1H NMR (400 MHz, DMSO_cap): 9,08 (1H, d), 8,76 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,90 (1H, d), 7,66-7,56 (2H, m), 7,38-7,22 (5H, m), 6,07 (1H, s), 4,67 (1H, t), 4,64-4,46 (2H, m), 3,42-3,31 (2H, m), 3,14-3,05 (1H, m), 2,97-2,87 (1H, m), 2,40-2,17 (2H, m), 0,72 (3H, t).

Ví dụ 335 và 336: 6-{[1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)propyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl} pyridin-3-cacbonitril

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



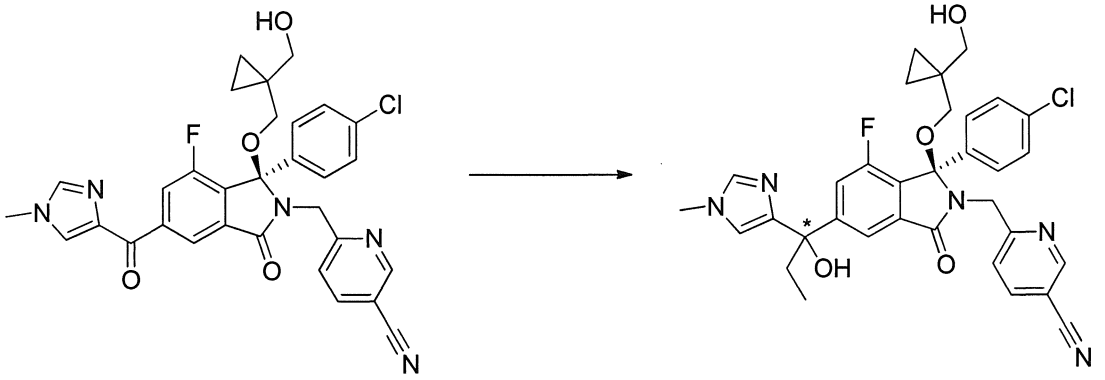
Cho thêm $ZnCl_2$ (0,5M trong THF, 2,4ml, 1,2mmol) vào dung dịch chứa 6-(((R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-3-cacbonyl)-3-oxo-1-(((S)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)isoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (700mg, 1,2mmol) trong THF và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được để nguội đến -30°C và EtMgCl (2,0 trong THF, 3,1ml, 6,1mmol) được thêm vào trong 5 phút, duy trì nhiệt độ T < -20°C (hỗn hợp phản ứng chuyển thành màu đỏ tức thì). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 phút và sau đó tôi bằng 20ml NH_4Cl bão hòa, pha loãng bằng 10ml nước và chiết bằng 3x EtOAc (20ml). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ và khử trong chân không để thu được 790mg chất rắn màu cam. Chất thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (Biotage) 40 – 100% EA trong PE để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (397mg, hiệu suất 54%). Chất đồng phân không đối quang được tách ra bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng.

Hợp chất theo Ví dụ **335:** *chất đồng phân rửa giải nhanh 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,79 (1H, dd), 8,11 (1H, dd), 7,81 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,50 (1H, dd), 7,42 (1H, d), 7,28 (2H, d), 7,26 (2H, d), 6,20 (1H, d), 5,76 (1H, s), 4,55 (2H, s), 4,07-4,02 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,74 (1H, q), 3,58-3,52 (1H, m), 3,44-3,38 (1H, m), 3,17-3,12 (1H, m), 2,22-2,14 (2H, m), 1,75-1,68 (1H, m), 1,60-1,51 (1H, m), 0,72 (3H, t). $[M - H]^- = 600$.

Hợp chất theo Ví dụ **336:** *chất đồng phân rửa giải chậm 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,77 (1H, dd), 8,09 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,53 (1H, dd), 7,40 (1H, d), 7,29-7,26 (2H, m), 7,26-7,23 (2H, m), 6,20 (1H, d), 5,75 (1H, s), 4,58 (1H, d), 4,53 (1H, d), 4,07-4,01 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,74 (1H, q), 3,59-3,53 (1H, m), 3,42-3,37 (1H, m), 3,14 (1H, dd), 2,24-2,13 (2H, m), 1,79-1,70 (1H, m), 1,63-1,55 (1H, m), 0,72 (3H, t). $[M - H]^- = 600$.

Ví dụ 337 và 338: 6-{[(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}pyridin-3-cacbonitril

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



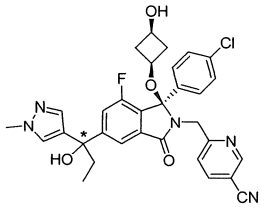
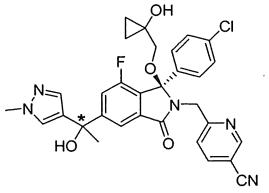
Khuấy hợp chất (R)-6-((1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((1-(hydroxymetyl) xyclopropyl)metoxy)-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinonitril (496mg, 0,85mmol) trong THF (10ml) ở nhiệt độ - 20°C trong môi trường nitơ và EtMgBr (3,19M trong Me-THF) được cho thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp màu đỏ được khuấy ở nhiệt độ -20°C trong 5 phút và tôi bằng dung dịch NH_4Cl (10ml) và DCM (10ml) và khuấy trong 30 phút. Các lớp được tách ra và chất hữu cơ được cô trong chân không. Phần cặn được tải lên cột interchim 25g trong DCM và rửa giải bằng MeOH 0-4% trong EtOAc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này

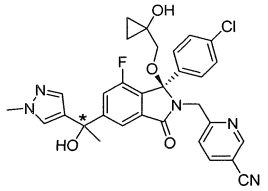
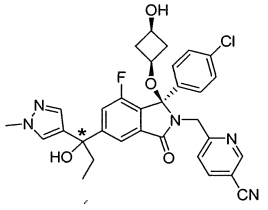
(176mg), hợp chất này được tinh chế bằng phương pháp SFC không đối xứng.

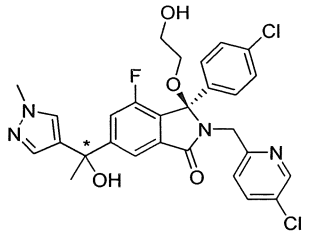
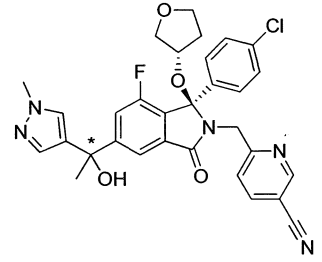
Hợp chất theo Ví dụ **337:** *chất đồng phân rửa giải nhanh ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,67 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 7,70 (1H, d), 7,54 - 7,50 (1H, m), 7,38 (2H, d), 7,25 (2H, d), 7,18 (2H, d), 6,84 (1H, d), 4,52 (2H, d), 3,69 (3H, s), 3,64 - 3,55 (2H, m), 3,45 (1H, d), 3,31 (1H, d), 2,90 (1H, d), 2,25 - 2,07 (3H, m), 0,86 (3H, t), 0,53 - 0,39 (3H, m), 0,30 - 0,25 (1H, m). $[M + H]^+ = 616$.

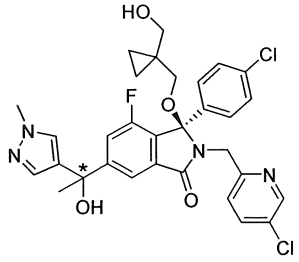
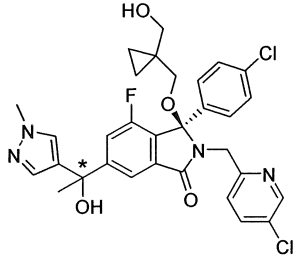
Hợp chất theo Ví dụ **338:** *chất đồng phân rửa giải chậm ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,67 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,68 (1H, d), 7,54 - 7,50 (1H, m), 7,41 (1H, d), 7,36 (1H, s), 7,28 - 7,25 (2H, m), 7,20 (2H, d), 6,84 (1H, s), 4,51 (2H, s), 3,69 (4H, s), 3,56 (1H, s), 3,43 - 3,32 (2H, m), 2,88 (1H, d), 2,33 - 2,06 (3H, m), 0,85 (3H, t), 0,53 - 0,40 (3H, m), 0,30 - 0,25 (1H, m). $[M + H]^+ = 616$.

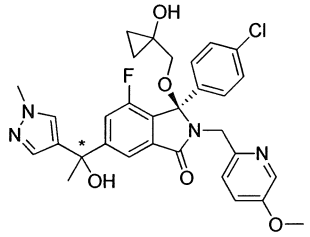
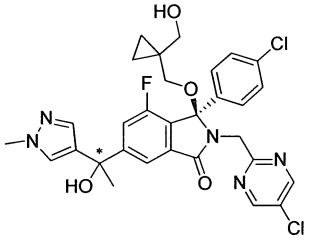
Từ hợp chất trung gian là keton thích hợp (ví dụ, các hợp chất keton được thể hiện trong **Bảng 1: phần trên đây với đề mục là "Hợp chất trung gian là keton cuối"**), các Ví dụ sau đây được điều chế bằng phản ứng với ái nhân tích hợp (ví dụ, chất phản ứng alkyl hữu cơ-kim loại), bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 200 Bước 5**, **Ví dụ 202 Bước 2**, **Ví dụ 203**, **Ví dụ 336** hoặc **Ví dụ 337**. Tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế đối xứng và/hoặc không đối xứng thích hợp thu được các hợp chất cuối dưới dạng chất đồng phân đơn (trừ khi được chỉ rõ theo cách khác). Trong bảng dưới đây, dấu hoa thị thể hiện hợp chất được tách dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện.

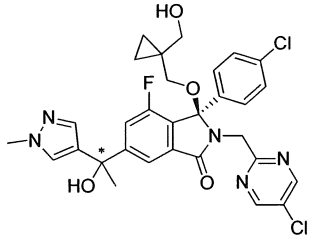
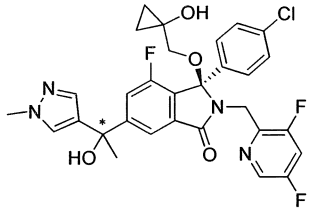
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMRa	Dữ liệu MS
339		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[*cis*-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 337	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,66 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 7,68 (1H, d), 7,42 - 7,37 (2H, m), 7,31 - 7,28 (3H, m), 7,25 - 7,23 (1H, m), 7,19 (2H, d), 4,62 (1H, d), 4,49 (1H, d), 3,89 (3H, s), 3,67 (1H, dd), 3,36 - 3,29 (1H, m), 2,25 - 2,14 (3H, m), 2,03 (1H, s), 2,01 - 1,92 (2H, m), 1,87 - 1,78 (1H, m), 1,63 (1H, d), 0,84 (3H, dd)	[M-H]- = 600,2
340		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-1-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 202 bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) d 8,65 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 3H), 7,32 - 7,28 (m, 3H), 7,22 (d, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,45 - 3,40 (m, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,04 (d, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,89 (s, 3H), 0,88 - 0,77 (m, 2H), 0,57 - 0,50 (m, 1H), 0,42 - 0,36 (m, 1H).	[M + H]+ = 588

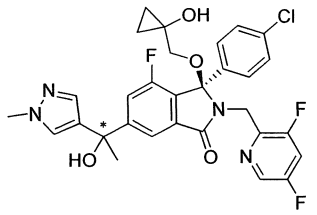
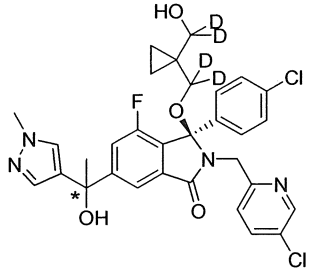
341		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-1-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 202, bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) d 8,65 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 3H), 7,30 (d, 3H), 7,22 (d, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,43 (d, 1H), 3,27 (s, 1H), 3,04 (d, 1H), 2,20 (s, 1H), 1,90 (s, 3H), 0,88 - 0,78 (m, 2H), 0,57 - 0,51 (m, 1H), 0,43 - 0,37 (m, 1H).	[M + H]+ = 588
342		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[*cis*-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 202, Bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,67 (1H, d), 7,78 - 7,74 (2H, m), 7,37 - 7,27 (5H, m), 7,25 - 7,24 (1H, m), 7,19 (2H, d), 4,63 (1H, d), 4,47 (1H, d), 3,88 (3H, s), 3,71 - 3,63 (1H, m), 3,36 - 3,28 (1H, m), 2,24 - 2,12 (3H, m), 2,05 (1H, s), 2,00 - 1,92 (2H, m), 1,87 - 1,79 (1H, m), 1,63 (1H, d), 0,85 (3H, dd)	[M-H]- = 600,2

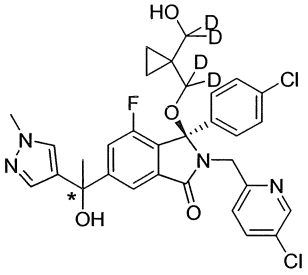
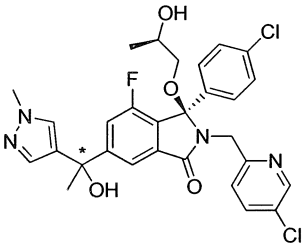
343		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 202, bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,37 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 7H), 7,24 (s, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,34 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,68 - 3,60 (m, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,25 - 3,19 (m, 2H), 2,26 (s, 1H), 1,88 (s, 3H).	[M + H]+ = 571
344		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 202, bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,65 (1H, s), 7,81 - 7,75 (2H, m), 7,44 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,34 (1H, d), 7,30 (1H, s), 7,22 (2H, d), 7,17 (2H, d), 4,68 - 4,53 (2H, m), 4,05 - 4,01 (1H, m), 3,90 (4H, s), 3,72 - 3,63 (2H, m), 3,34 (1H, dd), 2,20 (1H, s), 1,92 (3H, s), 1,75 - 1,65 (2H, m).	[M – $C_4O_2H_7$]+ = 500

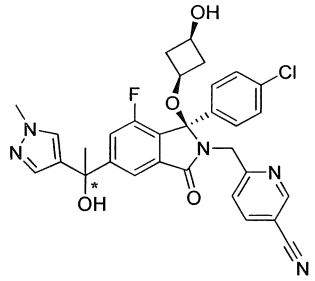
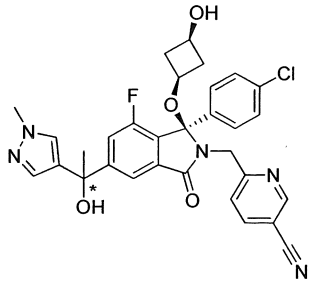
345		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 202, bước 2	[1] ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,38 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,69 (1H, d, J=1,4 Hz), 7,55 (1H, dd, J=2,4, 8,3 Hz), 7,39 (2H, dt, J=1,2, 5,1 Hz), 7,35 (1H, dd, J=0,6, 8,3 Hz), 7,31 - 7,26 (3H, m), 7,24 (2H, d, J=8,9 Hz), 4,47 (1H, d, J=14,9 Hz), 4,34 (1H, d, J=14,9 Hz), 3,87 (3H, s), 3,69 (1H, d, J=11,5 Hz), 3,43 - 3,38 (2H, m), 2,89 (1H, s), 2,82 (1H, d, J=9,2 Hz), 2,22 - 2,21 (1H, m), 1,88 (3H, s), 0,54 - 0,41 (3H, m), 0,30 - 0,25 (1H, m);	[M + H]+ =611
346		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 202, bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,37 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,71 (1H, d, J=1,4 Hz), 7,54 (1H, dd, J=2,4, 8,3 Hz), 7,40 (1H, dd, J=1,3, 10,2 Hz), 7,37 (1H, d, J=0,7 Hz), 7,34 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,31 - 7,26 (3H, m), 7,23 (2H, d,	[M + H]+ =611

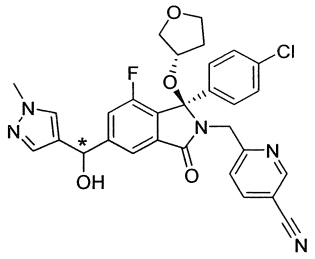
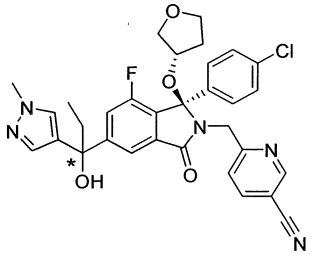
		metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on		J=8,9 Hz), 4,47 (1H, d, J=14,9 Hz), 4,36 (1H, d, J=14,9 Hz), 3,88 (3H, s), 3,68 (1H, d, J=11,7 Hz), 3,41 (2H, d, J=9,3 Hz), 2,82 (2H, d, J=9,2 Hz), 2,26 - 2,19 (1H, m), 1,89 (3H, s), 0,54 - 0,41 (3H, m), 0,30 - 0,25 (1H,	
347		(3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2-[(5-metoxypyridin-2-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 202, bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,06 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,39 - 7,32 (6H, m), 7,26 - 7,22 (2H, m), 7,09 (1H, dd), 5,05 (1H, s), 4,49 - 4,36 (2H, m), 3,83 (6H, d), 3,61 (1H, dd), 2,92 (1H, d), 2,31 (1H, s), 1,87 (3H, s), 0,91 - 0,74 (2H, m), 0,63 - 0,55 (1H, m), 0,36 (1H, m)	[M + H]+ = 593
348		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 203, chất	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,53 (2H, s), 7,72 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,35 (2H, d), 7,28 (1H, s), 7,22 (2H, d), 4,59 (2H, d), 3,88 (3H, s), 3,61 - 3,45 (4H, m), 3,01 (1H, d), 2,18 (1H, s), 2,11 (1H, dd), 1,89 (3H, s), 0,53 -	[M + H]+ = 612

		metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	đồng phân rửa giải chậm nhất	0,42 (3H, m), 0,34 - 0,29 (1H, m)	
349		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 203, chất đồng phân rửa giải nhanh nhất	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,52 (2H, s), 7,73 (1H, d), 7,44 - 7,39 (2H, m), 7,35 (2H, d), 7,27 (1H, s), 7,21 (2H, d), 4,66 - 4,54 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,62 - 3,46 (3H, m), 3,01 (1H, d), 2,18 (1H, s), 2,09 (1H, dd), 1,91 (3H, s), 0,52 - 0,42 (3H, m), 0,35 - 0,31 (1H, m)	[M + H]+ = 612
350		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(3,5-diflopyridin-2-yl)metyl]-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 điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 202 bước 2, chất đồng phân rửa giải	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,16 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,40 - 7,36 (2H, m), 7,30 (2H, d), 7,28-7,20 (3H, m), 7,04 - 6,99 (1H, m), 4,61 (2H, d), 3,88 (4H, s), 3,61 (1H, dd), 2,99 (1H, d), 2,20 (1H, s), 1,89 (3H, s), 0,91 - 0,78 (2H, m), 0,61 - 0,54 (1H, m), 0,43 - 0,37 (1H, m)	[M + H]+ = 599

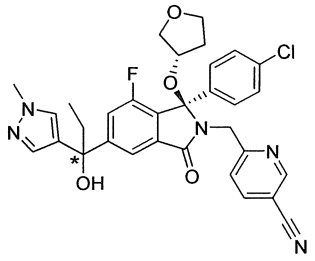
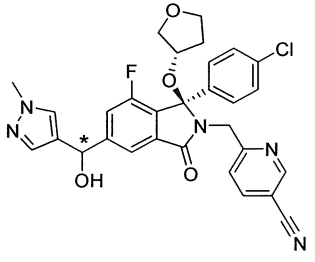
			chậm nhất		
351		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(3,5-diflopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 202 bước 2, chất đồng phân rửa giải nhanh nhất	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,17 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,40 - 7,36 (2H, m), 7,30 (2H, d), 7,28-7,21 (3H, d), 7,05 - 6,99 (1H, m), 4,60 (2H, s), 3,89 - 3,87 (4H, m), 3,60 (1H, dd), 3,00 (1H, d), 2,21 (1H, s), 1,88 (3H, s), 0,90 - 0,78 (2H, m), 0,61 - 0,54 (1H, m), 0,43 - 0,36 (1H, m)	[M + H]+ = 599
352		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-({1-[hydroxy(^{2}H$_2$)metyl]xyclopropyl}(^{2}H$_2$)metoxy)-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 200 bước 5, chất đồng phân rửa giải nhanh nhất	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,76 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,70 (1H, d), 7,60 (1H, s), 7,49 (1H, d), 7,34 (2H, d), 7,26 (4H, d), 5,88 (1H, s), 4,59 - 4,46 (2H, m), 4,39 (1H, s), 3,77 (3H, s), 1,78 (3H, s), 0,33 (2H, dd), 0,21 - 0,09 (2H, m);	[M + H]+ = 606

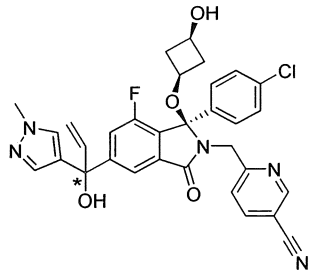
353		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 200 bước 5, chất đồng phân rửa giải chậm nhất	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,75 (1H, d), 8,07 (1H, dd), 7,70 (1H, d), 7,60 (1H, s), 7,49 - 7,46 (1H, m), 7,34 (2H, d), 7,25 (4H, d), 5,88 (1H, s), 4,59 - 4,45 (2H, m), 4,38 (1H, s), 3,77 (3H, s), 1,78 (3H, s), 0,33 (2H, dd), 0,20 - 0,09 (2H, m);	[M + H]+ = 606
354		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(2R)-2-hydroxypropoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 200 bước 5, chất đồng phân rửa giải nhanh nhất	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,39 (1H, d), 7,78 - 7,72 (2H, m), 7,67 (1H, s), 7,54 (1H, d), 7,41 (1H, s), 7,32 (4H, s), 7,20 (1H, d), 5,94 (1H, s), 4,75 (1H, d), 4,53 (2H, s), 3,84 (3H, s), 3,66 - 3,58 (1H, m), 3,06 (1H, dd), 2,70 (1H, dd), 1,84 (3H, s), 1,06 (3H, d);	[M + H]+ = 585

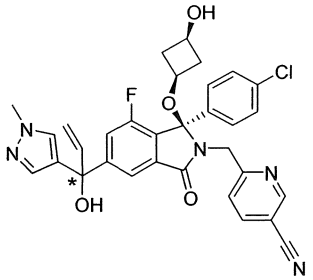
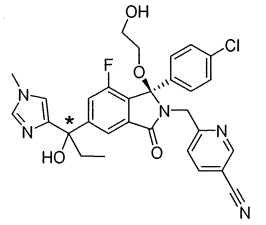
355		6-{[1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-oxo-1-[*cis*-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 200 bước 5, chất đồng phân rửa giải nhanh nhất	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,65 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,46 - 7,38 (3H, m), 7,32 - 7,28 (3H, m), 7,22 (2H, d), 4,55 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,43 (1H, d), 3,30 (1H, s), 3,04 (1H, d), 2,22 (1H, s), 1,89 (3H, s), 0,88 - 0,77 (2H, m), 0,57 - 0,50 (1H, m), 0,42 - 0,36 (1H, m);	[M + H]+ = 588
356		6-{[1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-oxo-1-[*cis*-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 200 bước 5, chất đồng phân rửa giải chậm nhất	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,65 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,45 - 7,38 (3H, m), 7,34 – 7,28 (3H, m), 7,22 (2H, d), 4,55 (2H, s), 3,89 (3H, s), 3,43 (1H, d), 3,27 (1H, s), 3,04 (1H, d), 2,20 (1H, s), 1,90 (3H, s), 0,88 - 0,78 (2H, m), 0,57 - 0,51 (1H, m), 0,43 - 0,37 (1H, m);	[M + H]+ = 588

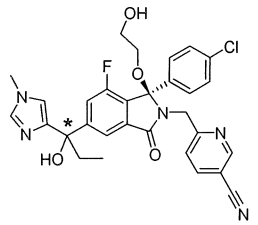
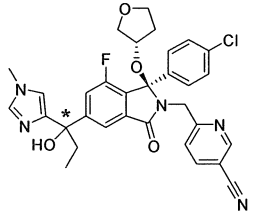
357		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[hydroxy(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được phân lập dưới dạng sản phẩm khử trong khi điều chế hợp chất theo Ví dụ 358 (chất đồng phân rửa giải chậm nhất)	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) 8,67 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,49 (1H, d), 7,44 - 7,39 (2H, m), 7,29 (2H, d), 7,22 (2H, d), 5,94 (1H, s), 4,80 (1H, d), 4,58 (1H, d), 4,20 - 4,14 (1H, m), 3,97 - 3,90 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,76 - 3,63 (2H, m), 3,38 - 3,36 (1H, m), 1,97 - 1,78 (2H, m);	[M + H]+ = 574
358		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 203 (sử dụng $AlEt_3$), chất đồng phân rửa giải	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) 8,54 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,83 (1H, dd), 7,70 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,42 (1H, dd), 7,32 (1H, s), 7,27 (1H, d), 7,15 (2H, d), 7,08 (2H, d), 4,66 (1H, d), 4,45 (1H, d), 4,05 - 4,00 (1H, m), 3,83 - 3,77 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,62 - 3,49 (2H, m), 3,19 - 3,16 (1H, m), 2,21 - 2,08 (2H, m), 1,81 - 1,67 (2H,	[M + H]+ = 602

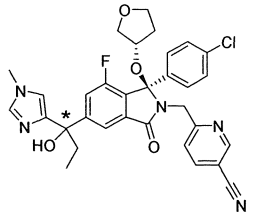
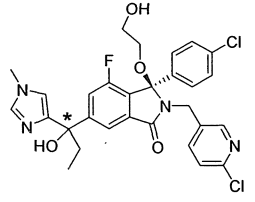
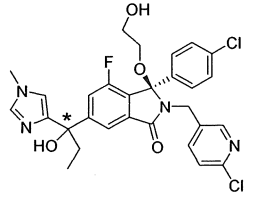
46018

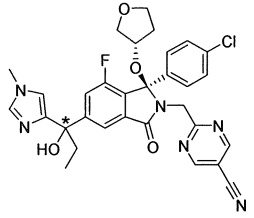
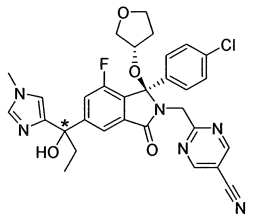
			chậm nhất	m), 1,19 (1H, s), 0,75 (3H, dd, J=7,3, 7,3 Hz);	
359		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 203 (sử dụng $AlEt_3$), chất đồng phân rửa giải nhanh nhất	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) 8,67 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 7,87 (1H, d), 7,60 (1H, s), 7,52 (1H, dd), 7,45 (1H, s), 7,41 (1H, d), 7,29 (2H, d), 7,22 (2H, d), 4,78 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,18 - 4,12 (1H, m), 3,95 - 3,90 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,75 - 3,62 (2H, m), 3,31 (1H, d), 2,31 - 2,23 (2H, m), 1,95 - 1,76 (2H, m), 1,32 (1H, s), 0,88 (3H, dd);	[M + H]+ = 602
360		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[hydroxy(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được phân lập dưới dạng dạng sản phẩm khử trong khi điều chế hợp chất theo Ví dụ	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) 8,67 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 7,86 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,47 (1H, d), 7,44 - 7,39 (2H, m), 7,29 (2H, d, 7,22 (2H, d), 5,94 (1H, s), 4,80 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,20 - 4,14 (1H, m), 3,97 - 3,90 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,76 - 3,64 (2H, m), 3,37 (1H, d), 1,96 - 1,78	[M + H]+ = 574

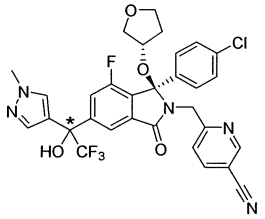
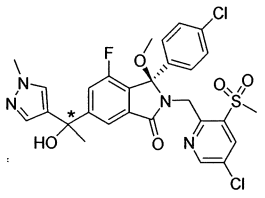
			358 (chất đồng phân rửa giải nhanh nhất)	(2H, m);	
361		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-en-1-yl]-3-oxo-1-[*cis*-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 200 bước 5 (sử dụng vinyl magie bromua, chất đồng phân rửa giải chậm nhất	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,66 (1H, d), 7,78 - 7,74 (2H, m), 7,39 - 7,35 (1H, m), 7,33 - 7,27 (4H, m), 7,24 (1H, s), 7,19 (2H, d), 6,37 (1H, dd), 5,42 - 5,30 (2H, m), 4,62 (1H, d), 4,49 (1H, d), 3,90 (3H, s), 3,67 (1H, dd), 3,35 - 3,29 (1H, m), 2,29 (1H, s), 2,20 - 2,12 (1H, m), 2,01 - 1,85 (3H, m), 1,63 (1H, d);	[M + H]+ = 600

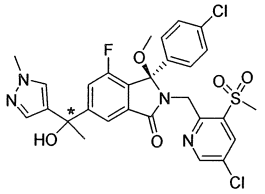
362		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-en-1-yl]-3-oxo-1-[*cis*-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 200 bước 5 (sử dụng vinyl magie bromua, chất đồng phân rửa giải nhanh nhất	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,66 (1H, d), 7,78 - 7,75 (2H, m), 7,36 (1H, dd), 7,32 - 7,27 (4H, m), 7,24 (1H, s), 7,19 (2H, d), 6,37 (1H, dd), 5,42 - 5,30 (2H, m), 4,63 (1H, d), 4,48 (1H, d), 3,89 (3H, s), 3,72 - 3,64 (1H, m), 3,37 - 3,29 (1H, m), 2,33 (1H, s), 2,19 - 2,11 (1H, m), 2,01 - 1,84 (3H, m), 1,66 (1H, d, J=6,0 Hz);	[M + H]+ = 600
363		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-1-(2-hydroxyetoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 337	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) d 8,67 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 3,82 - 3,72 (m, 1H) 3,68 (s, 3H), 3,65 - 3,59 (m, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,35 - 3,29 (m, 1H), 3,24 - 3,18 (m, 1H),	[M+H] = 576

				2,54 (dd, 1H), 2,23 - 2,06 (m, 2H), 0,85 (dd, 3H).	
364		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-1-(2-hydroxyetoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 337	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) d 8,67 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 4,60 - 4,46 (m, 2H), 3,70 - 3,69 (m, 5H), 3,53 (s, 1H), 3,36 - 3,30 (m, 1H), 3,24 - 3,18 (m, 1H), 2,49 (dd, 1H), 2,23 - 2,07 (m, 2H), 0,86 (dd, 3H).	[M+H] = 576
365		6-{[(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}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 337	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,63 (1H, d), 7,77 - 7,71 (2H, m), 7,56 (1H, d), 7,38 (1H, s), 7,29 (1H, d), 7,20 (2H, d), 7,13 (2H, d), 6,86 (1H, s), 4,65 (1H, d), 4,54 (1H, d), 4,04 - 3,97 (1H, m), 3,86 (1H, q), 3,71 (3H, s), 3,69 - 3,57 (3H, m), 3,30 (1H, dd), 2,25 - 2,02 (2H, m), 1,74 - 1,66 (2H, m), 0,85 (3H, t);	[M+H] = 602,5

366		6-{[(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}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 337	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,64 (1H, d), 7,82 (1H, s), 7,76 (1H, dd), 7,48 (1H, d), 7,37 (1H, s), 7,32 (1H, d), 7,20 (2H, d), 7,14 (2H, d), 6,84 (1H, s), 4,65 (1H, d), 4,55 (1H, d), 4,03 - 3,97 (1H, m), 3,86 (1H, q), 3,70 (3H, s), 3,69 - 3,57 (3H, m), 3,32 (1H, dd), 2,25 - 2,00 (2H, m), 1,72 - 1,64 (2H, m), 0,86 (3H, t);	[M+H] = 602,5
367		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 337	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,14 (1H, d), 7,71 (1H, s), 7,54 (1H, dd), 7,49 (1H, d), 7,36 (1H, s), 7,23 (4H, s), 7,14 (1H, d), 6,84 (1H, s), 4,51 (1H, d), 4,22 (1H, d), 3,69 (3H, s), 3,61 - 3,57 (3H, m), 3,08 - 2,93 (2H, m), 2,23 - 2,04 (2H, m), 0,85 (3H, dd)	[M+H]+ = 585
368		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-	Được điều chế theo cách tương	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,15 (1H, d), 7,71 (1H, s), 7,56 (1H, dd), 7,47 (1H, d), 7,36 (1H, s), 7,24 (4H,	[M+H]+ = 585

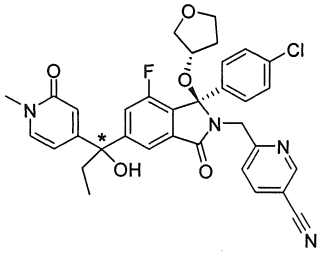
		metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	tự với cách trong Ví dụ 337	s), 7,14 (1H, d), 6,84 (1H, s), 4,52 (1H, d), 4,20 (1H, d), 3,69 (3H, s), 3,61 - 3,53 (3H, m), 3,07 - 3,01 (1H, m), 2,96 - 2,90 (1H, m), 2,23 - 2,06 (2H, m), 0,85 (3H, dd)	
369		2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 203 (sử dụng $AlEt_3$), chất đồng phân rửa giải chậm nhất	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,79 (2H, s), 7,69 (1H, d, J), 7,58 (1H, dd), 7,37 (1H, s), 7,31 (2H, d), 7,15 (2H, d), 6,86 (1H, d), 4,80 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,21 (1H, ddd), 3,90 (1H, q), 3,75 - 3,66 (5H, m), 3,56 (1H, s), 3,36 (1H, dd), 2,25 - 2,08 (2H, m), 1,94 - 1,73 (2H, m), 0,86 (3H, dd);	[M+H]+ = 603,3
370		2-{[(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-	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,80 (2H, s), 7,79 (1H, d), 7,50 (1H, dd), 7,36 (1H, s), 7,33 (2H, d), 7,17 (2H, d), 6,84 (1H, d), 4,77 (1H, d), 4,61 (1H, d), 4,21 (1H, ddd), 3,93 - 3,86	MS+ = 603,3

		dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril	203 (sử dụng $AlEt_3$), chất đồng phân rửa giải nhanh nhất	(1H, m), 3,74 - 3,66 (5H, m), 3,56 (1H, s), 3,38 (1H, dd), 2,24 - 2,08 (2H, m), 1,91 - 1,71 (2H, m), 0,86 (3H, dd);	
371		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-5-[2,2,2-triflo-1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 202 bước 2, nhưng sử dụng $TMSCF_3$/CsF thay cho MeMgCl	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,63 (1H, d), 7,91 (1H, s), 7,78 (1H, dd), 7,57-7,43 (2H, m), 7,43-7,32 (2H, m), 7,25-7,10 (4H, m), 4,60 (2H, q), 4,06-3,96 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,90-3,77 (1H, m), 3,76-3,64 (1H, m), 3,61 (1H, dd), 3,29 (1H, dd), 1,78-1,63 (2H, m).	554 (M-$C_4H_7O_2$)$^+$
372		(3R)-2-[(5-clo-3-metansulfonylpyridin-2-yl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-	Được điều chế theo cách tương tự với cách	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,60 (1H, d), 8,23 (1H, dd), 7,71 (1H, s), 7,45 - 7,37 (5H, m), 7,28 – 7,25 (2H, m), 4,96 (1H, d), 4,71 (1H, d), 3,89 -	619 (M+H)$^+$

		metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	trong Ví dụ 202 bước 2	3,87 (3H, m), 3,19 (6H, 2s), 2,18 (1H, s), 1,90 (3H, s);	
373		(3R)-2-[(5-clo-3-metansulfonylpyridin-2-yl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 202 bước 2	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,60 (1H, s), 8,23 (1H, dd), 7,71 (1H, s), 7,44 - 7,37 (5H, m), 7,28 – 7,26 (1H, m), 7,25 - 7,23 (1H, m), 4,96 (1H, d), 4,73 (1H, d), 3,88 (3H, s), 3,22 - 3,17 (6H, m), 2,18 (1H, s), 1,91 (3H, s)	619 $(M+H)^+$

Ví dụ 374 và 375: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



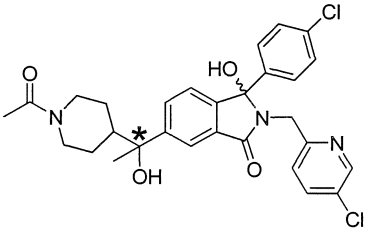
Từ hợp chất 1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-carbaldehyt, và các chất ban đầu thích hợp, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ **200**; nhưng sử dụng Dess-Martin periodinan, $InBr_3$ và EtMgCl thay thế trong các bước 2, 4 và 5 tương ứng.

Hợp chất theo Ví dụ **374**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,77 (1H, d), 8,09 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,56 (2H, d), 7,40 (1H, d), 7,29 - 7,21 (4H, m), 6,59 (1H, d), 6,24 (1H, dd), 5,95 (1H, s), 4,54 (2H, s), 4,05 - 3,99 (1H, m), 3,77 - 3,68 (1H, m), 3,56 - 3,49 (1H, m), 3,38 (1H, dd), 3,35 (3H, s), 3,10 (1H, dd), 2,27 - 2,19 (2H, m), 1,74 - 1,64 (1H, m), 1,57 - 1,48 (1H, m), 0,75 (3H, t). MS = 672 $(M\text{-}H^+)^-$.

Hợp chất theo Ví dụ **375:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,84 (1H, d), 8,16 (1H, dd), 7,86 (1H, d), 7,66 - 7,60 (2H, m), 7,47 (1H, d), 7,35 - 7,28 (4H, m), 6,65 (1H, d), 6,31 (1H, dd), 6,01 (1H, s), 4,61 (2H, d), 4,11 - 4,06 (1H, m), 3,78 (1H, q), 3,64 - 3,57 (1H, m), 3,44 (1H, dd), 3,41 (3H, s), 3,17 (1H, dd), 2,30 (2H, q), 1,82 - 1,71 (1H, m), 1,65 - 1,56 (1H, m), 0,82 (3H, t). MS = 672 $(M\text{-}H^+)^-$.

Ví dụ 376: 6-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(cấu hình đơn ở vị trí được thể hiện*. Hỗn hợp của epime ở vị trí 3)

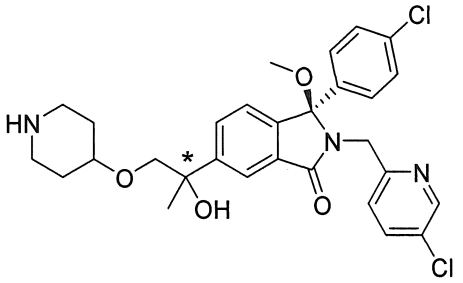


Cho dung dịch HCl 4N (2,5ml) vào dung dịch chứa (3R)-6-[1-(1-

axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 293**) (60mg, 0,1mmol) trong dioxan (5ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 45°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (gradien 0-20% MeOH trong EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (38mg, 66%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,38 (2H, t), 7,81-7,70 (2H, m), 7,69 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,46 (2H, d), 7,40 (2H, t), 7,34-7,21 (10H, m), 5,23-5,17 (2H, m), 4,54 (2H, dd), 4,50-4,41 (1H, m), 4,36 (3H, dd), 3,86 (1H, d), 3,75 (1H, d), 2,96-2,82 (2H, m), 2,42-2,29 (4H, m), 1,95 (6H, d), 1,79 (4H, s), 1,47 (6H, d), 1,23 (4H, d); MS: $[M-H]^-$ = 571.

Ví dụ 377 và 378: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(piperidin-4-yloxy)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



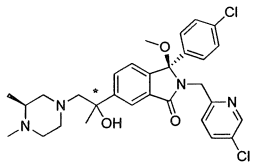
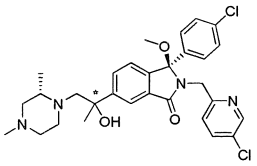
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự như được mô tả trong **Ví dụ 234** nhưng sử dụng benzyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat thay cho 3-hydroxypyridin, sau đó loại bỏ nhóm benzoyl bằng KOH trong methanol và nước ở nhiệt độ 70°C và chất đồng phân được tách ra bằng phương pháp SFC không đối xứng.

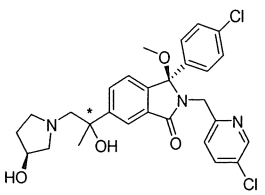
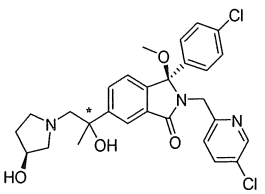
Hợp chất theo Ví dụ **377**, chất đồng phân rửa giải nhanh: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,24 - 7,19 (3H, m), 7,18 - 7,11 (3H, m), 4,60 (1H, d), 4,48 (1H, d), 3,62 - 3,57 (2H, m), 3,44 - 3,36 (1H, m), 3,06 - 2,94 (2H, m), 2,81 (3H, s), 2,63 - 2,51 (2H, m), 1,91 - 1,77 (2H, m), 1,56 (3H, s), 1,48 - 1,37 (3H, m), 0,92 - 0,82 (1H, m). MS: $[M + H]^+$ = 556.

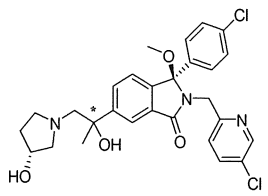
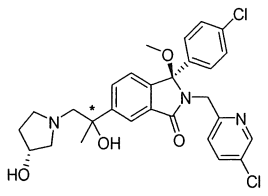
Hợp chất theo Ví dụ **378**, chất đồng phân rửa giải chậm: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,25 - 7,19 (3H, m),

7,18 - 7,11 (3H, m), 4,61 (1H, d), 4,46 (1H, d), 3,60 - 3,56 (2H, m), 3,44 - 3,36 (1H, m), 3,07 - 2,95 (2H, m), 2,81 (3H, s), 2,63 - 2,52 (2H, m), 1,90 - 1,78 (2H, m), 1,57 (3H, s), 1,50 - 1,34 (2H, m), 1,27 - 1,19 (1H, m), 0,90 - 0,82 (1H, m). MS: $[M + H]^+$ = 556.

Từ (3R)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-metoxy-6-(2-metyloxiran-2-yl)isoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 99, Ví dụ 100, bước 1**), và amin hoặc rượu thích hợp, 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 104** hoặc **Ví dụ 233**. Tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế đối xứng và/hoặc không đối xứng thu được các hợp chất cuối dưới dạng chất đồng phân đơn (trừ khi được chỉ rõ theo cách khác). Trong bảng dưới đây, dấu hoa thị thể hiện hợp chất được tách dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện.

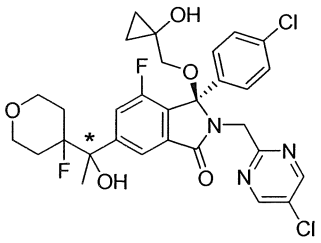
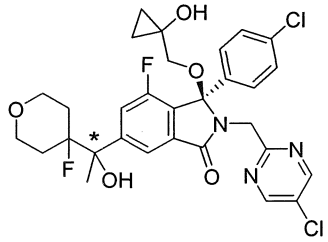
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
379		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{1-[(3S)-3,4-dimetylpiperazin-1-yl]-2-hydroxypropan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **104**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,24 - 7,10 (6H, m), 4,60 (1H, d), 4,46 (1H, d), 2,84 - 2,59 (9H, m), 2,37 - 2,29 (1H, m), 2,24 (3H, s), 1,99 - 1,91 (2H, m), 1,90 - 1,82 (1H, m), 1,51 (3H, s), 0,75 (3H, d)	[M + H]+ = 569
380		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{1-[(2S)-2,4-dimetylpiperazin-1-yl]-2-hydroxypropan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 104	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,33 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,24 - 7,09 (6H, m), 4,59 (1H, d), 4,48 (1H, d), 2,90 (1H, d), 2,79 - 2,78 (4H, m), 2,65 - 2,49 (3H, m), 2,38 - 2,33 (1H, m), 2,25 (1H, d), 2,22 (3H, s), 2,07 - 2,04 (2H, m), 1,54 (3H, s), 0,91 (3H, d) (less OH)	[M + H]+ = 569

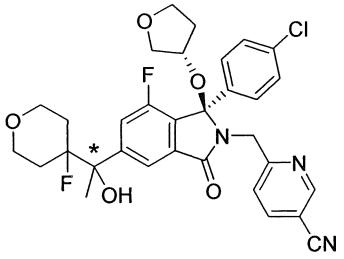
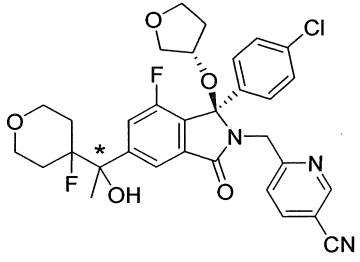
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
381		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{2-hydroxy-1-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]propan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 104	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,24 - 7,14 (5H, m), 7,11 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,48 (1H, d), 4,27 - 4,23 (1H, m), 2,94 (2H, s), 2,80 - 2,79 (4H, m), 2,62 - 2,56 (1H, m), 2,39 - 2,32 (2H, m), 2,10 - 2,00 (1H, m), 1,68 - 1,61 (3H, m), 1,52 (3H, s)	[M + H]+ = 542
382		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{2-hydroxy-1-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]propan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 104	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 8,01 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,26 - 7,14 (5H, m), 7,11 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,47 (1H, d), 4,26 - 4,23 (1H, m), 2,99 - 2,90 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,62 - 2,55 (2H, m), 2,48 (1H, dd), 2,37 - 2,31 (1H, m), 2,07 - 1,97 (1H, m), 1,62 (1H, d), 1,51 (3H, s) (Less OHs)	[M + H]+ = 542

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
383		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{2-hydroxy-1-[(3R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]propan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 104	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,25 - 7,14 (5H, m), 7,11 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,47 (1H, d), 4,27 - 4,24 (1H, m), 2,99 - 2,91 (2H, m), 2,79 (3H, s), 2,61 - 2,49 (3H, m), 2,34 - 2,28 (1H, m), 2,07 - 1,97 (1H, m), 1,64 - 1,61 (1H, m), 1,51 (3H, s) (Less OHs)	[M + H]+ = 542
384		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{2-hydroxy-1-[(3R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]propan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 104	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,34 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,25 - 7,15 (5H, m), 7,11 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,46 (1H, d), 4,29 - 4,24 (1H, m), 2,94 - 2,93 (2H, m), 2,80 - 2,79 (4H, m), 2,63 (1H, dd), 2,39 - 2,31 (2H, m), 2,09 - 1,99 (1H, m), 1,67 - 1,59 (3H, m), 1,52 (3H, s	[M + H]+ = 542

Bắt đầu từ axit (hợp chất theo ví dụ điều chế **23**), amin và rượu thích hợp, các hợp chất trong Bảng 4 sau đây được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 200** (Bước 3 và 4) và/hoặc **Ví dụ 203** (sử dụng $AlMe_3$).

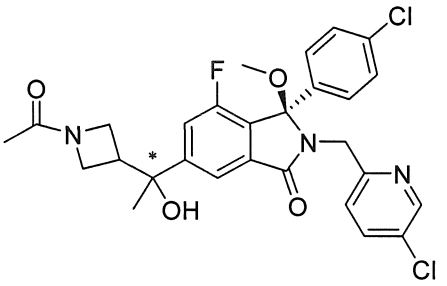
Phương pháp sắc ký HPLC điều chế không đối xứng được sử dụng tách cả hợp chất trung gian không đối xứng và sản phẩm cuối. Trong bảng dưới đây, dấu hoa thị (*) thể hiện hợp chất được tách dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
385		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 200 (bước 3 và 4) và Ví dụ 203	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,52 (2H, s), 7,84 (1H, s), 7,41 (1H, d), 7,36 (2H, d), 7,23 (2H, d), 4,65 (2H, s), 3,91 - 3,79 (2H, m), 3,68 - 3,60 (3H, m), 3,13 (1H, d), 2,98 (1H, s), 2,38 (1H, d), 2,00 - 1,76 (3H, m), 1,69 (3H, s), 1,50 - 1,44 (1H, m), 0,81 (2H, m), 0,57 - 0,51 (1H, m), 0,42 - 0,37 (1H, m).	MS: $[M + H]^+ = 620$.
386		(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 200 (bước 3 và 4) và Ví dụ 203	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,53 (2H, s), 7,81 (1H, s), 7,44 (1H, d), 7,38 (2H, d), 7,24 (2H, d), 4,65 (2H, s), 3,89 - 3,80 (2H, m), 3,68 - 3,59 (3H, m), 3,08 (1H, d), 2,98 (1H, s), 2,35 (1H, d), 1,68 - 1,68 (6H, m), 1,53 - 1,45 (1H, m), 0,84 - 0,80 (2H, m), 0,57 - 0,52 (1H, m), 0,43 - 0,38 (1H, m).	MS: $[M - H]^- = 618$.

387		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 200 (bước 3 và 4) và Ví dụ 203	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,66 (1H, d), 7,87 (1H, s), 7,79 (1H, dd), 7,46 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,20 (4H, q), 4,67 - 4,56 (2H, m), 4,07 - 4,01 (1H, m), 3,91 - 3,80 (3H, m), 3,72 - 3,57 (4H, m), 3,32 (1H, dd), 2,27 (1H, d), 1,99 - 1,73 (4H, m), 1,54 (3H, s), 1,47 - 1,38 (1H, m), 1,26 - 1,16 (1H, m).	MS: m/z = 608 $[M-H^+]^-$.
388		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 200 (bước 3 và 4) và Ví dụ 203	: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,65 (1H, d), 7,84 (1H, s), 7,78 (1H, dd), 7,48 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,23 (2H, d), 7,17 (2H, d), 4,68 (1H, d), 4,57 (1H, d), 4,05 - 3,99 (1H, m), 3,92 - 3,81 (3H, m), 3,73 - 3,58 (4H, m), 3,33 (1H, dd), 2,29 (1H, s), 2,00 - 1,79 (4H, m), 1,72 - 1,69 (4H, m), 1,48 (1H, s).	MS: m/z = 608 $[M-H^+]^-$.

Ví dụ 389 và 390: (3R)-6-[1-(1-axetylazetidin-3-yl)-1-hydroxyetyl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*Hợp chất theo hai ví dụ này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn)



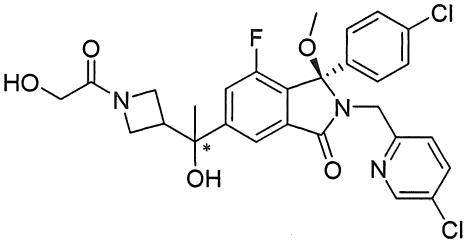
Từ chất đồng phân của hợp chất theo Ví dụ điều chế **27** tách được, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ **293.** Theo cách này, hợp chất theo ví dụ điều chế **27** [Chất đồng phân rửa giải chậm (Chất đồng phân B)] được sử dụng để điều chế hợp chất theo **Ví dụ 389 và** hợp chất theo Ví dụ điều chế **27** [Chất đồng phân rửa giải nhanh (Chất đồng phân A)] được sử dụng để điều chế hợp chất theo Ví dụ **390.**

Hợp chất theo Ví dụ **389** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,37 (1H, d), 7,78 và 7,73 (1H, 2 x d, conforme A và B), 7,50 (1H, dd), 7,39 và 7,36 (1H, 2s, conforme A và B), 7,25 – 7,19 (5H, m), 4,64 (1H, d), 4,39 (1H, dd), 4,28 - 4,04 (2H, m), 3,93 - 3,65 (2H, m), 3,06 - 2,99 (1H, m), 2,97 và 2,59 (1H, 2s, conforme A và B), 2,92 và 2,90 (3H, 2s, conforme A và B), 1,88 và 1,80 (3H, 2s, conforme A và B), 1,60 (3H, s). MS: $[M + H]^+ = 558$

Hợp chất theo Ví dụ **390** ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,38 - 8,36 (1H, m), 7,75 (1H, s), 7,52 - 7,48 (1H, m), 7,42 - 7,34 (1H, m), 7,26 – 7,19 (5H, m), 4,67 - 4,60 (1H, m), 4,42 - 4,36 (1H, m), 4,27 - 4,03 (2H, m), 3,92 - 3,70 (2H, m), 3,05 và 2,71 (1H, 2s, conforme A và B), 3,03 – 2,97 (1H, m), 2,92 và 2,90 (3H, 2s, conforme A và B), 1,87 và 1,79 (3H, 2s, conforme A và B), 1,60 và 1,57 (3H, 2s, conforme A và B). MS: $[M + H]^+ = 558$.

Ví dụ 391 và 392: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-{1-hydroxy-1-[1-(2-hydroxyaxetyl)azetidin-3-yl]etyl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*Hai hợp chất theo ví dụ này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn)



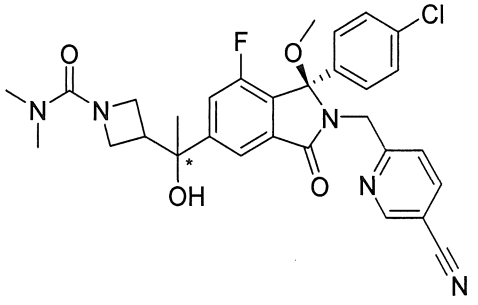
Từ hợp chất theo Ví dụ điều chế **27** (chất đồng phân rửa giải nhanh – A), hợp chất theo Ví dụ **391** được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ **293**; nhưng sử dụng axit 2-axetoxy axetic và HATU thay cho axetyl clorua. Nhóm bảo vệ axetat được loại bỏ trong giai đoạn cuối bằng cách sử dụng LiOH trong THF/H_2O. Theo cách tương tự, hợp chất theo Ví dụ 392 được điều chế từ hợp chất theo Ví dụ điều chế **27** [Chất đồng phân rửa giải chậm (Chất đồng phân B)].

Hợp chất theo Ví dụ **391** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,37 (1H, dd), 7,77 - 7,75 (1H, m), 7,50 (1H), 7,37 - 7,32 (1H, m), 7,25 - 7,19 (5H, m), 4,68 - 4,61 (1H, m), 4,38 (1H, dd), 4,25 - 4,10 (2H, m), 4,01 - 3,70 (4H, m), 3,16 - 3,08 (1H, m), 2,91 (3H, s), 2,57 (1H, bs), 1,57 (3H, s). MS: $[M + H]^+ = 574$.

Hợp chất theo Ví dụ **392:**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,36 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,50 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,26 - 7,18 (5H, d), 4,64 (1H, d), 4,39 (1H, d), 4,29 - 4,05 (2H, m), 4,03 - 3,87 (3H, m), 3,80 - 3,71 (1H, m), 3,18 - 3,06 (2H, m), 3,00 (1H, bs) 2,91 (3H, s), 1,55 (3H, s). MS: $[M + H]^+ = 574$.

Ví dụ 393 và 394: 3-{1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-xyanopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1-hydroxyetyl}-N,N-dimetylazetidin-1-carboxamit

(*hai hợp chất theo ví dụ này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn)



Từ hợp chất theo Ví dụ điều chế **27** (chất đồng phân rửa giải nhanh – A), hợp

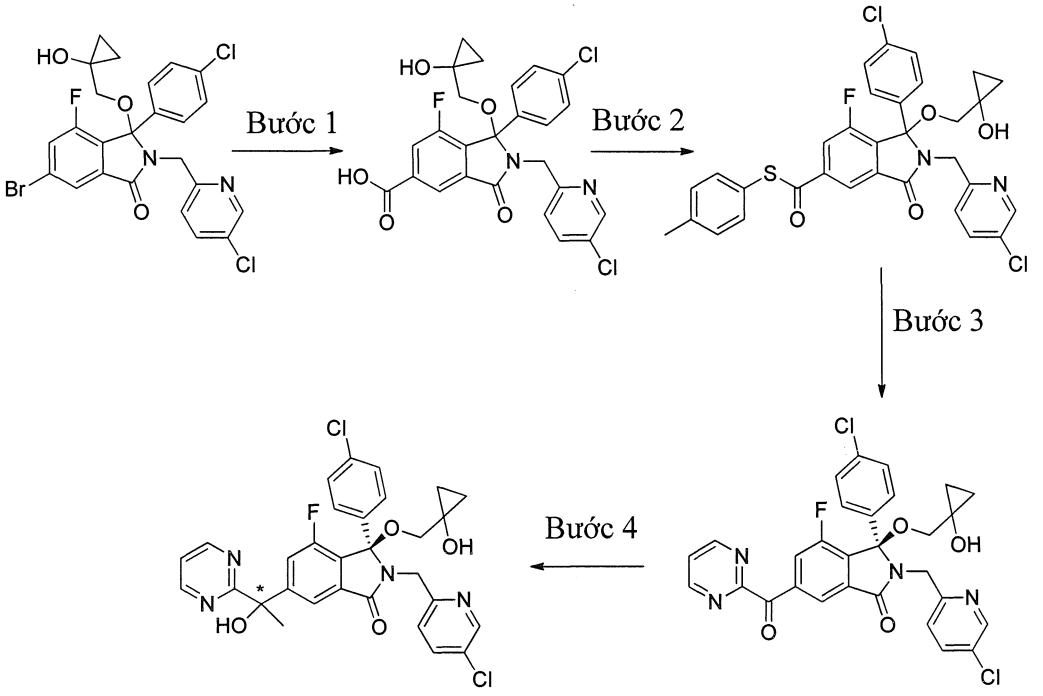
chất theo Ví dụ **393** được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ **293**; nhưng sử dụng dimetylcarbamoyl clorua thay cho axetyl clorua. Theo cách tương tự, hợp chất theo Ví dụ **394** được điều chế từ hợp chất theo Ví dụ điều chế **27** [Chất đồng phân rửa giải chậm (Chất đồng phân B)].

Hợp chất theo Ví dụ **393**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,69 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,41 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,25 - 7,18 (4H, m), 4,67 (1H, d), 4,50 (1H, d), 4,09 - 4,03 (2H, m), 3,73 (2H, d), 3,03 - 2,97 (1H, m), 2,95 (3H, s), 2,83 (6H, s), 2,55 (1H, s), 1,53 (3H, s). MS: $[M - H]^- = 576$.

Hợp chất theo Ví dụ **394:** ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,68 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,40 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,24 (2H, m), 7,20 (2H, d), 4,67 (1H, d), 4,50 (1H, d), 4,07 - 4,04 (2H, m), 3,73 (2H, d), 3,04 - 2,96 (1H, m), 2,95 (3H, s), 2,83 (6H, s), 2,38 (1H, s), 1,53 (3H, s). MS: 546,5 $(M\text{-}OMe)^+$

Ví dụ 395 và 396: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(pyrimidin-2-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bước 1: axit 1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-1-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy)-3-oxoisoindolin-5-carboxylic

Chuyển hóa hợp chất 6-bromo-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-

flo-3-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy)isoindolin-1-on (7g, 12,7mmol) thành hợp chất nêu ở đề mục này bằng cách sử dụng quy trình tương tự như trong **Ví dụ 161, bước 1.** MS: $[M + H]^+ = 517$.

Bước 2: S-p-tolyl 1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-1-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy)-3-oxoisoindolin-5-carbothioat

Cho thêm từ từ axit 1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-1-((1 hydroxyxyclopropyl)metoxy)-3-oxoisoindolin-5-carboxylic (8,40g, 16,36mmol) trong THF (226ml) vào 4-metyl benzen thiol (4,05g, 32,72mmol) và DCC (3,37g, 16,36mmol) trong THF (220ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ trước khi phần khác của DCC (1,68g, 8,18) và 4-metyl benzen thiol (2,02g, 16,36mmol) được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 6 nữa ở RT và sau đó lọc qua tấm xelit. Phần nước lọc được cô trong chân không và chất thô tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, Biotage Isolera, cột Interchim 300g 10-100% EtOAc/isohexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,13g, 60% theo hai bước). MS: $[M + H]^+ = 623$.

Bước 3: (R)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy)-6-(pyrimidin-2-cacbonyl)isoindolin-1-on

S-p-tolyl-1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-1-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy)-3-oxoisoindolin-5-carbothioat (2,19g, 3,52mmol), 2-(tributylstannyl)pyrimidin (1,42g, 3,87mmol), CuTC (1,47g, 7,74mmol), tri-furyl phosphin (0,16g, 0,7mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (0,081g, 0,088mmol) được tạo huyền phù trong THF (20ml) và iso-hexan (20ml). Hỗn hợp này được loại khí bằng N_2 trong 1 phút và sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (20ml) và nước (20ml). Sản phẩm được chiết vào etyl axetat (2 x 20ml) và các chất hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (1 x 20ml). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$), cô trong chân không và chất thô tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, Biotage Isolera, cột SNAP 50g 0 - 3% MeOH/etylaxetat để thu được hợp chất 3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy)-6-(pyrimidin-2-cacbonyl)isoindolin-1-on (0,53g, 26%). Tinh chế bằng phương pháp LCMS điều chế không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này (277mg). MS: $[M + H]^+ = 579$.

Bước 4: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(pyrimidin-2-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

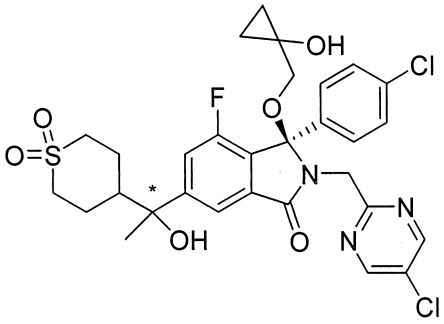
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất (R)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-4-flo-3-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy)-6-(pyrimidin-2-cacbonyl)isoindolin-1-on theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong Ví dụ **1, bước 4,** sau đó tinh chế bằng phương pháp LCMS điều chế và phương pháp LCMS điều chế không đối xứng.

Hợp chất theo Ví dụ **396:** *chất đồng phân rửa giải nhanh: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,75 (2H, d), 8,34 (1H, d), 8,03 (1H, d), 7,59 - 7,52 (2H, m), 7,35 (1H, d), 7,29 (2H, d), 7,25 - 7,19 (3H, m), 5,64 (1H, s), 4,50 - 4,39 (2H, m), 4,01 (1H, s), 3,47 (1H, dd), 2,95 (1H, d), 1,98 (3H, s), 0,88 - 0,74 (2H, m), 0,56 - 0,50 (1H, m), 0,38 - 0,32 (1H, m). MS: $[M + H]^+ = 595$.

Hợp chất theo Ví dụ **395:** *chất đồng phân rửa giải chậm: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,74 (2H, d), 8,33 (1H, d), 8,03 (1H, d), 7,61 - 7,52 (2H, m), 7,35 (1H, d), 7,30 (2H, d), 7,26 - 7,20 (3H, m), 5,61 (1H, s), 4,50 - 4,37 (2H, m), 4,00 (1H, s), 3,43 (1H, d), 2,94 (1H, d,), 1,98 (3H, s), 0,87 - 0,73 (2H, m), 0,55 - 0,48 (1H, m), 0,37 - 0,30 (1H, m). MS: $[M + H]^+ = 595$.

Ví dụ 397 và 398: 4-{1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-1-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1-hydroxyetyl}-1λ6-thian-1,1-dion

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Từ axit 2-(4-clobenzoyl)-5-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-cacbonyl)-3-flobenzoic (**Ví dụ 311 Bước 3**), 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 200**

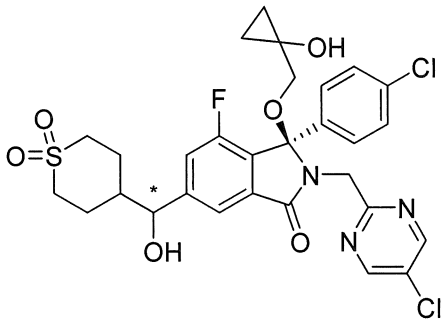
(bước 3-4) và **Ví dụ 203** theo kiểu lần lượt.

Hợp chất theo Ví dụ **398:** *chất đồng phân rửa giải nhanh hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,74 (2H, s), 7,74 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,38 (2H, d), 7,32 (2H, d), 5,48 (2H, d), 4,60 (2H, s), 3,40 (1H, d), 3,08 - 3,05 (3H, m), 3,00 - 2,92 (2H, m), 2,07 (2H, m), 1,73 - 1,70 (3H, m), 1,50 (3H, s), 0,54 (2H, s), 0,40 - 0,35 (1H, m), 0,28 (1H, d); MS: $[M + Na]^+ = 672,3$.

Hợp chất theo Ví dụ **397:** *chất đồng phân rửa giải chậm hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,72 (2H, s), 7,73 (1H, s), 7,47 (1H, d), 7,37 (2H, d), 7,31 (2H, d), 5,50 - 5,44 (2H, m), 4,58 (2H, s), 3,38 (1H, d), 3,08 - 2,90 (5H, m), 2,08 - 2,06 (2H, m), 1,79 - 1,68 (3H, m), 1,49 (3H, s), 0,53 (2H), 0,38 - 0,25 (2H, m); MS: $[M - H]^- = 648,3$.

Ví dụ 399 và 400: 4-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-1-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl](hydroxy) metyl}-1λ6-thian-1,1-dion

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Hợp chất nêu ở đề mục này được phân lập theo các thành phần từ bước cuối trong quá trình tổng hợp hợp chất theo Ví dụ **397**.

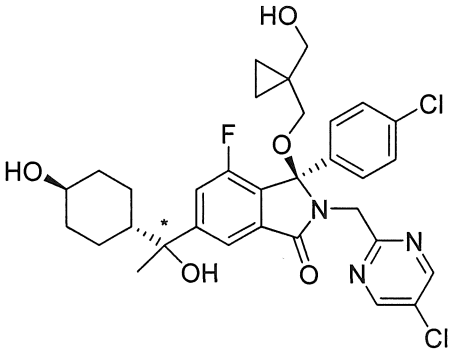
Hợp chất theo Ví dụ **399**: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,53 (2H, s), 7,68 (1H, s), 7,34 (2H, d), 7,25 - 7,17 (3H, m), 4,66 (1H, dd), 4,63 (2H, s), 3,64 (1H, d), 3,16 - 2,92 (6H, m), 2,33 - 2,28 (1H, m), 2,23 (1H, dd), 2,08 - 1,95 (2H, m), 1,90 - 1,85 (2H, m), 0,82 (2H, dd), 0,56 - 0,51 (1H, m), 0,43 - 0,37 (1H, m). MS $(M+Na^+)^+ = 658$

Hợp chất theo Ví dụ **400:** ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,53 (2H, s), 7,67 (1H, d), 7,37 (2H, d), 7,26 - 7,20 (3H, m), 4,67 (1H, dd), 4,64 (2H, s), 3,63 (1H, d), 3,13 - 3,03 (3H, m), 2,93 (3H, s), 2,33 - 2,27 (1H, m), 2,21 (1H, d), 2,08 - 1,96 (2H, m), 1,91 - 1,85 (2H, m), 0,82 (2H, dd), 0,55 - 0,50 (1H, m), 0,42 - 0,37 (1H, m). MS

$(M+Na^+)^+ = 658$

Ví dụ 401 và 402: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-{1-hydroxy-1-[*trans*-4-hydroxyxyclohexyl]etyl}-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl] metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



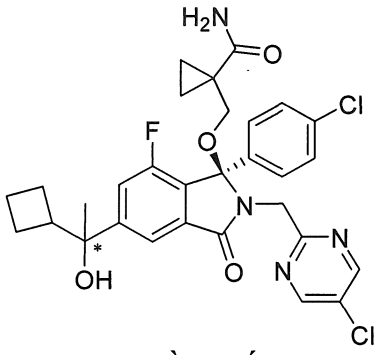
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ **203**, nhưng bắt đầu từ hợp chất theo Ví dụ điều chế **28** (1R,4R)-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)xyclohexancarbaldehyt) thay cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxaldehyt. Nhóm bảo vệ TBDPS được loại bỏ ở giai đoạn cuối bằng cách sử dụng TBAF trong THF.

Hợp chất theo Ví dụ **401:** ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,54 (2H, s), 7,67 (1H, d), 7,38 - 7,34 (3H, m), 7,23 (2H, d), 4,67 - 4,56 (2H, m), 3,61 - 3,45 (4H, m), 2,99 (1H, d), 2,14 - 1,92 (3H, m), 1,86 - 1,78 (1H, m), 1,72 (1H, s), 1,63 - 1,58 (4H, m), 1,49 - 1,38 (2H, m), 1,28 - 1,10 (4H, m), 0,52 - 0,42 (3H, m), 0,34 - 0,29 (1H, m). MS [M-1-xyclopropan-1,1-diyldimethanol]$^+$ = 528

Hợp chất theo Ví dụ **Ví dụ 402**: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,54 (2H, s), 7,71 (1H, s), 7,34 (3H, t), 7,22 (2H, d), 4,66 - 4,56 (2H, m), 3,62 - 3,46 (4H, m), 3,02 (1H, d), 2,14 - 1,92 (3H, m), 1,87 - 1,81 (1H, m), 1,69 (1H, s), 1,63 - 1,56 (4H, m), 1,49 - 1,43 (1H, m), 1,40 (1H, d), 1,28 - 1,11 (4H, m), 0,53 - 0,42 (3H, m), 0,33 - 0,30 (1H, m). MS = 628 $(M-H^+)^-$ = 628

Ví dụ 403 và 404: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-5-(1-xyclobutyl-1-hydroxyetyl)-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropan-1-carboxamit

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bắt đầu từ hợp chất theo Ví dụ điều chế **29**, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 203**, nhưng sử dụng hợp chất 1-(hydroxymetyl)xyclopropancarboxamit thay cho 1-(hydroxymetyl)xyclopropanol.

Hợp chất theo Ví dụ **403**: *chất đồng phân rửa giải chậm hơn ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,54 (2H, s), 7,75 (1H, s), 7,41 (1H, dd), 7,32 (2H, d), 7,26 (2H, d), 6,74 (1H, s), 5,44 - 5,43 (1H, m), 4,59 - 4,49 (2H, m), 3,57 (1H, d), 3,42 (1H, d), 2,79 - 2,69 (1H, m), 2,10 - 1,70 (7H, m), 1,47 (3H, s), 1,38 - 1,31 (1H, m), 1,25 - 1,16 (1H, m), 0,60 - 0,44 (2H, m)

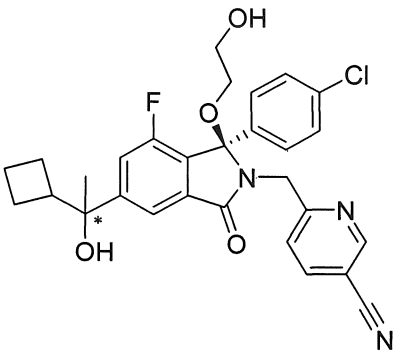
MS: $[M - H]^-$ = 597

Hợp chất theo Ví dụ **404**: *chất đồng phân rửa giải nhanh hơn ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,54 (2H, s), 7,74 (1H, s), 7,42 (1H, d), 7,33 (2H, d), 7,26 (2H, d), 6,74 - 6,74 (1H, m), 5,46 - 5,45 (1H, m), 4,59 - 4,48 (2H, m), 3,58 (1H, d), 3,41 (1H, d), 2,78 - 2,68 (1H, m), 2,09 - 1,55 (7H, m), 1,48 (3H, s), 1,38 - 1,31 (1H, m), 1,25 - 1,18 (1H, m), 0,61 - 0,45 (2H, m)

MS: $[M - H]^-$ = 597

Ví dụ 405 và 406: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-5-(1-xyclobutyl-1-hydroxyetyl)-7-flo-1-(2-hydroxyetoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Từ axit 2-(4-clobenzoyl)-5-(xyclobutancacbonyl)-3-flobenzoic, 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 200,** bằng cách sử dụng 6-(aminometyl)nicotinonitril dihydroclorua và etylen glycol làm amin và rượu thích hợp tương ứng. Nhóm metyl được thêm vào bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong **Ví dụ 202, Bước 2.**

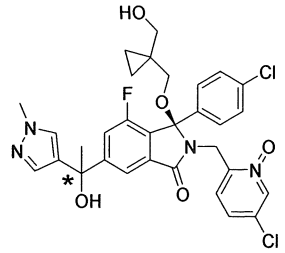
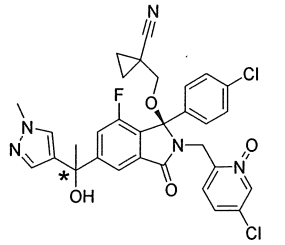
Hợp chất theo Ví dụ **405**: *chất đồng phân rửa giải chậm hơn ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,68 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,37 (1H, dd), 7,29 (2H, d), 7,23 (2H, d), 4,59 (1H, d), 4,49 (1H, d), 3,82 - 3,74 (1H, m), 3,68 - 3,61 (1H, m), 3,38 - 3,32 (1H, m), 3,23 - 3,17 (1H, m), 2,77 - 2,67 (1H, m), 2,56 (1H, dd), 1,82 - 1,56 (10H, m)

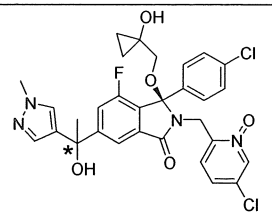
MS: $[M + H]^+ = 536$

Hợp chất theo Ví dụ **406**: *chất đồng phân rửa giải nhanh hơn ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,68 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,37 (1H, dd), 7,28 (2H, d), 7,22 (2H, d), 4,59 (1H, d), 4,49 (1H, d), 3,82 - 3,74 (1H, m), 3,68 - 3,61 (1H, m), 3,38 - 3,32 (1H, m), 3,23 - 3,18 (1H, m), 2,77 - 2,67 (1H, m), 2,56 (1H, dd), 1,81 - 1,56 (10H, m)

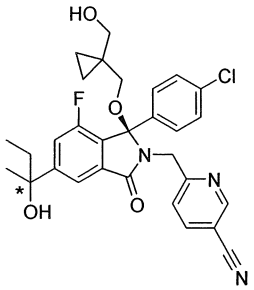
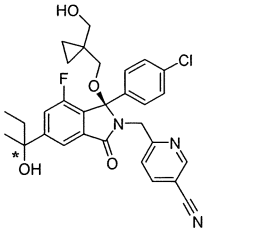
MS: $[M + H]^+ = 536$

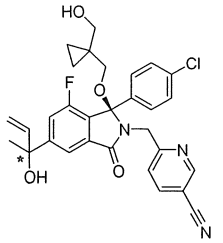
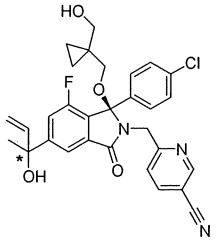
Các ví dụ sau đây được điều chế bằng cách oxy hóa các chất tương tự pyridin tương ứng (được mô tả ở đây) bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 10**. Trong Bảng, dấu hoa thị (*) thể hiện hợp chất được tách dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện.

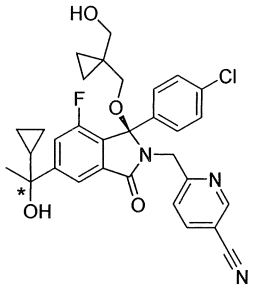
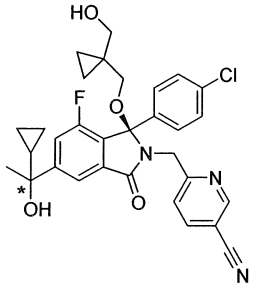
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
407		(3R)-2-[(5-clo-1-oxo-1λ^5-pyridin-2-yl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế từ hợp chất theo Ví dụ 347	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,39 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,54-7,47 (1H, m), 7,36 (1H, d), 7,30 (4H, s), 7,22 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 5,88 (1H, s), 4,57 (1H, d), 4,50-4,40 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,36 (2H, d), 3,14 (1H, d), 2,93 (1H, d), 1,80 (3H, s), 0,34 (4H, dd).	LCMS: $[M-H]^-$ = 625;
408		1-({[(1R)-2-[(5-clo-1-oxo-1λ^5-pyridin-2-yl)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-cacbonitril	Được điều chế từ hợp chất theo Ví dụ 202	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,40 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,54 (1H, dd), 7,39-7,28 (5H, m), 7,24 (1H, dd), 7,18 (1H, d), 5,89 (1H, s), 4,58 (1H, d), 4,45 (1H, d), 3,79 (3H, s), 3,34 (1H, d), 3,05 (1H, d), 1,79 (3H, s), 1,32-1,20 (2H, m), 0,99-0,84 (2H, m).	LCMS: $[M-H]^-$ = 621

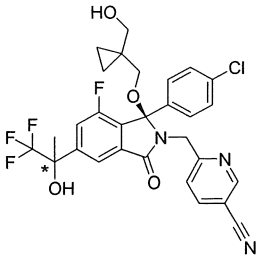
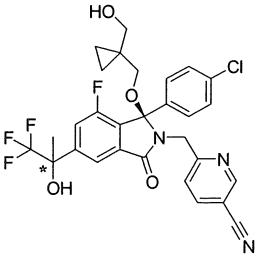
409		(3*R*)-2-[(5-clo-1-oxo-1λ^5-pyridin-2-yl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế từ hợp chất theo Ví dụ 200	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,40 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,51 (1H, dd), 7,42-7,33 (3H, m), 7,30 (2H, d), 7,21 (1H, dd), 7,11 (1H, d), 5,89 (1H, s), 5,54 (1H, s), 4,58 (1H, d), 4,50 (1H, d), 3,79 (3H, s), 3,23 (1H, d), 2,94 (1H, d), 1,80 (3H, s), 0,58 (2H, d), 0,50-0,34 (2H, m).	LCMS: $[M-H]^-$ = 612

Các ví dụ sau được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 36**, bằng cách cho chất phản ứng Grignard, hoặc ái nhân thích hợp phản ứng với hợp chất trung gian là keton không đối xứng. Tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng thu được sản phẩm dưới dạng chất đồng phân đối ảnh đơn (ở vị trí được thể hiện*).

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
410		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(2-hydroxybutan-2-yl)-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Sử dụng EtMgBr	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,77 (1H, d), 8,09 (1H, dd), 7,76 (1H, s), 7,47 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,33-7,16 (4H, m), 5,17 (1H, s), 4,58 (1H, d), 4,52 (1H, d), 4,41 (1H, t), 3,34 (2H, dd), 3,14 (1H, d), 2,90 (1H, d), 1,84-1,67 (2H, m), 1,46 (3H, s), 0,70 (3H, t), 0,41-0,31 (2H, m), 0,25-0,09 (2H, m).	LCMS: [M-H]$^-$ = 549
411		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(2-hydroxybutan-2-yl)-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Sử dụng EtMgBr	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,77 (1H, d), 8,09 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,32-7,19 (4H, m), 5,17 (1H, s), 4,60 (1H, d), 4,50 (1H, d), 4,42 (1H, d), 3,35 (2H, d), 3,15 (1H, d), 2,89 (1H, d), 1,83-1,66 (2H, m), 1,48 (3H, s), 0,70 (3H, t), 0,36 (2H, d), 0,26-0,10 (2H, m).	LCMS: [M-H]$^-$ = 549

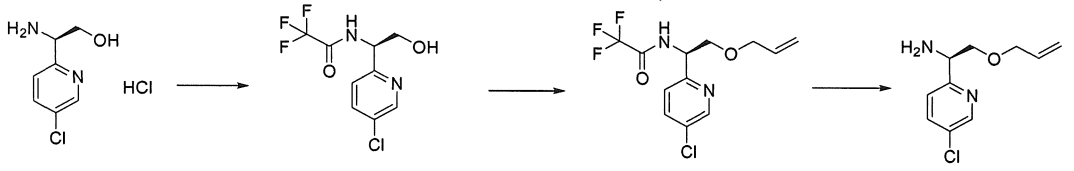
412		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(2-hydroxybut-3-en-2-yl)-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Sử dụng vinyl magie bromua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,77 (1H, d), 8,09 (1H, dd), 7,77 (1H, d), 7,51-7,45 (1H, m), 7,35 (1H, d), 7,33-7,20 (4H, m), 6,16 (1H, dd), 5,69 (1H, s), 5,29 (1H, dd), 5,08 (1H, dd), 4,63-4,47 (2H, m), 4,42 (1H, s), 3,34 (2H, d), 3,14 (1H, d), 2,91 (1H, d), 1,57 (3H, s), 0,36 (2H, s), 0,25-0,11 (2H, m).	LCMS: $[M-H]^-$ = 547
413		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(2-hydroxybut-3-en-2-yl)-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Sử dụng vinyl magie bromua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,76 (1H, d), 8,09 (1H, dd), 7,76 (1H, s), 7,49 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,32-7,16 (4H, m), 6,15 (1H, dd), 5,69 (1H, s), 5,29 (1H, dd), 5,08 (1H, dd), 4,59 (1H, d), 4,51 (1H, d), 4,41 (1H, s), 3,38-3,33 (2H, m), 3,14 (1H, d), 2,91 (1H, d), 1,58 (3H, s), 0,36 (2H, s), 0,27-0,10 (2H, m).	LCMS: $[M-H]^-$ = 547

414		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-5-(1-xyclopropyl-1-hydroxyetyl)-7-flo-1-{[1-(hydroxymetyl) xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Sử dụng xyclopropyl magie bromua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,77 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 7,83 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,34-7,23 (4H, m), 5,05 (1H, s), 4,59-4,48 (2H, m), 4,42 (1H, t), 3,34 (2H, dd), 3,14 (1H, d), 2,94 (1H, d), 1,46 (3H, s), 1,27-1,23 (1H, m), 0,59-0,50 (1H, m), 0,42-0,31 (4H, m), 0,27-0,10 (3H, m).	$[M-H]^-$ = 561
415		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-5-(1-xyclopropyl-1-hydroxyetyl)-7-flo-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Sử dụng xyclopropyl magie bromua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,77 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 7,83 (1H, d), 7,57-7,50 (1H, m), 7,37 (1H, d), 7,34-7,22 (4H, m), 5,05 (1H, s), 4,59 (1H, d), 4,52 (1H, d), 4,43 (1H, t), 3,37-3,32 (2H, m), 3,14 (1H, d), 2,93 (1H, d), 1,46 (3H, s), 1,28-1,23 (1H, m), 0,58-0,49 (1H, m), 0,45-0,33 (4H, m), 0,33-0,05 (3H, m).	$[M-H]^-$ = 561

416		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl} pyridin-3-cacbonitril	Sử dụng 0,1 đương lượng CsF và 1,5 đương lượng $TMSCF_3$ trong DME	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,77 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 7,94-7,86 (1H, m), 7,67 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,33-7,29 (2H, m), 7,29-7,23 (2H, m), 7,02 (1H, s), 4,62 (1H, d), 4,52 (1H, d), 4,43 (1H, t), 3,42-3,32 (2H, m), 3,16 (1H, d), 2,92 (1H, d), 1,78 (3H, s), 0,37 (2H, s), 0,25-0,16 (2H, m).	LCMS: $[M-H]^-$ = 588
417		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Sử dụng 0,1 đương lượng CsF và 1,5 đương lượng $TMSCF_3$ trong DME	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,80-8,75 (1H, m), 8,10 (1H, dd), 7,90 (1H, s), 7,67 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,31 (2H, d), 7,29-7,24 (2H, m), 7,03 (1H, s), 4,63-4,56 (1H, m), 4,56-4,49 (1H, m), 4,42 (1H, t), 3,37 (1H, dd), 3,32 (1H, d), 3,16 (1H, d), 2,93 (1H, d), 1,78 (3H, s), 0,41-0,31 (2H, m), 0,24-0,10 (2H, m).	LCMS: $[M-H]^-$ = 588

Ví dụ 418: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Bước 1: Điều chế hydroxymetylpyridin: (1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)-2-(prop-2-en-1-yloxy)etan-1-amin



(i) N-[(1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]-2,2,2-trifloaxetamit

Cho thêm từ từ TFAA (2,1ml, 14,8mmol) vào dung dịch chứa (2R)-2-amino-2-(5-clopyridin-2-yl)etan-1-ol (3,1g, 14,8mmol) và TEA (6,4ml, 44,8mmol) trong DCM (100ml) trong môi trường trơ ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM và 2N HCl. Pha hữu cơ được chiết bằng DCM (2x). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (4,1g, hiệu suất theo định lượng) dưới dạng dầu màu nâu, dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm bất kỳ. LCMS: $[M+H]^+ = 269$.

(ii) N-[(1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)-2-(prop-2-en-1-yloxy)etyl]-2,2,2-trifloaxetamit

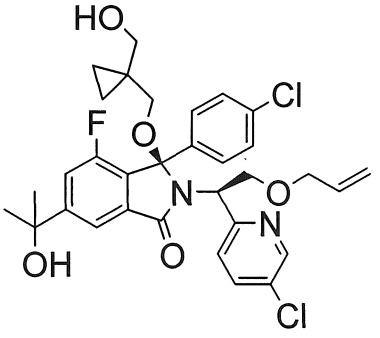
Cho thêm từng phần NaH (phân tán 60% trong dầu khoáng, 774mg, 19,4mmol) vào dung dịch chứa N-[(1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]-2,2,2-trifloaxetamit (2,6g, 9,7mmol) trong DMF (30ml) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường trơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 5 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, alyl iodua (885µl, 9,7mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và chiết bằng EtOAc (2x). Các pha hữu cơ được thu hồi, rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (gradien 0-30% EtOAc trong xăng) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu vàng (1,7g, hiệu suất 56%). LCMS: $[M+H]^+ = 309$.

(iii) (1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)-2-(prop-2-en-1-yloxy)etan-1-amin

Cho thêm NaOH 2N (8ml) vào dung dịch chứa N-[(1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)-2-(prop-2-en-1-yloxy)etyl]-2,2,2-trifloaxetamit (2,4g, 7,8mmol) trong NaOH (20ml)

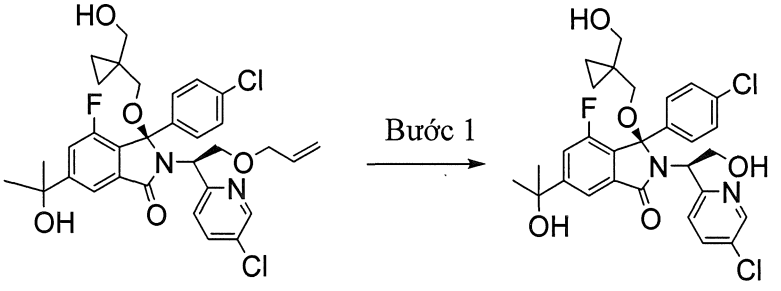
và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được phân bố giữa nước và EtOAc. Pha hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu vàng (1,6g, hiệu suất theo định lượng). LCMS: $[M+H]^+ = 213$.

Bước 2: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)-2-(prop-2-en-1-yloxy)etyl]-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Từ axit 5-bromo-2-(4-clo-benzoyl)-3-flo-benzoic và hợp chất hydroxymetylpyridin, 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 3**; nhưng sử dụng HATU thay cho $SOCl_2$ (trong Bước 1), và (1-hydroxymetyl-xyclopropyl)-methanol thay cho 1-hydroxymetyl-xyclopropanol (trong Bước 2).

Bước 3: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

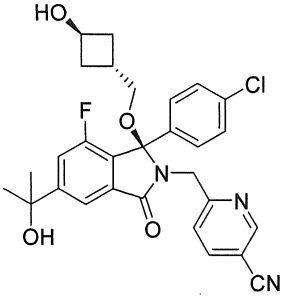


Cho thêm $Pd(PPh_3)_4$ (37mg, 0,03mmol) và K_2CO_3 (171mg, 1,23mmol) vào dung dịch chứa (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)-2-(prop-2-en-1-yloxy)etyl]-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (380mg, 0,62mmol) trong MeOH (10ml). Hỗn hợp

này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1,5 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được phân bố giữa nước và EtOAc. Pha hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (gradien 0-100% EtOAc trong xăng) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (144mg, hiệu suất 40%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,17 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,67-7,62 (1H, m), 7,49 (1H, dd), 7,30 (1H, d), 7,10-6,97 (4H, m), 5,35 (1H, s), 5,22-5,14 (1H, m), 4,59 (1H, s), 4,55-4,42 (2H, m), 4,00-3,91 (1H, m), 3,63 (1H, d), 3,57-3,42 (2H, m), 2,92 (1H, d), 1,49 (6H, s), 0,59-0,43 (3H, m), 0,37-0,28 (1H, m). MS: $[M+H]^+ = 576$.

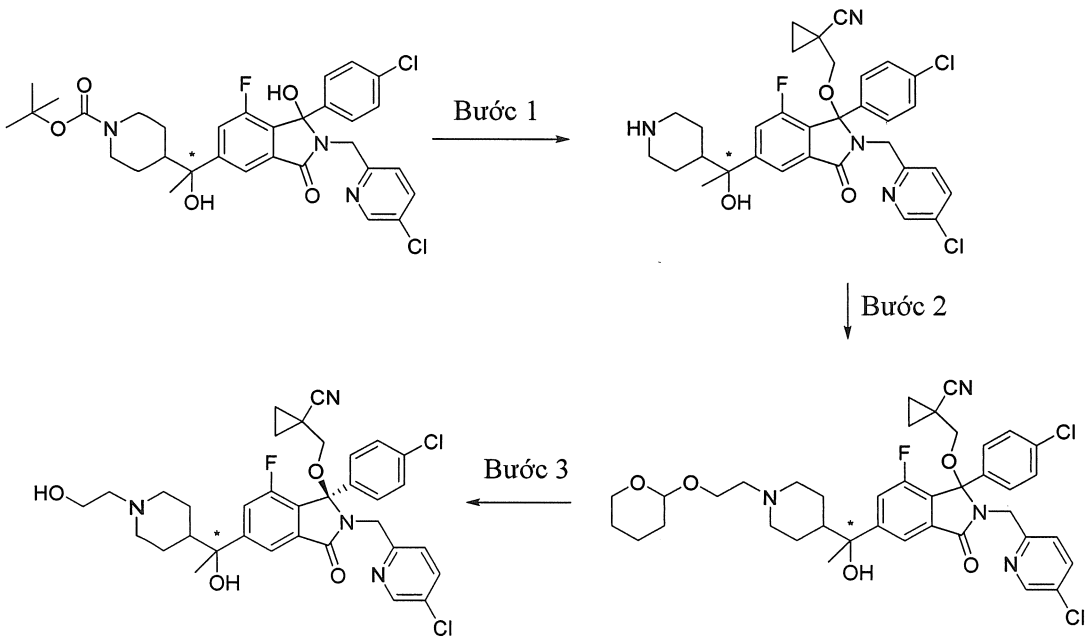
Ví dụ 419: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-1-{[(*trans*-3-hydroxyxyclobutyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 81 Bước 1**, bằng cách sử dụng 3-(hydroxymetyl)xyclobutan-1-(*tert*-butyldimetylsilyl)-ete (hóa học lập thể *trans* qua vòng xyclobutan). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,65 (1H, d), 7,83 (1H, s), 7,77 (1H, dd), 7,43 (1H, d), 7,33 (1H, d), 7,24 (2H, d), 7,18 (2H, d), 4,59 (2H, d), 4,34 (1H, dd), 3,17 (1H, dd), 3,01 - 2,95 (1H, m), 2,31 - 2,26 (1H, m), 2,16 - 2,02 (4H, m), 1,88 (1H, s), 1,71 (1H, d), 1,65 - 1,63 (6H, m). MS: $[M\text{-}OCH_2cBuO]^+$=434

Ví dụ 420: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-{1-hydroxy-1-[1-(2-hydroxyetyl)piperidin-4-yl]etyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril

(hợp chất theo Ví dụ này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)



Bước 1: 1-(((1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-5-(1-hydroxy-1-(piperidin-4-yl)etyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropan-1-cacbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ tert-butyl 4-[1-[1-(4-clophenyl)-2-[(5-clo-2-pyridyl)metyl]-7-flo-1-hydroxy-3-oxo-isoindolin-5-yl]-1-hydroxy-etyl]piperidin-1-carboxylat (hợp chất theo **Ví dụ 286, bước 1**) và 1-(hydroxymetyl)xyclopropan-1-cacbonitril theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **286, bước 2**. MS: $[M + H]^+ = 609$.

Bước 2: 1-(((1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-5-(1-hydroxy-1-(1-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etyl)piperidin-4-yl)etyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropan-1-cacbonitril

Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp của 1-(((1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-5-(1-hydroxy-1-(piperidin-4-yl)etyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl) xyclopropan-1-cacbonitril (440mg, 0,723mmol), 2-(2-bromoetoxy)tetrahydro-2H-pyran (0,12ml, 0,796mmol) và K_2CO_3 (110mg, 0,796mmol) trong THF khan (10ml) trong 20 giờ. 2-(2-bromoetoxy)tetrahydro-2H-pyran (0,12ml, 0,796mmol) và K_2CO_3 (110mg, 0,796mmol) được cho thêm tiếp vào và gia nhiệt liên tục trong 6 giờ, sau đó hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc (50ml) và rửa bằng nước (20ml), nước muối (10ml), làm khô (bằng $MgSO_4$) và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, Biotage Isolera, cột KP-sil 25g MeOH 0-20% trong EtOAc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (310mg, 58%). MS: $[M + H]^+ =$

737.

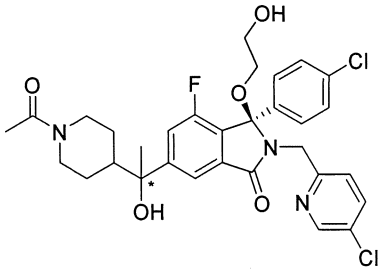
Bước 3: 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-{1-hydroxy-1-[1-(2-hydroxyetyl)piperidin-4-yl]etyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril

Cho thêm HCl 2N (3ml) vào dung dịch khuấy, ở nhiệt độ trong phòng, chứa 1-(((1-(4-clophenyl)-2-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-flo-5-(1-hydroxy-1-(1-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etyl)piperidin-4-yl)etyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)metyl)xyclopropan-1-cacbonitril (300mg, 0,407mmol) trong EtOH (3ml). Sau 1 giờ, hỗn hợp này được cô, bazơ hóa bằng NaOH 2M và chiết vào DCM (2 x 20ml). Các chất hữu cơ thu gom được làm khô (bằng $MgSO_4$) và làm bay hơi để thu được raxemat (235mg). Tiến hành HPLC điều chế không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân rửa giải nhanh)

Hợp chất theo Ví dụ **420:** ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): 8,32 (1H, d), 7,82 (1H, s), 7,67 (1H, dd), 7,50 - 7,47 (1H, m), 7,35 (2H, d), 7,28 (3H, d), 4,60 - 4,58 (2H, m), 3,66 (2H, dd), 3,39 (1H, d), 3,08 - 2,97 (3H, m), 2,50 (2H, dd), 2,09 - 1,91 (2H, m), 1,81 (1H, d), 1,73 - 1,63 (1H, m), 1,58 (3H, s), 1,46 - 1,40 (3H, m), 1,28 - 1,26 (2H, m), 0,96 - 0,82 (2H, m), không quan sát thấy các proton OH; MS: [M + H]+ = 653,5.

Ví dụ 421: (3R)-6-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(Hợp chất theo Ví dụ này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)



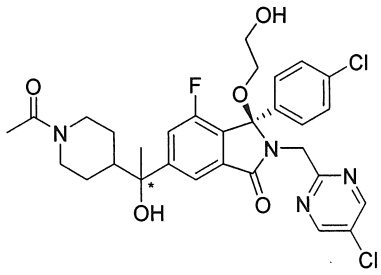
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong Ví dụ **293,** nhưng sử dụng etylen glycol thay cho MeOH.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,38 (1H, dd), 7,67 - 7,67 (1H, m), 7,57 (1H, dd), 7,38 - 7,30 (4H, m), 7,27-7,25 (2H, m), 4,74 - 4,63 (1H, m), 4,54 (1H, dd), 4,37 (1H, dd), 3,87 - 3,76 (2H, m), 3,71 - 3,63 (1H, m), 3,42 - 3,35 (1H, m), 3,24 - 3,17 (2H, m),

3,01 - 2,87 (1H, m), 2,47 - 2,36 (1H, m), 2,04 (3H, d), 1,85 - 1,77 (3H, m), 1,59 (3H, d), 1,47 - 1,16 (3H, m). MS: $[M + H]^+ = 616$.

Ví dụ 422: (3R)-6-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(Hợp chất theo Ví dụ này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)

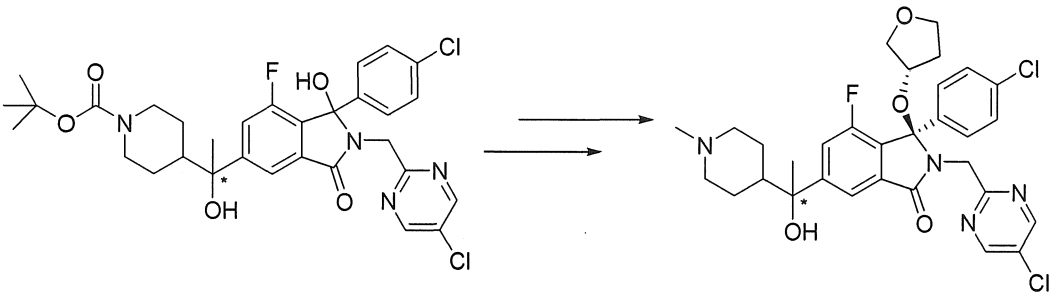


Từ axit (-)-5-[1-(1-*tert*-butoxycacbonyl-4-piperidyl)-1-hydroxy-etyl]-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-benzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế **24**), hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 293**, nhưng sử dụng 1-(5-clopyrimidin-2-yl)metanamin hydroclorua và etylen glycol làm amin và rượu thích hợp.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,54 (2H, s), 7,71 (1H, d, J=1,3 Hz), 7,39 - 7,31 (3H, m), 7,24 (2H, d, J=8,6 Hz), 4,71 - 4,61 (3H, m), 3,80 - 3,73 (2H, m), 3,68 - 3,58 (2H, m), 3,27 - 3,21 (1H, m), 3,02 - 2,88 (1H, m), 2,49 - 2,36 (1H, m), 2,31 - 2,26 (1H, m), 2,05 (3H, d, J=5,3 Hz), 1,88 - 1,77 (3H, m), 1,59 (3H, s), 1,46 - 1,31 (1H, m), 1,31 - 1,17 (2H, m). MS: $[M- OCH_2CH_2OH]^- = 555$.

Ví dụ 423: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(Hợp chất theo Ví dụ này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)

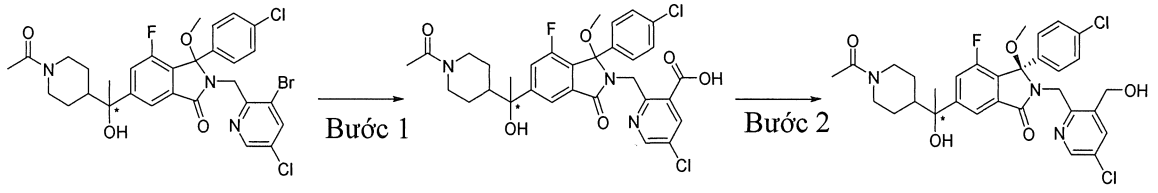


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng trong Ví dụ **286**, nhưng sử dụng 1-(5-clopyrimidin-2-yl)metanramin hydroclorua (làm amin thích hợp trong Bước 1) và (S)-(+)-3-hydroxy-tetrahydrofuran thay cho methanol (trong Bước 2). Sự N-metyl hóa đạt được bằng cách sử dụng $NaCNBH_3$/formaldehyt (đối với quy trình, xem Ví dụ điều chế **25**, **Bước 2**) thay cho 2-cloropyrimidin trong bước cuối.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,52 (2H, s), 7,72 (1H, s), 7,37 - 7,32 (3H, m), 7,18 (2H, d), 4,72 (1H, d), 4,58 (1H, d), 4,24 - 4,19 (1H, m), 3,89 (1H, dd), 3,75 - 3,66 (2H, m), 3,35 (1H, dd), 2,93 (1H, s), 2,85 (1H, s), 2,25 (3H, s), 1,88 - 1,79 (3H, m), 1,73 - 1,68 (3H, m),1,60 (3H, s), 1,45 – 1,35 (4H, m); MS: [M + H]+ = 615.

Ví dụ 424: (3R)-6-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-2-{[5-clo-3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(Hợp chất theo Ví dụ này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)



Chất ban đầu dùng cho Bước 1 được điều chế từ axit (-)-5-[1-(1-*tert*-butoxycacbonyl-4-piperidyl)-1-hydroxy-etyl]-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-benzoic (Ví dụ điều chế **24**) bằng cách sử dụng điều kiện tương tự với điều kiện được mô tả trong **Ví dụ 293** nhưng sử dụng (3-bromo-5-clopyridin-2-yl)metanamin làm amin thích hợp. MS: [M + HCOOH] = 710.

Bước 1: axit 2-[[5-[1-(1-axetyl-4-piperidyl)-1-hydroxy-etyl]-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-metoxy-3-oxo-isoindolin-2-yl]metyl]-5-clo-pyridin-3-carboxylic

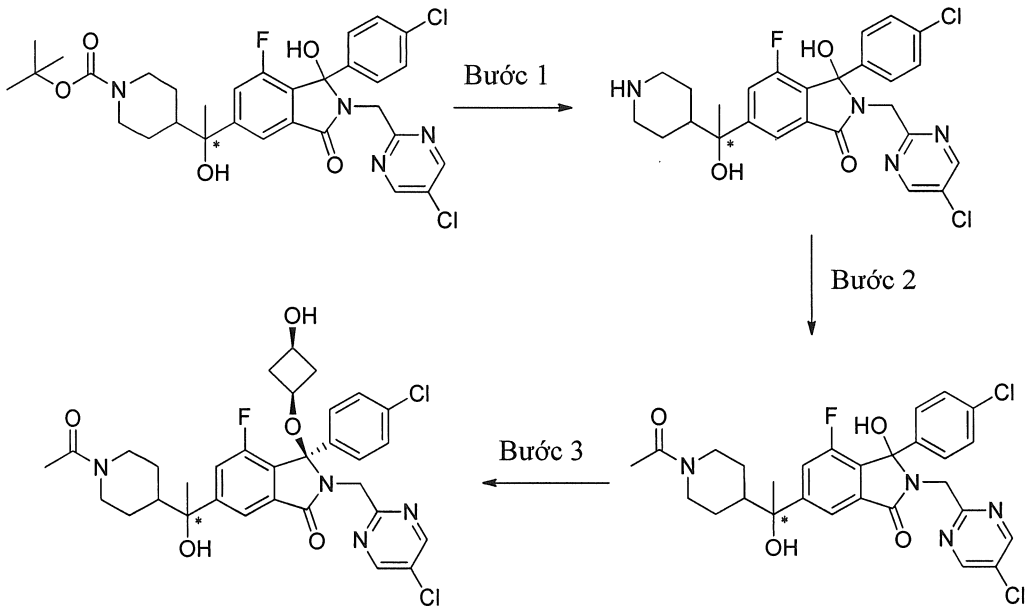
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự với điều kiện được mô tả trong **Ví dụ 161, bước 1.** MS: $[M - H]^- = 628$.

Bước 2: (3R)-6-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-2-{[5-clo-3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]metyl}-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Cho thêm trietylamin (186 µL, 1,33mmol) vào dung dịch chứa 2-[[5-[1-(1-axetyl-4-piperidyl)-1-hydroxy-etyl]-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-metoxy-3-oxo-isoindolin-2-yl]metyl]-5-clo-pyridin-3-axit carboxylic (240mg, 0,38mmol) trong THF khô (10ml) trong môi trường nitơ, sau đó cho thêm *iso*butylclorofomat (87µl, 0,67mmol). Sau khi khuấy ở RT trong 45 phút, nước (100µl) và natri bo hydrua (50mg, 1,33mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy ở RT trong 1 giờ, dung dịch được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối, sau đó làm khô (bằng $MgSO_4$) và các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic oxit, rửa giải bằng gradien 0 - 4% methanol trong diclometan, sau đó bằng HPLC điều chế không đối xứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân rửa giải nhanh; 91mg). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,33 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,33 (3H, m), 7,25 - 7,23 (2H, m), 4,75 - 4,58 (4H, m), 4,45 (1H, dd), 3,87 - 3,75 (1H, m), 3,38 (1H, q), 3,05 (3H, s), 3,00 - 2,87 (1H, m), 2,47 - 2,34 (1H, m), 2,04 (3H, d), 1,83-1,72 (3H, m), 1,58 (3H, s), 1,34 - 1,15 (3H, m). MS: $[M + H]^+ = 616$

Ví dụ 425: (3R)-6-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-3-[*cis*-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(Hợp chất theo Ví dụ này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)



Bước 1 và 2: được thực hiện theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong **Ví dụ 300**, nhưng sử dụng 1-(5-clopyrimidin-2-yl)metanamin hydroclorua thay cho (5-clopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua và axetyl clorua thay cho T3P/axit axetic. MS: $[M + HCOOH]^-$ = 617.

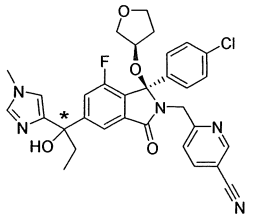
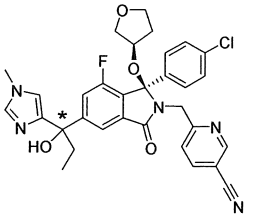
Bước 3: (3R)-6-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-3-[*cis*-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

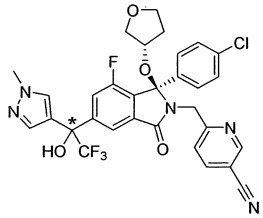
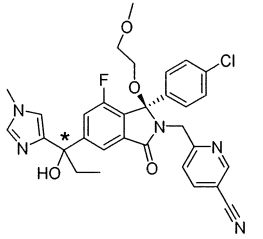
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 6-[1-(1-axetyl-4-piperidyl)-1-hydroxy-etyl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-3-hydroxy-isoindolin-1-on và *cis*-3-((1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl)oxy)cyclobutanol theo cách tương tự như cách trong **Ví dụ 1, bước 2,** sau đó khử bảo vệ TBAF như trong **Ví dụ 22, bước 4**. Tiến hành HPLC điều chế không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân rửa giải chậm; 35mg). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,52 (2H, s), 7,73 (1H, dd), 7,36 (2H, dd), 7,30 (1H, d), 7,22 (2H, d), 4,69 - 4,55 (3H, m), 3,88 - 3,77 (1H, m), 3,73 - 3,63 (1H, m), 3,63 - 3,56 (1H, m), 3,03 - 2,89 (1H, m), 2,49 - 2,25 (2H, m), 2,07 - 1,72 (10H, m), 1,61 (3H, s), 1,49 - 1,11 (3H, m). MS: $[M + HCOOH]^-$ = 687

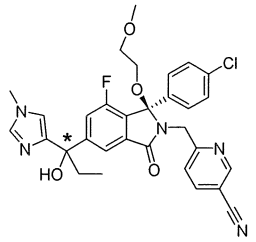
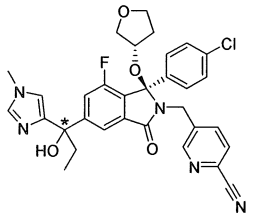
Từ hợp chất trung gian là keton thích hợp (ví dụ, các hợp chất keton được thể hiện trong Bảng 1), các Ví dụ sau đây được điều chế bằng phản ứng với ái nhân thích hợp (ví dụ, chất phản ứng alkyl hữu cơ-kim loại), bằng cách sử dụng các phương pháp

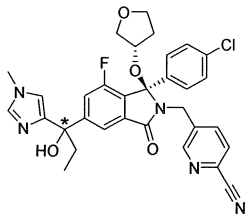
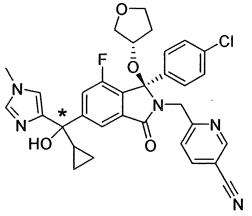
tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 200 Bước 5**, **202 Bước 2**, **203**, **336** hoặc **337**.

Tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế đối xứng và/hoặc không đối xứng thu được các hợp chất cuối dưới dạng chất đồng phân đơn (trừ khi được chỉ rõ theo cách khác). Trong Bảng dưới đây, dấu hoa thị (*) thể hiện hợp chất được tách dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện.

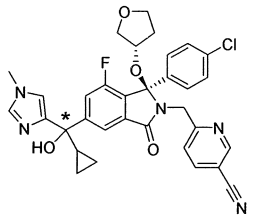
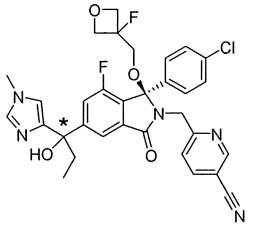
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
426		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[(3R)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **337**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,64 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 7,69 (1H, s), 7,61 - 7,57 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,29 - 7,26 (1H, m), 7,21 (2H, d), 7,15 (2H, d), 6,87 (1H, s), 4,58 - 4,49 (2H, m), 4,07 - 4,01 (1H, m), 3,96 - 3,89 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,69 - 3,57 (2H, m), 3,45 - 3,42 (2H, m), 2,26 - 2,09 (2H, m), 1,95 - 1,86 (1H, m), 1,57 - 1,50 (1H, m), 0,73 - 0,55 (3H, m).	602,2
427		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[(3R)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **337**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,64 (1H, d), 7,78 - 7,75 (2H, m), 7,58 - 7,51 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,30 (1H, d), 7,22 (2H, d), 7,16 (2H, d), 6,86 (1H, d), 4,53 (2H, s), 4,06 - 4,00 (1H, m), 3,96 - 3,89 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,69 - 3,62 (1H, m), 3,57	602,2

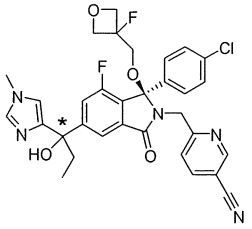
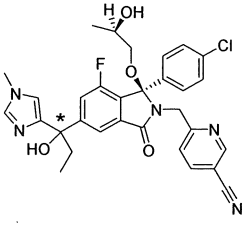
				(1H, s), 3,41 (2H, d), 2,24 - 2,08 (2H, m), 1,95 - 1,86 (1H, m), 1,62 - 1,51 (1H, m), 0,86 (3H, dd).	
428		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-5-[2,2,2-triflo-1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **337** bước 2, nhưng sử dụng $TMSCF_3/CsF$ thay cho MeMgCl	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,64 (1H, d), 7,88 (1H, s), 7,77 (1H, dd), 7,55 (1H, d), 7,47 (2H, d), 7,34 (1H, d), 7,25-7,14 (4H, m), 4,65 (1H, d), 4,57 (1H, d), 4,07-3,98 (1H, m), 3,95 (3H, s), 3,87 (1H, q), 3,73-3,58 (2H, m), 3,32 (1H, dd), 3,08 (1H, s), 1,78-1,65 (2H, m).	554 (M-$C_4H_7O_2$)$^+$
429		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-1-(2-metoxyetoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **203,** nhưng sử dụng $AlEt_3$	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,65 (1H, Hz), 7,76 - 7,73 (2H, m), 7,53 - 7,50 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,30 (1H, d), 7,25 (2H, d), 7,16 (2H, d), 6,85 (1H, d), 4,66 (1H, d), 4,54 (1H, d), 3,70 (3H, s), 3,58 (1H, s), 3,43 - 3,31 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,25 -	[M+H]$^+$ = 590

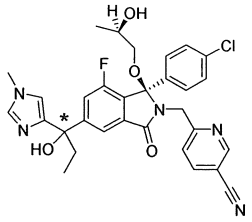
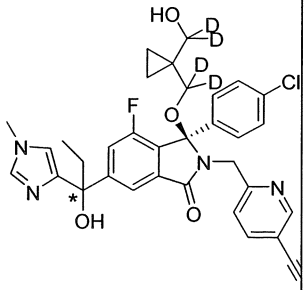
				3,15 (2H, m), 2,24 - 2,04 (2H, m), 0,86 (3H, t);	
430		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-1-(2-metoxyetoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **203,** nhưng sử dụng $AlEt_3$	^1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,64 (1H, d), 7,76 - 7,70 (2H, m), 7,54 (1H, d), 7,37 (1H, s), 7,29 - 7,25 (1H, m), 7,23 (2H, d), 7,14 (2H, d), 6,85 (1H, s), 4,68 - 4,54 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,58 (1H, s), 3,31 - 3,30 (6H, m), 2,24 - 2,04 (2H, m), 0,87 (3H, t)	$[M+H]^+$ = 590
431		5-{[(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}pyridin-2-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **203,** nhưng sử dụng $AlEt_3$	^1H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,41 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,61 (1H, dd), 7,57 - 7,52 (1H, m), 7,48 (1H, d), 7,37 (1H, s), 7,20 (1H, s), 7,17 (3H, d), 6,85 (1H, d), 4,44 (2H, d), 3,89 - 3,81 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,67 - 3,59 (2H, m), 3,53 (1H, s), 3,26 (1H, dd), 2,24 - 2,04 (2H, m), 1,68 - 1,59 (2H, m), 0,85 (3H, t)	$[M+H]^+$ = 602

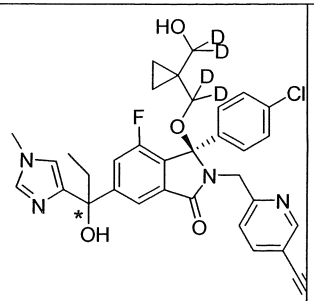
432		5-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-2-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **203,** nhưng sử dụng $AlEt_3$	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,41 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,64 (1H, dd), 7,51 - 7,44 (2H, m), 7,36 (1H, s), 7,21 - 7,16 (4H, m), 6,84 (1H, d), 4,45 (2H, s), 3,88 - 3,80 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,65 - 3,60 (2H, m), 3,55 (1H, s), 3,28 (1H, dd), 2,23 - 2,07 (2H, m), 1,60 (2H, m), 0,85 (3H, t)	$[M+H]^+$ = 602
433		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-5-[xclopropyl(hydroxy)(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl} pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **337,** nhưng sử dụng xyclopropyl-magie bromua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,80 (1H, d), 8,12 (1H, dd), 7,86 (1H, s), 7,56 (1H, dd), 7,51 (1H, s), 7,43 (1H, d), 7,28 (4H, q), 7,13 (1H, d), 5,42 (1H, s), 4,56 (2H, s), 4,09 - 4,02 (1H, m), 3,75 (1H, q), 3,64 (3H, s), 3,60 - 3,53 (1H, m), 3,45 (1H, dd), 3,17 (1H, dd), 1,77 - 1,61 (2H, m), 1,57 - 1,50 (1H, m), 0,68 - 0,59 (1H, m), 0,46 - 0,29 (3H, m);	$[M+H]^+$ = 614

46018

434		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-5-[xyclopropyl(hydroxy)(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl} pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **337,** nhưng sử dụng xyclopropyl-magie bromua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,79 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 7,86 (1H, s), 7,56 (1H, dd), 7,52 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,27 (4H, q), 7,12 (1H, d), 5,41 (1H, s), 4,57 (2H, d), 4,05 (1H, dt), 3,75 (1H, q), 3,64 (3H, s), 3,61 - 3,53 (1H, m), 3,44 (1H, dd), 3,17 (1H, dd), 1,79 - 1,53 (3H, m), 0,68 - 0,61 (1H, m), 0,47 - 0,30 (3H, m);	$[M+H]^+$ =614
435		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **203,** nhưng sử dụng $AlEt_3$	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,66 (1H, d), 7,79 - 7,75 (2H, m), 7,55 - 7,51 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,31 (1H, d), 7,24 - 7,19 (4H, m), 6,87 (1H, d), 4,81 - 4,68 (2H, m), 4,63 - 4,37 (4H, m), 3,72 (3H, s), 3,69 - 3,60 (2H, m), 3,38 (1H, dd), 2,26 - 2,02 (2H, m), 0,88 (3H, t);	$[M+H]^+$ = 620

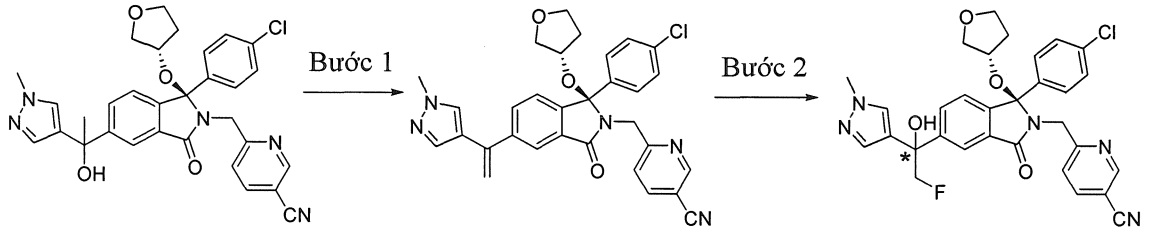
436		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **203,** nhưng sử dụng $AlEt_3$	^1H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,66 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,58 - 7,51 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,32 (1H, d), 7,25 - 7,21 (4H, m), 6,88 (1H, d), 4,78 - 4,37 (6H, m), 3,71 (3H, s), 3,63 (2H, dd), 3,38 (1H, dd), 2,25 - 2,04 (2H, m), 0,87 (3H, t);	$[M+H]^+$ = 620
437		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-1-[(2R)-2-hydroxypropoxy]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **337**	^1H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,67 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 7,69 (1H, d), 7,54 - 7,50 (1H, m), 7,44 (1H, d), 7,36 (1H, s), 7,28 (2H, m), 7,21 (2H), 6,85 (1H), 4,52 (2H, d), 4,04 - 3,96 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,55 (1H, s), 3,04 (1H, d), 2,82 (1H, d), 2,23 - 2,04 (2H, m), 1,06 (3H, d), 0,85 (3H, t)	514 (M-$C_3H_7O_2$)$^+$

438		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-1-[(2R)-2-hydroxypropoxy]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **337**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,67 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,68 (1H, d), 7,55 - 7,49 (2H, m), 7,41 (1H, d), 7,24 (2H, d), 7,20 (2H, d,), 6,85 (1H, s), 4,53 (2H, d), 4,02 - 3,96 (1H, m), 3,86 - 3,78 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,09 - 3,03 (2H, m), 2,27 - 2,04 (2H, m), 1,08 (3H, d), 0,87 (3H, t)	514 (M-$C_3H_7O_2$)$^+$
439		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **336**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,76 (1H, dd), 8,07 (1H, dd), 7,86 (1H, d), 7,57 (1H, dd), 7,53 (1H, d), 7,34 (1H, dd), 7,26 (2H, d), 7,25-7,22 (2H, m), 7,01 (1H, d), 5,55 (1H, s), 4,58 (1H, d), 4,49 (1H, d), 4,37 (1H, s), 3,61 (3H, s), 2,19-2,03 (2H, m), 0,71 (3H, t), 0,38-0,31 (2H, m), 0,21-0,11 (2H, m)	514 (M-$C_5D_4H_5O_2$)$^+$

440		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **336**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,76 (1H, dd), 8,09 (1H, dd), 7,88 (1H, d), 7,56 (1H, dd), 7,51 (1H, dd), 7,36 (1H, dd), 7,28 (2H, d), 7,25 (2H, d), 7,01 (1H, d), 5,56 (1H, s), 4,54 (1H, d), 4,51 (1H, d), 4,36 (1H, s), 3,61 (3H, s), 2,19-2,04 (2H, m), 0,71 (3H, t), 0,37-0,30 (2H, m), 0,23-0,09 (2H, m).	514 (M-$C_5D_4H_5O_2$)$^+$

Ví dụ 441 và 442: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[2-flo-1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bước 1: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)ethenyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril (chirally separated **Ví dụ 218**) (50mg, 0,09mmol) được hòa tan trong DCM (2ml), PTSA (2mg, 0,01mmol) và anhydrousmgSO_4 (50mg) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm $MgSO_4$ và được khử trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (35mg, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. MS: $[M - C_4H_7O_2]^+ = 482$.

Bước 2: 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[2-flo-1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril

Hòa tan hợp chất 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)ethenyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril (139mg, 0,24mmol) trong MeCN (5ml) trước khi cho thêm selectfluor® (85mg, 0,24mmol) và khuấy trong 3,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng natri bicacbonat bão hòa (6ml) và pha loãng bằng DCM (5ml) trước khi các lớp được tách ra và lớp nước được chiết thêm bằng 3x DCM (5ml). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô và khử trong chân không để thu được 158mg chất rắn vô định hình màu nâu, chất này được tinh chế thêm bằng phương pháp sắc ký cột sử dụng MeOH 0 – 10% trong EtOAc. Các phân

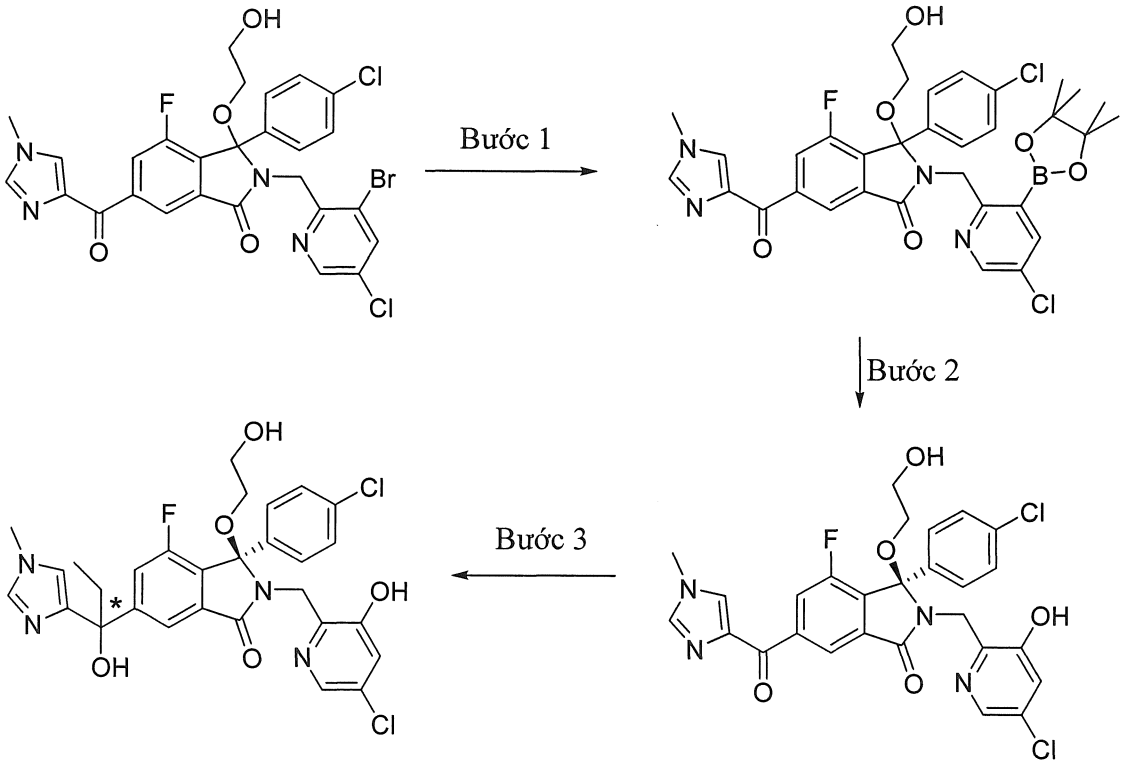
đoạn sản phẩm thu được bằng cách LCMS được kết hợp và khử để thu được hợp chất nêu ở đề mục này mà từ đó hai chất đồng phân không đối quang được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng.

Hợp chất theo Ví dụ **441:** 40mg, chất rắn màu trắng; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,78 (1H, dd), 8,11 (1H, dd), 7,81 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,59 (1H, dd), 7,41 (1H, dd), 7,39 (1H, d), 7,31-7,28 (2H, m), 7,28-7,25 (2H, m), 6,38-6,34 (1H, m), 4,89 (1H, dd), 4,72 (1H, dd), 4,64-4,57 (1H, m), 4,57-4,52 (1H, m), 4,10-4,05 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,76 (1H, q), 3,60-3,54 (1H, m), 3,47-3,42 (1H, m), 3,20 (1H, dd), 1,78-1,70 (1H, m), 1,63-1,55 (1H, m). MS: $[M - C_4H_7O_2]^+ = 418$.

Hợp chất theo Ví dụ **442:** 45mg, chất rắn màu trắng; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,78 (1H, dd), 8,11 (1H, dd), 7,82 (1H, d), 7,67 (1H, s), 7,58 (1H, dd), 7,41 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,30-7,25 (4H, m), 6,36 (1H, s), 4,89 (1H, dd), 4,73 (1H, dd), 4,60 (1H, d), 4,55 (1H, d), 4,10-4,04 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,79-3,72 (1H, m), 3,60-3,54 (1H, m), 3,44 (1H, dd), 3,23-3,17 (1H, m), 1,78-1,70 (1H, m), 1,63-1,55 (1H, m). MS: $[M - C_4H_7O_2]^+ = 418$.

Ví dụ 443 và 444: (3R)-2-[(5-clo-3-hydroxypyridin-2-yl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bước 1: 3-(4-clophenyl)-2-[[5-clo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]metyl]-4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)-6-(1-metylimidazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on

Hỗn hợp của 3-(4-clophenyl)-2-[[5-clo-3-bromo-2-pyridyl]metyl]-4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)-6-(1-metylimidazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on (1,63g, 2,57 mmol; được điều chế như trong **Ví dụ 200, bước 1-4**, nhưng sử dụng (3-bromo-5-clopyridin-2-yl)metanamin) trong **bước 3** và etylen glycol trong **bước 4**) bis(pinacolato)dibo (0,98g, 3,86mmol), $PdCl_2dppf.CH_2Cl_2$ (0,21g, 0,257mmol) và kali cacbonat (0,76g, 7,71mmol) trong dioxan (30ml) được loại khí bằng dòng nitơ sau 10 phút, sau đó hỗn hợp này được gia nhiệt trong môi trường nitơ ở nhiệt độ 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp này được để nguội đến RT, pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô (bằng $MgSO_4$) và các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic oxit, rửa giải bằng gradien 0-5% methanol trong etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,51g, 86%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt. MS: $[M - H]^- = 679$.

Bước 2: (3R)-2-[(5-clo-3-hydroxy-2-pyridyl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)-6-(1-metylimidazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on

Cho thêm nhỏ giọt dung dịch chứa oxon (0,82g, 2,67mmol) trong nước (20ml) vào dung dịch chứa 3-(4-clophenyl)-2-[[5-clo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]metyl]-4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)-6-(1-metylimidazol-4-cacbonyl)isoindolin-1-on (1,45g, 2,13mmol) trong axeton (20ml) trong 1 giờ. Dung dịch này được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (bằng $MgSO_4$) và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic oxit, rửa giải bằng amoniac 4% trong metanol (7M) trong diclometan, sau đó bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân rửa giải chậm; 0,32g, 26%) dưới dạng bọt màu vàng nhạt. MS: $[M - H]^-$ = 569.

Bước 3: (3R)-2-[(5-clo-3-hydroxypyridin-2-yl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp trong **Ví dụ 203**, nhưng sử dụng $AlEt_3$ thay cho $AlMe_3$. Chất đồng phân không đối quang được tách ra bằng phương pháp SFC không đối xứng

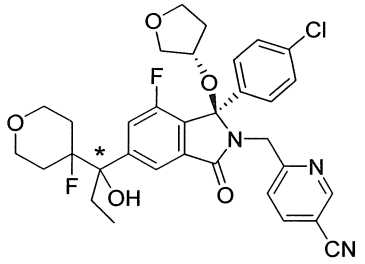
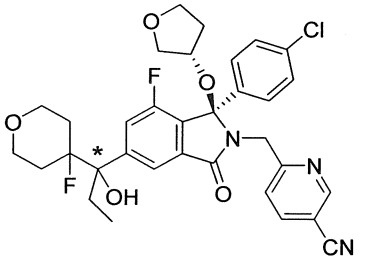
Hợp chất theo Ví dụ **443** ^1H NMR (400 MHz, CDCl3) 7,93 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,52 (1H, dd), 7,36 - 7,32 (3H, m), 7,30 - 7,27 (3H, m), 6,83 (1H, d), 4,55 (1H, d), 4,26 (1H, d), 3,90 - 3,83 (1H, m), 3,69 (4H, s), 3,53 - 3,48 (1H, m), 3,24 - 3,13 (2H, m), 2,22 - 2,04 (2H, m), 0,84 (3H, t). MS: $[M - H]^-$ = 599

Hợp chất theo Ví dụ **444** ^1H NMR (400 MHz, CDCl3) 7,93 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,50 (1H, dd), 7,36 (3H, d), 7,31 - 7,27 (3H, m), 6,82 (1H, d), 4,56 (1H, d), 4,24 (1H, d), 3,90 - 3,83 (1H, m), 3,67 (4H, s), 3,53 - 3,48 (1H, m), 3,23 - 3,10 (2H, m), 2,22 - 2,04 (2H, m), 0,83 (3H, t). MS: $[M - H]^-$ = 599

Từ axit (hợp chất theo ví dụ điều chế **23**), amin và rượu thích hợp, hợp chất trong Bảng sau đây được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 200** (Bước 3 và 4) và/hoặc **Ví dụ 203** (sử dụng $AlMe_3$).

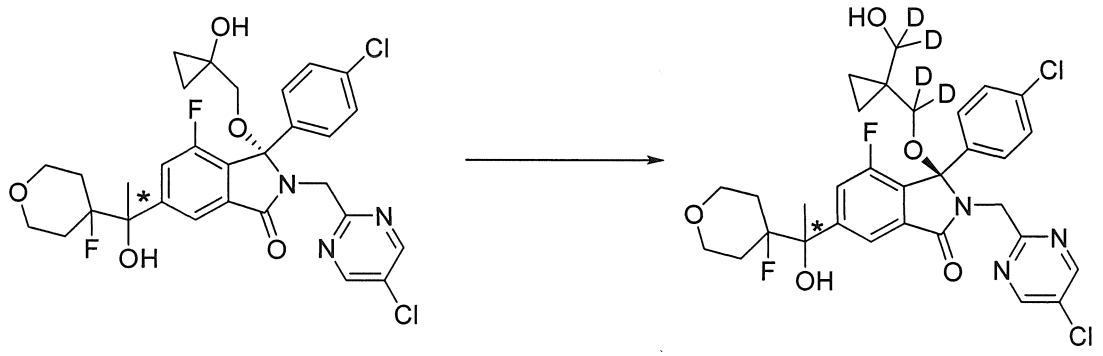
Phương pháp sắc ký HPLC điều chế không đối xứng được sử dụng để tách cả các hợp chất trung gian và sản phẩm cuối. Trong Bảng dưới đây, dấu hoa thị (*) thể

hiện hợp chất được tách dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
445		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200**, nhưng sử dụng EtLi và Et_2Zn trong bước 5	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,67 (1H, d), 7,85 (1H, s), 7,80 (1H, dd), 7,42 - 7,36 (2H, m), 7,25 - 7,17 (4H, m), 4,62 (2H, s), 3,90 - 3,79 (3H, m), 3,71 - 3,61 (4H, m), 3,34 - 3,24 (1H, m), 2,22 - 2,18 (2H, m), 2,03 - 1,86 (3H, m), 1,74 - 1,61 (3H, m), 1,47 - 1,39 (1H, m), 0,95 - 0,86 (1H, m), 0,71 (3H, t)	[M-$C_4H_7O_2$]$^+$=536
446		6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200**, nhưng sử dụng EtLi và Et_2Zn trong bước 5	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,65 (1H, d), 7,80 - 7,77 (2H, m), 7,49 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,23 (2H, d), 7,17 (2H, d), 4,69 (1H, d), 4,56 (1H, d), 4,05 - 3,99 (1H, m), 3,91 - 3,80 (3H, m), 3,72 - 3,59 (4H, m), 3,34 - 3,23 (1H, m), 2,23 - 2,19 (2H, m), 2,03 - 1,67 (6H, m), 1,53 - 1,44 (1H, m), 0,71 (3H, t)	[M-$C_4H_7O_2$]$^+$=536

Ví dụ 447: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$) metoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(Hợp chất theo Ví dụ này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)

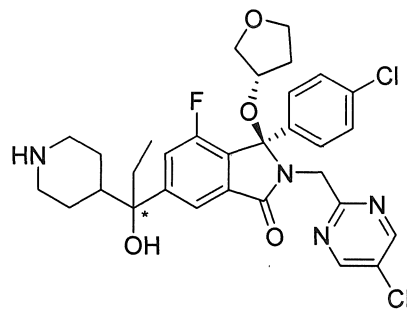


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 3S)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on và {1-[hydroxy($^2H_2$) metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)methanol bằng cách sử dụng các điều kiện được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2.** Chất ban đầu được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 386**. Tinh chế bằng phương pháp HPLC không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất theo Ví dụ **447**: (32mg, hiệu suất 25%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,75-8,69 (2H, m), 7,77-7,71 (1H, m), 7,51-7,44 (1H, m), 7,35-7,25 (4H, m), 5,88-5,83 (1H, m), 4,64-4,47 (2H, m), 4,37 (1H, s), 3,83 (1H, dd), 3,71 (1H, dd), 3,47 (1H, t), 3,42-3,33 (1H, m), 2,11-1,83 (2H, m), 1,83-1,68 (2H, m), 1,58 (3H, s), 0,41-0,30 (2H, m), 0,26-0,12 (2H, m); LCMS: $[M-H]^-$ = 636.

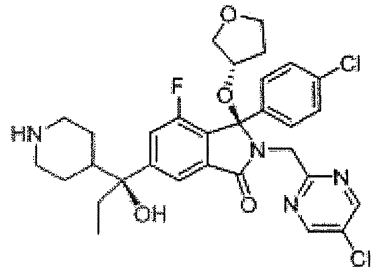
Ví dụ 448: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(piperidin-4-yl)propyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*Chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện)



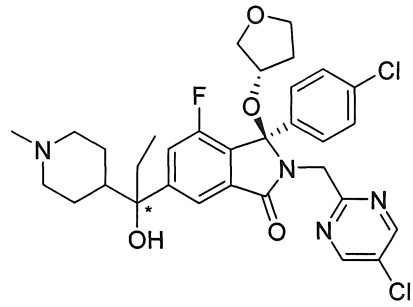
Từ axit 5-(1-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]piperidin-4-yl}-1-hydroxypropyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế **30,** chất đồng phân A), hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 286, bước 1 và 2,** nhưng sử dụng 1-(5-clopyrimidin-2-yl)metanramin hydroclorua trong **bước 1** và (S)-(+)-3-hydroxy-tetrahydrofuran trong **bước 2.** ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,52 (2H, s), 7,67 (1H, s), 7,37 - 7,32 (3H, m), 7,19 (2H, d), 4,72 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,23 (1H, ddd), 3,88 (1H, q), 3,74 - 3,63 (2H, m), 3,33 - 3,21 (2H, m), 3,12 (1H, d), 2,69 - 2,53 (2H, m), 2,27 - 2,26 (2H, m), 1,98 - 1,68 (5H, m), 1,43 - 1,33 (2H, m), 1,22 (1H, d), 0,67 (3H, t); MS:$[M+H]^+$=615.

Theo một ví dụ của phương pháp theo Ví dụ 448, hợp chất được tổng hợp là chất đồng phân được thể hiện dưới đây ((3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1S)-1-hydroxy-1-(piperidin-4-yl)propyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on):



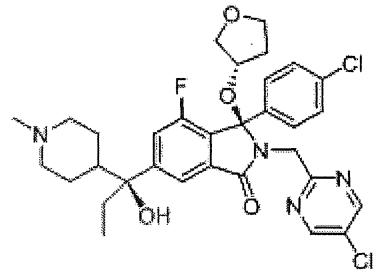
Ví dụ 449: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*Chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện)



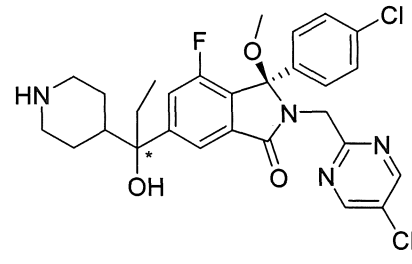
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất theo **Ví dụ 448** bằng cách sử dụng quy trình tương tự như trong Ví dụ điều chế **25, bước 2.** ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,52 (2H, s), 7,65 (1H, d), 7,40 - 7,32 (3H, m), 7,18 (2H, d), 4,73 (1H, d), 4,58 (1H, d), 4,21 (1H, ddd), 3,88 (1H, q), 3,74 - 3,62 (2H, m), 3,29 (1H, dd), 2,94 (1H, d), 2,83 (1H, d), 2,24 (3H, s), 1,97-1,79 (6H, m), 1,78-1,69 (3H, m), 1,47 - 1,33 (2H, m), 1,28 - 1,23 (1H, m), 0,69 (3H, t). MS: $[M+H]^+$=629

Theo một ví dụ của phương pháp theo Ví dụ 449, hợp chất được tổng hợp là chất đồng phân được thể hiện dưới đây ((3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1S)-1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on):



Ví dụ 450: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(piperidin-4-yl)propyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

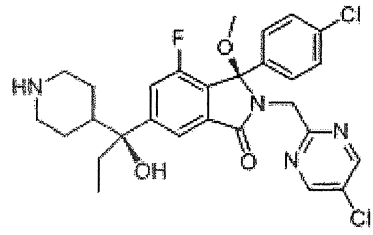
(*Chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện)



Từ axit 5-(1-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]piperidin-4-yl}-1-hydroxypropyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế **30,** chất đồng phân A), hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 286,**

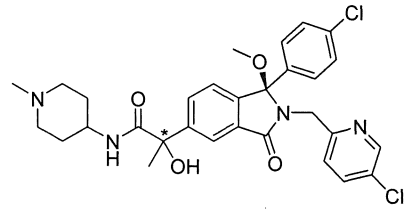
bước 1 và 2, nhưng sử dụng 1-(5-clopyrimidin-2-yl)methanramine hydroclorua trong **bước 1**. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,53 (2H, s), 7,67 (1H, s), 7,34 (3H, d), 7,21 (2H, d), 4,69 (1H, d), 4,59 (1H, d), 3,14 (1H, m), 3,09 (3H, s), 3,03 (1H, m), 2,67 - 2,48 (2H, m), 1,97 - 1,75 (4H, m), 1,28 - 1,11 (3H, m), 0,70 (3H, t). MS: $[M-OCH_3]^+$=527.

Theo một ví dụ của phương pháp theo Ví dụ 450, hợp chất được tổng hợp là chất đồng phân được thể hiện dưới đây ((3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1S)-1-hydroxy-1-(piperidin-4-yl)propyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on):



Ví dụ 451 và 452: 2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxy-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Cho thêm HOAt (36mg, 0,262mmol) và EDCI (35µl, 0,20mmol) vào dung dịch chứa axit 2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxypropanoic (hợp chất theo **Ví dụ 145 và Ví dụ 146, bước 1**) (75mg, 0,154mmol) và 1-metylpiperidin-4-amin (25µl, 0,20mmol) trong clorofom (3,0ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp màu vàng được khuấy trong 20 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được hòa tan trong EtOAc (10ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (10ml), H_2O (10ml) và nước muối (10ml), làm khô bằng MgSO4 khan, lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. FCC [diclometan-methanol (100:0)→(85:15)] phần cặn thô để thu được hỗn hợp raxemic (57mg, 63%, 6,1:1 by NMR). Tinh chế bằng phương pháp HPLC

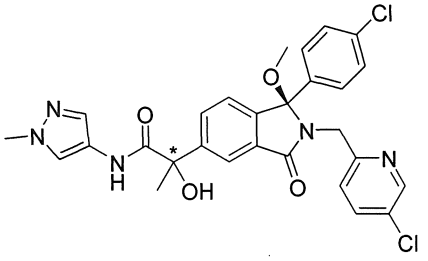
không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất theo Ví dụ **451**, chất đồng phân chính rửa giải nhanh 1: H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,39 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,74 (1H, dd), 7,68 (1H, d), 7,33-7,15 (6H, m), 6,34 (1H, s), 4,53 (1H, d), 4,36 (1H, d), 3,53-3,37 (1H, m), 2,77 (3H, s), 2,72-2,56 (2H, m), 2,12 (3H, s), 1,98-1,79 (2H, m), 1,66 (4H, s), 1,63-1,35 (3H, m); MS: $[M+H]^+$=583.

Hợp chất theo Ví dụ **452**, chất đồng phân phụ rửa giải chậm; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,38 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,83-7,65 (3H, m), 7,33-7,17 (6H, m), 6,33 (1H, s), 4,51 (1H, d), 4,39 (1H, d), 3,52-3,43 (1H, m), 2,77 (3H, s), 2,73-2,59 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,01-1,82 (2H, m), 1,66 (4H, s), 1,61-1,40 (3H, m); MS: $[M+H]^+$=583.

Ví dụ 453 và 454: 2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxy-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)propanamit

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Các hợp chất được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 451 và 452 bằng cách sử dụng 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-amin và CDI.

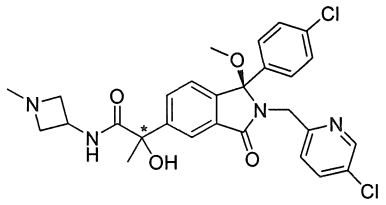
Hợp chất theo Ví dụ **453**, chất đồng phân chính rửa giải nhanh (121mg, 36%): H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10,07 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,06 (1H, d), 7,93-7,83 (2H, m), 7,73 (1H, dd), 7,55 (1H, s), 7,31-7,21 (6H, m), 6,58 (1H, s), 4,56-4,48 (1H, m), 4,36 (1H, d), 3,75 (3H, s), 2,77 (3H, s), 1,74 (3H, s); MS:$[M-H]^-$ 564

Hợp chất theo Ví dụ **454**, chất đồng phân phụ rửa giải chậm (15mg, 4,5%): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10,08 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,07 (1H, d), 7,92-7,83 (2H, m), 7,72 (1H, dd), 7,55 (1H, s), 7,31-7,19 (6H, m), 6,58 (1H, s), 4,55-4,47 (1H, m), 4,39 (1H, d), 3,75 (3H, s), 2,77 (3H, s), 1,75 (3H, s); MS:$[M-H]^-$ 564.

Ví dụ 455 và 456: 2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-

3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxy-N-(1-metylazetidin-3-yl)propanamit

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



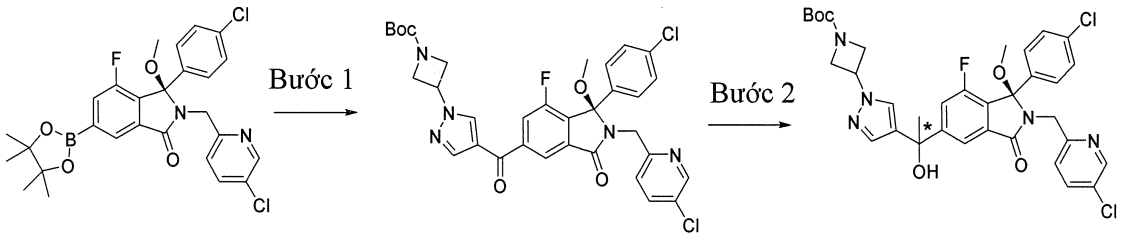
Các hợp chất được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 451 và 452 bằng cách sử dụng 3-amino-1-*N*-metyl-azetidin và EDCI/HOAt.

Hợp chất theo **Ví dụ 455**, chất đồng phân chính rửa giải nhanh: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,39 (1H, d), 8,29 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,74 (1H, dd), 7,33-7,16 (6H, m), 6,38 (1H, s), 4,53 (1H, d), 4,36 (1H, d), 4,24-4,15 (1H, m), 3,51 (1H, t), 3,46-3,40 (1H, m), 3,04-2,90 (2H, m), 2,77 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,65 (3H, s); MS: $[M+H]^+$=555

Hợp chất theo **Ví dụ 456**, chất đồng phân phụ rửa giải chậm: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,38 (1H, d), 8,29 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,73 (1H, dd), 7,32-7,19 (6H, m), 6,37 (1H, s), 4,51 (1H, d), 4,38 (1H, d), 4,24-4,15 (1H, m), 3,51 (1H, t), 3,43 (1H, d), 3,02-2,89 (2H, m), 2,77 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,66 (3H, s); MS: $[M+H]^+$=555

Ví dụ 457 và 458: tert-butyl 3-(4-{1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1-hydroxyetyl}-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



Bước 1: tert-butyl 3-{4-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-cacbonyl]-1H-pyrazol-1-yl}azetidin-1-carboxylat

Từ hợp chất (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-

metoxy-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **179, bước 1**) và 3-(4-iodo-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat (hợp chất theo ví dụ điều chế **30**), **Bước 1** được thực hiện theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 179, bước 2**, bằng cách sử dụng toluen thay cho anisol. MS: $[M+H]^+ = 666$.

Bước 2: tert-butyl 3-(4-{1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1-hydroxyetyl}-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat

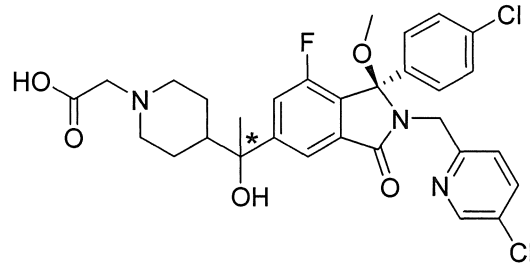
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 4**. Hai chất đồng phân không đối quang được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng.

Hợp chất theo Ví dụ **457,** chất đồng phân 1 (31mg,15%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,38 (1H, d), 7,80 (1H, s), 7,78-7,70 (2H, m), 7,56-7,46 (2H, m), 7,34-7,17 (5H, m), 5,92 (1H, s), 5,20-5,10 (1H, m), 4,50 (1H, d), 4,34 (1H, d), 4,25 (2H, t), 4,10 (2H, d), 2,88 (3H, s), 1,81 (3H, s), 1,40 (9H, s); MS: $[M+H]^+ = 682$.

Hợp chất theo Ví dụ **458,** chất đồng phân 2 (34mg,17%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,38 (1H, d), 7,81 (1H, s), 7,77-7,70 (2H, m), 7,55-7,47 (2H, m), 7,34-7,19 (5H, m), 5,93 (1H, s), 5,20-5,11 (1H, m), 4,50 (1H, d), 4,39-4,31 (1H, m), 4,31-4,18 (2H, m), 4,10 (2H, d), 2,88 (3H, s), 1,81 (3H, s), 1,41 (9H, s); MS: $[M+H]^+ = 682$.

Ví dụ 459: axit 2-(4-{1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1-hydroxyetyl}piperidin-1-yl)axetic

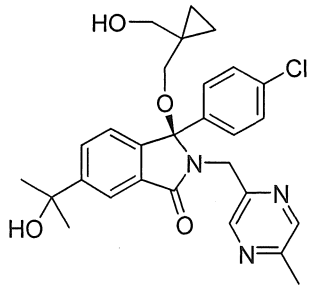
(*Chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 293**, bằng cách sử dụng metyl bromoaxetat/DMF/K_2CO_3 thay cho axetyl clorua/DCM; sau đó xử lý bằng dung dịch lithi hydroxit để thu được axit carboxylic.

Hợp chất theo Ví dụ **459** *chất đồng phân rửa giải chậm hơn. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8,45 (1H, d), 7,84 - 7,78 (2H, m), 7,52 (1H, d), 7,38 (2H, d), 7,36 - 7,28 (3H, m), 5,39 - 5,36 (1H, br s), 4,58 (1H, d), 4,41 (1H, d), 3,25 - 3,15 (4H, m), 2,94 (3H, s), 2,54-2,49 (2H, m), 1,78 - 1,77 (2H, m), 1,54 (5H,m), 1,36 - 1,28 (2H, m). MS: $[M + H]^+ = 602$.

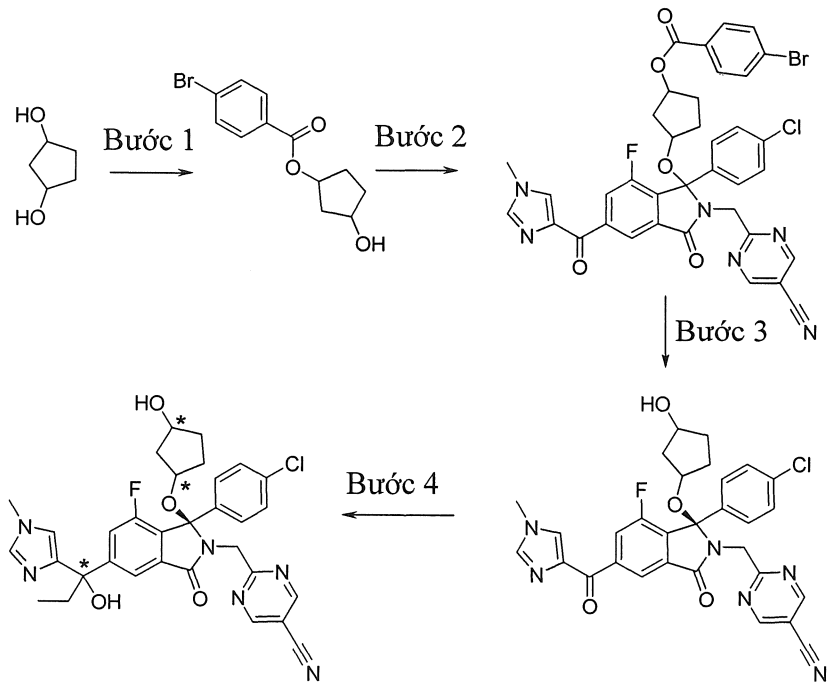
Ví dụ 460: (3R)-3-(4-clophenyl)-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[(5-metylpyrazin-2-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với cách đã được mô tả trong **Ví dụ 6, bước 1-4** bằng cách sử dụng (5-metylpyrazin-2-yl)metanamin thay cho (5-clopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua trong **bước 1** và (1-hydroxymetyl-xyclopropyl)-methanol thay cho etylen glycol trong **bước 2.** MS:$[M-C_5H_9O_2]^+$=406. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,26 (2H, d), 7,91 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,28 (2H, d), 7,25-7,12 (3H, m), 5,24 (1H, s), 4,56-4,41 (3H, m), 3,48-3,37 (1H, m), 3,28 (1H, dd), 2,97-2,76 (2H, m), 2,40 (3H, s), 1,47 (6H, s), 0,34 (2H, d), 0,24-0,08 (2H, m).

Ví dụ 461: 2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-1-[(*trans*-3-hydroxyxyclopentyl)oxy]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril

(Hợp chất theo Ví dụ này được điều chế và phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)



Bước 1: *trans*-3-hydroxyxyclopentyl 4-bromobenzoat

Cho thêm từng phần 4-bromobenzoyl clorua (1,72g, 7,84mmol) trong 10 phút vào dung dịch khuấy chứa xyclopentan-1,3-diol (hỗn hợp *cis/trans* ex Aldrich, 0,8g, 7,84mmol) trong pyridin (5ml) ở nhiệt độ 10°C. Cho thêm tiếp pyridin (2ml) vào và hỗn hợp này được khuấy kèm theo làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được rót vào H_2O (300ml), chiết bằng ete dietyl (2 × 200ml) và các chất chiết kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$) và dung môi được làm bay hơi. Chất rắn còn lại được tinh chế bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được raxemic *trans*-xyclopentan-1,3-diol (1,02g). Tách không đối xứng bằng phương pháp SFC thu được:

Chất đồng phân-*trans* rửa giải nhanh hơn (0,45g, 20,1%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,86 (2H, d), 7,57 (2H, d), 5,55 - 5,49 (1H, m), 4,59 - 4,53 (1H, m), 2,36 - 2,26 (1H, m), 2,14 - 2,10 (3H, m), 1,90 - 1,81 (1H, m), 1,75 - 1,67 (1H, m), 1,48 - 1,40 (1H, m).

Chất đồng phân-*trans* rửa giải chậm (0,485g, 21,7%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,86 (2H, d), 7,57 (2H, d), 5,55 - 5,49 (1H, m), 4,59 - 4,53 (1H, m), 2,36 - 2,26 (1H, m), 2,14 - 2,10 (3H, m), 1,90 - 1,81 (1H, m), 1,75 - 1,67 (1H, m), 1,58 - 1,47 (1H, m).

Bước 2: *trans*-3-((1-(4-clophenyl)-2-((5-cyanopyrimidin-2-yl)metyl)-7-flo-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy)xyclopentyl 4-

bromobenzoat

Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp của 2-((1-(4-clophenyl)-7-flo-1-hydroxy-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)pyrimidin-5-cacbonitril (1,50g, 2,99mmol), *trans*-3-hydroxyxyclopentyl 4-bromobenzoat (chất đồng phân rửa giải nhanh) (2,13g, 7,5mmol) và indi bromua (2,13g, 6mmol) trong 1,2-dicloetan (30ml) trong 3 giờ trong môi trường nitơ. Khi nguội, hỗn hợp này được phân bố giữa DCM (30ml) và H_2O (200ml) và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 × 200ml). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$) và làm bay hơi. Phần cặn được sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc trong isohexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,94g, 85%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,80 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,72 (1H, s), 8,19 (1H, dd), 7,84 - 7,81 (2H, m), 7,75 (1H, d), 7,59 - 7,50 (3H, m), 7,36 (2H, d), 7,21 - 7,16 (2H, m), 5,51 - 5,42 (1H, m), 4,84 (1H, dd,), 4,60 (1H, dd), 4,33 - 4,22 (1H, m), 3,83 (3H, d), 2,31 - 2,06 (2H, m), 1,94 - 1,86 (1H, m), 1,82 - 1,63 (3H, m).

Bước 3: 2-((1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((*trans*-3-hydroxyxyclopentyl)oxy)-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)pyrimidin-5-cacbonitril

Khuấy hỗn hợp của *trans*-3-((1-(4-clophenyl)-2-((5-cyanopyrimidin-2-yl)metyl)-7-flo-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)oxy) xyclopentyl 4-bromobenzoat (1,94g, 2,53mmol) và lithi hydroxit (1,09g, 45mmol) trong H_2O (50ml), THF (150ml) và methanol (30ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, hỗn hợp này được cô đến khoảng 100ml, pha loãng bằng H_2O và chiết bằng etyl axetat (2 × 100ml). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$) và làm bay hơi để thu được chất rắn màu vàng nhạt. Chất này này được hòa tan trong THF khan (20ml), làm lạnh đến 0°C trong môi trường nitơ, trietylamin (0,57ml, 4mmol) được thêm vào, sau đó cho thêm nhỏ giọt anhydrit trifloaxetic (0,57ml, 4,1mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 50 phút, hỗn hợp theo tỷ lệ 1:1 của Na_2CO_3 2M: $NaHCO_3$ bão hòa (30ml) được thêm vào, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và sau đó chiết bằng EtOAc (2 × 100ml). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$) và dung môi được làm bay hơi để thu được bọt màu vàng nhạt (1,33g). Sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien MeOH 0-5% trong EtOAc thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân (1,07g). Tách bằng

phương pháp SFC không đối xứng thu được:

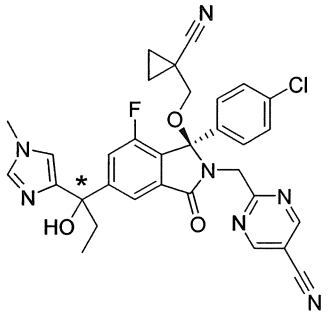
Chất đồng phân rửa giải nhanh (0,43g, 29%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 9,06 (1H, s), 8,79 (1H, s), 8,74 (1H, s), 8,19 - 8,12 (1H, m), 7,82 (1H, d), 7,55 (1H, s), 7,37 - 7,32 (2H, m), 7,18 - 7,11 (2H, m), 4,85 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,45 - 4,43 (1H, m), 4,29 - 4,19 (1H, m), 3,95 (1H, s), 3,83 (3H, s), 2,10 - 2,02 (1H, m), 1,99 - 1,92 (1H, m), 1,69 - 1,62 (1H, m), 1,56 - 1,42 (2H, m), 1,29 - 1,23 (1H, m).

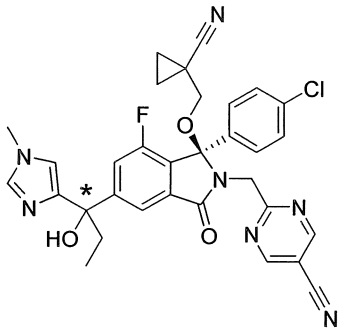
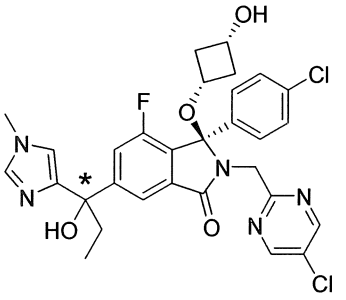
Chất đồng phân rửa giải chậm B (0,34g, 23%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,80 (2H, s), 8,73 (1H, s), 8,16 (1H, d,), 7,82 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,35 (2H, d), 7,17 (2H, d), 4,83 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,44 - 4,38 (1H, m), 4,31 - 4,24 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,49 (1H, s), 2,13 - 2,02 (1H, m), 1,87 - 1,79 (1H, m), 1,71 - 1,42 (4H, m).

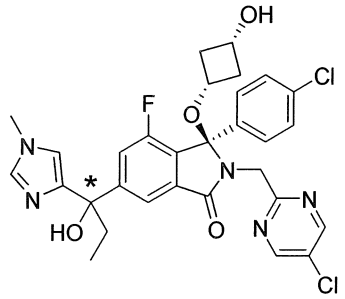
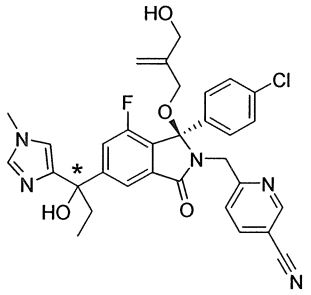
Bước 4: 2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-1-[(*trans*-3-hydroxyxyclopentyl)oxy]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril

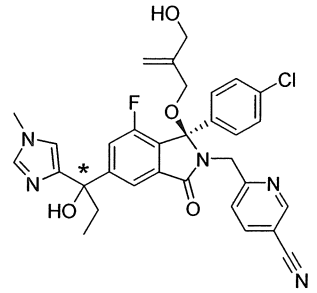
Cho thêm nhỏ giọt trietyl nhôm 1M trong hexan (3ml, 3mmol) vào dung dịch khuấy chứa *trans*-2-((1-(4-clophenyl)-7-flo-1-((3-hydroxyxyclopentyl)oxy)-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)pyrimidin-5-cacbonitril (chất đồng phân rửa giải nhanh) (0,43g, 0,733mmol) trong DCM khan (15ml) ở nhiệt độ –10°C trong môi trường nitơ trong 5 phút. Sau khi cho thêm xong, khuấy liên tục ở nhiệt độ –10°C trong 10 phút và hỗn hợp phản ứng được tôi bằng NH_4Cl bão hòa trong nước (10ml) và H_2O (10ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Các lớp được tách ra, lớp nước được chiết bằng DCM (3 × 30ml) và các chất hữu cơ kết hợp làm khô (bằng $MgSO_4$) và dung môi được làm bay hơi. Sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc trong isohexan, sau đó bằng gradien 0-5% MeOH trong EtOAc thu được sản phẩm thô (308mg). SFC không đối xứng, sau đó tinh chế mỗi chất đồng phân bằng phương pháp HPLC điều chế thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất đồng phân rửa giải chậm (52,4mg, 11,6%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,77 (2H, s), 7,66 (1H, s), 7,57 (1H, dd), 7,38 (1H, s), 7,28 (2H, d), 7,12 (2H, d), 6,86 (1H, d), 4,83 (1H, d), 4,56 (1H, d), 4,45 - 4,38 (1H, m), 4,19 - 4,12 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,70 - 3,61 (1H, m), 2,26 - 1,84 (4H, m), 1,57 - 1,46 (3H, m), 1,38 - 1,24 (2H, m), 0,87 (3H, t). MS $[M+H]^+ = 617$.

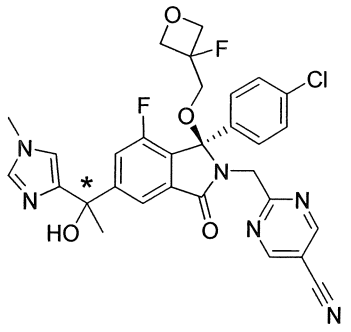
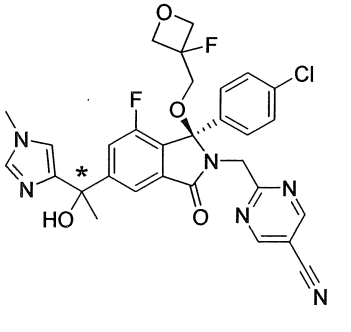
Từ hợp chất trung gian là keton thích hợp (ví dụ, các hợp chất keton được thể hiện trong **Bảng 1**), các hợp chất làm Ví dụ trong Bảng 5 dưới đây được điều chế bằng cách phản ứng với ái nhân thích hợp (ví dụ, chất phản ứng alkyl hữu cơ-kim loại), bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 200 Bước 5**, **Ví dụ 202 Bước 2**, **Ví dụ 203**, **336**, **337** hoặc các Ví dụ khác được nêu trong Bảng này. Tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế đối xứng và/hoặc không đối xứng thu được các hợp chất cuối dưới dạng chất đồng phân đơn (trừ khi được chỉ rõ theo cách khác). Trong bảng dưới đây, dấu hoa thị (*) thể hiện hợp chất được tách dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện.

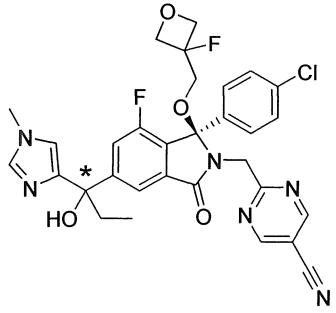
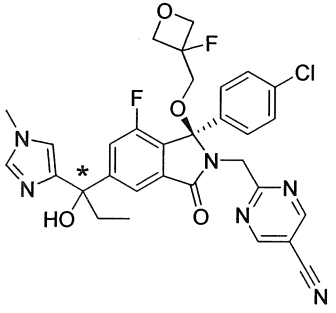
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
462		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-1-[(1-xyanoxyclopropyl) metoxy]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **337**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,86 (2H, s), 7,73 (1H, s), 7,53 - 7,51 (1H, m), 7,36 (3H, d), 7,28 – 7,24 (2H, m) 6,84 (1H, s), 4,79 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,04 (1H, d), 3,70 (3H, s), 3,58 (1H, s), 2,74 (1H, d), 2,24 - 2,07 (2H, m), 1,34 - 1,21 (2H, m),1,00 - 0,93 (m,1H), 0,90 - 0,85 (4H, m).	$[M+H]^+$ = 612

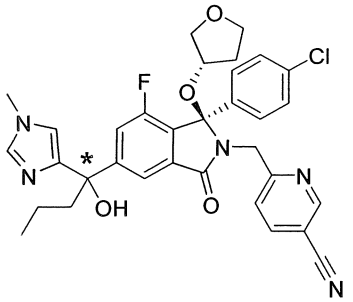
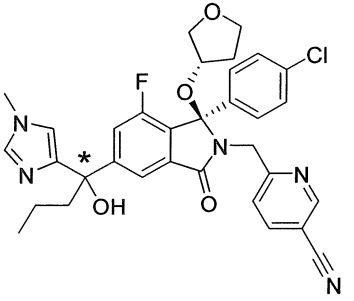
463		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-1-[(1-xyanoxyclopropyl) metoxy]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl} pyrimidin-5-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **337**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,86 (2H, s), 7,65 (1H, s), 7,57 (1H, d), 7,39 - 7,36 (3H, m), 7,28 (2H, d), 6,89 (1H, s), 4,80 (1H, d), 4,57 (1H, d), 4,05 (1H, d), 3,70 (3H, s), 3,53 (1H, s), 2,70 (1H, d), 2,21 - 2,06 (2H, m), 1,35 - 1,20 (2H, m), 1,00 - 0,94 (1H, m), 0,88 - 0,83 (4H, m).	$[M+H]^+$ = 612
464		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl) metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **337**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,49 (2H, s), 7,66 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,31 (2H, d), 7,16 (2H, d), 6,83 (1H, s), 4,65 - 4,53 (2H, m), 3,74 (1H, s), 3,69 (3H, s), 3,67 - 3,52 (2H, m), 2,36 - 2,05 (4H, m), 2,04 - 1,91 (2H,	$[M+H]^+$ = 612

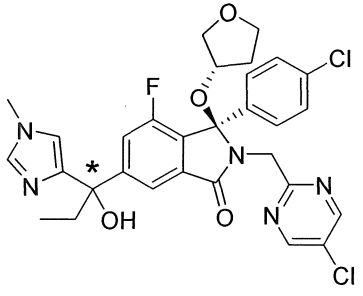
				m), 1,90 - 1,69 (2H, m), 0,84 (3H, dd).	
465		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **337**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,50 (2H, s), 7,73 (1H, s), 7,43 (2H, d), 7,36 - 7,32 (2H, m), 7,19 (2H, d), 6,83 (1H, s), 4,64 (1H, d), 4,54 (1H, d), 3,72 (1H, s), 3,69 (3H, s), 3,67 - 3,51 (2H, m), 2,27 - 1,86 (7H, m), 0,84 (3H, dd).	$[M+H]^+$ = 612
466		6-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-1-(3-hydroxy-2-metylidenpropoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **337**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,66 (1H, d), 7,77 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,54 - 7,50 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,33 (1H, d), 7,24 (2H, d), 7,19 (2H, d), 6,86 (1H, d), 5,08 (1H, s), 4,91 (1H, s), 4,63 (1H, d), 4,49 (1H, d), 4,12	$[M+H]^+$ = 602

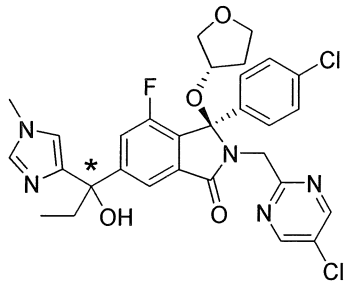
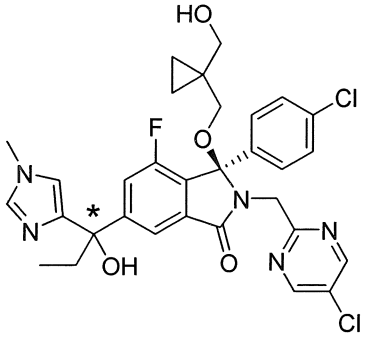
		cacbonitril		(2H, d), 3,75 (1H, d), 3,70 (3H, s), 3,63 - 3,54 (2H, m), 2,25 - 2,08 (2H, m), 0,87 (3H, dd). One không quan sát được proton có thể trao đổi	
467		6-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-1-(3-hydroxy-2-metylidenpropoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **337**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,66 (1H, d), 7,77 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,55 - 7,50 (1H, m), 7,38 - 7,33 (2H, m), 7,27 - 7,20 (4H, m), 6,86 (1H, d), 5,07 (1H, s), 4,92 (1H, s), 4,64 (1H, d), 4,46 (1H, d), 4,10 (2H, d), 3,74 (1H, d), 3,70 (3H, s), 3,62 - 3,56 (2H, m), 2,24 - 2,08 (2H, m), 0,86 (3H, dd). One không quan sát được proton có thể trao đổi	$[M+H]^+$ = 602

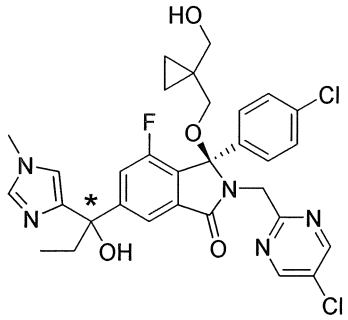
468		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202 bước 2**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,82 (2H, s), 7,75 (1H, d), 7,56 - 7,52 (1H, m), 7,40 (1H, s), 7,31 (2H, d), 7,23 (2H, d), 6,88 (1H), 4,81 - 4,54 (6H, m), 4,31 (1H, dd), 3,99 (1H, dd), 3,71 (3H, s), 3,55 - 3,43 (1H, m), 1,86 (3H, s),	$[M+H]^+$ = 607
469		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl} pyrimidin-5-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202 bước 2**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,82 (2H, s), 7,70 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,32 (2H, d), 7,24-7,27 (2H, d, đoạn chồng lên nhau CHCl3), 6,90 (1H, d), 4,82 - 4,51 (6H, m), 4,29 (1H, dd,), 4,00 (1H, dd), 3,71 (3H, s), 3,53 - 3,43 (1H, m), 1,84 (3H, s).	$[M+H]^+$ = 607

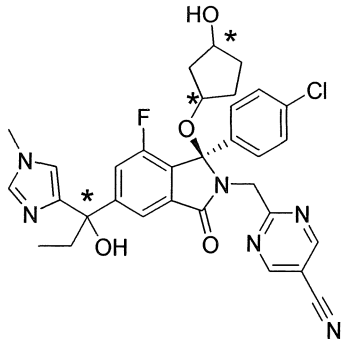
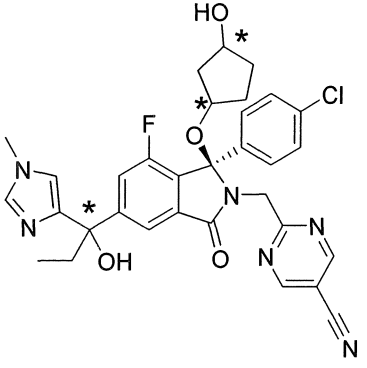
470		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl} pyrimidin-5-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **337**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,82 (2H, s), 7,78 (1H, d), 7,57 - 7,51 (1H, m), 7,38 (1H, d), 7,30 (2H, d), 7,25 - 7,21 (2H, m), 6,87 (1H, d), 4,80 - 4,54 (6H, m), 4,30 (1H, dd), 4,04 - 3,95 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,46 (1H, dd), 2,26 - 2,09 (2H, m), 0,89 (3H, dd).	$[M+H]^+$ = 621
471		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl} pyrimidin-5-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **337**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,83 (2H, s), 7,73 (1H, d), 7,58 (1H, dd), 7,37 (1H, s), 7,32 (2H, d), 7,24 (2H, d), 6,88 (1H, d), 4,82 - 4,51 (6H, m), 4,29 (1H, dd), 3,97 (1H, dd), 3,70 (3H, s), 3,46 (1H, dd), 2,24 - 2,08 (2H, m), 0,87 (3H, dd).	$[M+H]^+$ = 621

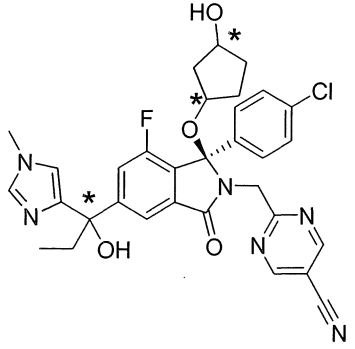
472		6-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)butyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** **bước 2** sử dụng n-PrMgCl	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,64 (1H, d), 7,77 - 7,72 (2H, m), 7,56 (1H, d), 7,37 (1H, s), 7,29 (1H, d), 7,19 (2H, d), 7,13 (2H, d), 6,86 (1H, s), 4,65 (1H, d), 4,54 (1H, d), 4,03 - 3,97 (1H, m), 3,86 (1H, q), 3,70 (3H, s), 3,70 - 3,61 (2H, m), 3,55 (1H, s), 3,31 (1H, dd), 2,18 - 2,02 (2H, m), 1,74 - 1,65 (2H, m), 1,48 - 1,38 (1H, m), 1,18 - 1,08 (1H, m), 0,90 (3H, t).	$[M+H]^+$ = 616
473		6-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)butyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **202** **bước 2** sử dụng n-PrMgCl	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,64 (1H, d), 7,82 (1H, s), 7,76 (1H, dd), 7,48 (1H, d), 7,36 (1H, s), 7,32 (1H, d), 7,20 (2H, d), 7,14 (2H, d),	$[M+H]^+$ = 616

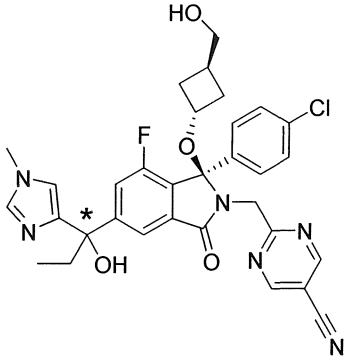
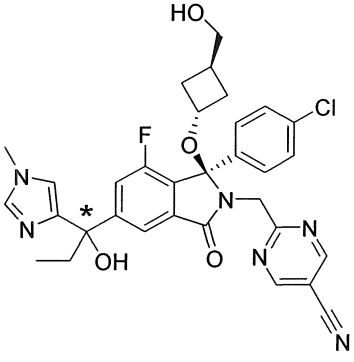
		dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril		6,83 (1H, s), 4,65 (1H, d), 4,55 (1H, d), 4,03 - 3,97 (1H, m), 3,86 (1H, q), 3,70 - 3,63 (5H, m), 3,56 (1H, s), 3,33 (1H, dd), 2,18 - 2,00 (2H, m), 1,71 - 1,63 (2H, m), 1,46 - 1,36 (1H, m), 1,26 - 1,11 (1H, m), 0,90 (3H, dd).	
474		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **337**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,50 (2H, s), 7,78 (1H, s), 7,50 - 7,46 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,32 (2H, d), 7,17 (2H, d), 6,83 (1H, s), 4,69 (1H, d), 4,57 (1H, d), 4,20 (1H, ddd), 3,87 (1H, q), 3,73 - 3,65 (5H, m), 3,57 (1H, s), 3,36 (1H, dd), 2,24 - 2,08 (2H, m), 1,85 - 1,67 (2H,	$[M+H]^+$ = 612

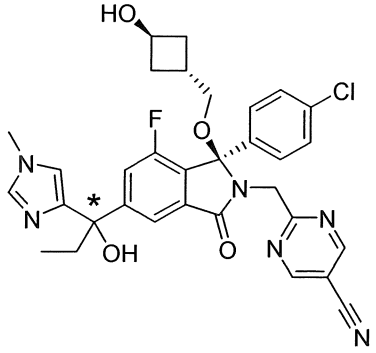
				m), 0,85 (3H, t).	
475		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **337**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,49 (2H, s), 7,68 (1H, s), 7,57 (1H, d), 7,37 (1H, s), 7,30 (2H, d), 7,14 (2H, d), 6,85 (1H, d), 4,71 (1H, d), 4,55 (1H, d), 4,21 (1H, ddd), 3,88 (1H, q), 3,74 - 3,65 (5H, m), 3,56 (1H, s), 3,34 (1H, dd), 2,24 - 2,02 (2H, m), 1,86 - 1,71 (2H, m), 0,85 (3H, t).	$[M+H]^+$ = 612
476		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **337**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,52 (2H, s), 7,66 (1H, s), 7,53 (1H, dd), 7,36 - 7,32 (3H, m), 7,21 (2H, d), 6,84 (1H, s), 4,58 (2H, d), 3,69 (3H, s), 3,63 - 3,53 (3H, m),	$[M+H]^+$ = 626

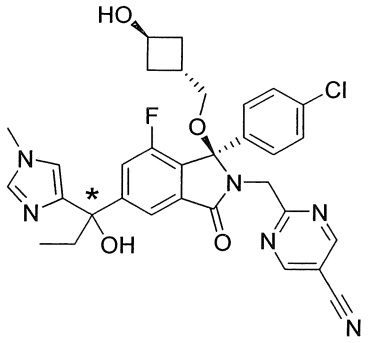
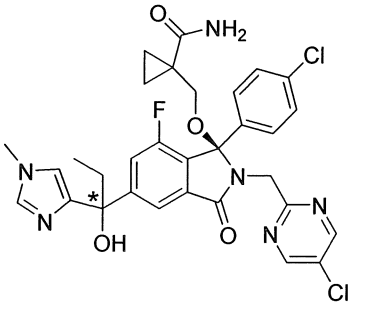
		xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on		3,41 (1H, d), 2,96 (1H, d), 2,23 - 2,05 (3H, m), 0,85 (3H, t), 0,52 - 0,42 (3H, m), 0,32 - 0,29 (1H, m).	
477		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-{[1-(hydroxymetyl) xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **337**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,51 (2H, s), 7,67 (1H, s), 7,53 (1H, dd), 7,36 (1H, s), 7,32 (2H, d), 7,18 (2H, d), 6,82 (1H, d), 4,66 - 4,52 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,63 - 3,44 (4H, m), 2,99 (1H, d), 2,25 - 2,07 (3H, m), 0,86 (3H, t), 0,52 - 0,41 (3H, m), 0,33 - 0,30 (1H, m).	$[M+H]^+$ = 626

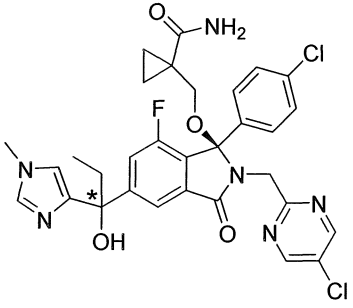
478		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-1-[(*trans*-3-hydroxyxyclopentyl)oxy]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl} pyrimidin-5-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **461** sử dụng **chất đồng phân rửa giải chậm trong bước 1, chất đồng phân rửa giải chậm bước 3, chất đồng phân rửa giải nhanh trong bước 4**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,78 (2H, s), 7,74 (1H, s), 7,53 - 7,49 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,30 (2H, d), 7,14 (2H, d), 6,84 (1H, d), 4,79 (1H, d), 4,57 (1H, d), 4,38 (1H, d), 4,23 - 4,16 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,59 (1H, s), 2,23 - 2,00 (3H, m), 1,83 - 1,75 (1H, m), 1,65 - 1,60 (2H, m), 1,54 - 1,40 (2H, m), 1,25 (1H, br s), 0,86 (3H, t).	$[M+H]^+$ = 617
479		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-1-[(*trans*-3-hydroxyxyclopentyl)oxy]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **461** sử dụng **chất đồng phân rửa giải chậm trong bước 1, chất**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,77 (2H, s), 7,64 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,37 (1H, s), 7,29 (2H, d), 7,12 (2H, d), 6,86 (1H, d), 4,82 (1H, d), 4,55 (1H, d), 4,42 (1H, d),	$[M+H]^+$ = 617

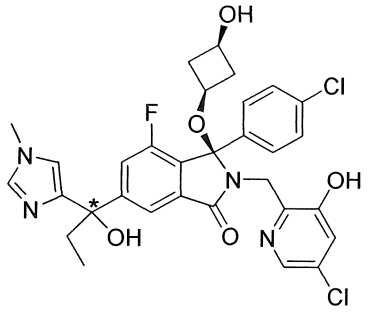
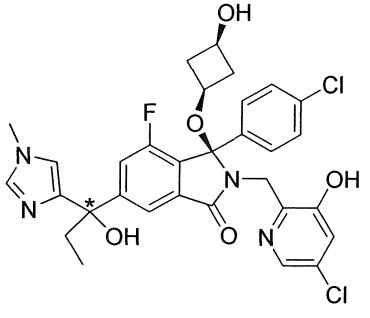
		isoindol-2-yl]metyl} pyrimidin-5-cacbonitril	**đồng phân rửa giải chậm trong bước 3, chất đồng phân rửa giải chậm trong bước 4**	4,24 - 4,17 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,60 (1H, s), 2,26 - 2,00 (3H, m), 1,85 - 1,77 (1H, m), 1,67 - 1,47 (4H, m), 1,32 - 1,20 (1H, m), 0,86 (3H, t).	
480		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-1-[(*trans*-3-hydroxyxyclopentyl)oxy]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl} pyrimidin-5-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **461** sử dụng **chất đồng phân rửa giải nhanh trong bước 1, chất đồng phân rửa giải nhanh trong bước 3, chất đồng phân rửa giải nhanh trong bước 4**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,77 (2H, s), 7,66 (1H, s), 7,57 (1H, d), 7,38 (1H, s), 7,28 (2H, d), 7,12 (2H, d), 6,86 (1H, d), 4,83 (1H, d), 4,56 (1H, d), 4,45 - 4,38 (1H, m), 4,19 - 4,12 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,70 - 3,61 (1H, m), 2,26 - 1,84 (4H, m), 1,56 - 1,33 (5H, m), 0,87 (3H, t).	$[M+H]^+$ = 617

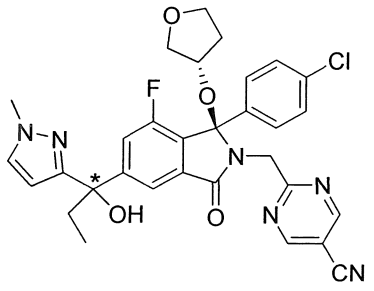
481		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[trans-3-(hydroxymetyl) xyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **337**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,79 (2H, s), 7,65 (1H, d), 7,51 (1H, dd), 7,38 (1H, s), 7,33 (2H, d), 7,17 (2H, d), 6,85 (1H, d), 4,66 (2H, s), 4,17 - 4,08 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,59 (1H, s), 3,47 - 3,41 (2H, m), 2,31 - 2,09 (6H, m), 1,81 - 1,72 (1H, m), 1,42 - 1,32 (2H, m), 0,85 (3H, t), không quan sát thấy một proton có thể trao đổi.	$[M+H]^+$ = 617.
482		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[trans-3-(hydroxymetyl) xyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **337**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,80 (2H, s), 7,75 (1H, d), 7,45 (1H, dd), 7,35 (3H, d), 7,19 (2H, d), 6,82 (1H, d), 4,65 (2H, d), 4,15 - 4,07 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,53 (1H, s), 3,43 (2H, dd), 2,29 -	$[M+H]^+$ = 617.

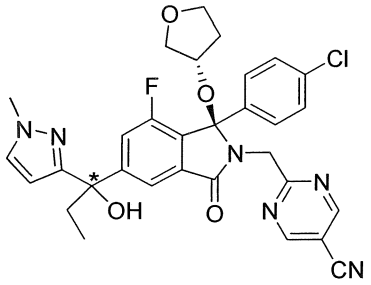
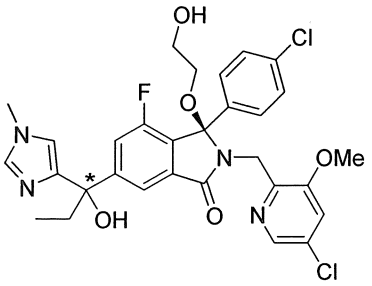
		yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril		2,08 (6H, m), 1,78 - 1,70 (1H, m), 1,29 - 1,25 (1H, m), 0,86 (3H)	
483		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-1-{[trans-3-hydroxyxyclobutyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl} pyrimidin-5-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **337**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,79 (2H, s), 7,71 (1H, d), 7,57 - 7,52 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,32 (2H, d), 7,17 (2H, d), 6,85 (1H, d), 4,73 (1H, d), 4,63 (1H, d), 4,40 - 4,32 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,58 (1H, s), 3,46 (1H, dd), 3,04 (1H, dd), 2,39 - 2,32 (1H, m), 2,25 - 2,01 (6H, m), 1,31 - 1,25 (1H, m), 0,88 (3H, t).	$[M+H]^+$ = 617.

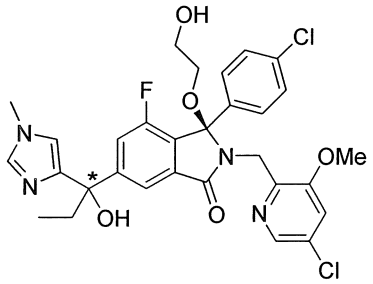
484		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-1-{[trans-3-hydroxyxyclobutyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **337**	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,80 (2H, s), 7,68 (1H, d), 7,58 - 7,51 (1H, m), 7,38 - 7,32 (3H, m), 7,19 (2H, d), 6,87 (1H, d), 4,67 (2H, d), 4,35 (1H, dd), 3,70 (3H, s), 3,54 (1H, s), 3,44 (1H, dd), 3,04 (1H, dd), 2,34 - 2,28 (1H, m), 2,23 - 1,99 (6H, m), 1,66 (1H, d), 0,86 (3H, dd)	$[M+H]^+$ = 617.
485		1-({[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropa	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200,** sử dụng EtMgCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,71 (2H, s), 7,86 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,51 (1H, s), 7,30 (2H, d), 7,25 (2H, d), 7,01 (1H, d), 6,96 (1H, s), 6,80 (1H, s), 5,56 (1H, s), 4,63 (1H, d), 4,50 (1H, d), 3,66 (1H, d),	$[M+H]^+$ = 639.

		n-1-carboxamit		3,61 (3H, s), 3,07 (1H, d), 2,21-2,02 (2H, m), 1,03-0,86 (2H, m), 0,71 (3H, t), 0,61-0,47 (2H, m)	
486		1-({[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200**, sử dụng EtMgCl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,70 (2H, s), 7,84 (1H, s), 7,59 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,29 (2H, d), 7,24 (2H, d), 7,01 (1H, d), 6,96 (1H, s), 6,81 (1H, s), 5,56 (1H, s), 4,66 (1H, d), 4,49 (1H, d), 3,65 (1H, d), 3,61 (3H, s), 3,06 (1H, d), 2,22-2,01 (2H, m), 1,04-0,86 (2H, m), 0,72 (3H, t), 0,55 (2H, t)	$[M+H]^+$ = 639.

487		(3*R*)-2-[(5-clo-3-hydroxypyridin-2-yl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **203,** nhưng sử dụng $AlEt_3$	^1H NMR (400 MHz, DMSO) 7,83 (1H, d), 7,77 (1H, s), 7,54 - 7,47 (2H, m), 7,33 - 7,26 (4H, m), 7,00 (2H, dd), 5,54 (1H, s), 4,98-4,90 (1H, bs), 4,44 (1H, d), 4,21 (1H, d), 3,62 (3H, s), 3,50 - 3,42 (2H, m), 2,16 - 2,06 (2H, m), 1,99 - 1,91 (1H, m), 1,76 - 1,65 (2H, m), 1,60 - 1,53 (1H, m), 0,70 (3H, dd)	[M+H]+ = 627.
488		(3*R*)-2-[(5-clo-3-hydroxypyridin-2-yl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-[cis-3-	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **203,** nhưng sử dụng $AlEt_3$	^1H NMR (400 MHz, DMSO) 7,83 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,53-7,50 (2H, m), 7,34 -7,31 (4H, d), 7,00 (2H, s), 5,56 (1H, s), 4,95 - 4,94 (1H, m), 4,46 (1H, d), 4,18 (1H, d), 3,61 (3H, s), 3,51 -	[M+H]+ = 627.

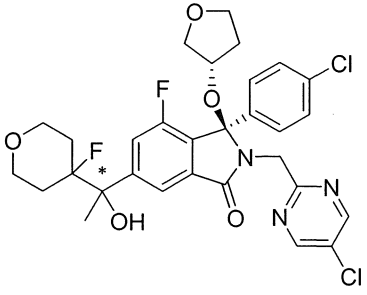
		hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on		3,39 (2H, m), 2,14 - 2,05 (2H, m), 1,94 - 1,85 (1H, m), 1,75 - 1,65 (2H, m), 1,61 - 1,52 (1H, m), 0,70 (3H, dd)	
489		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)propyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **203,** nhưng sử dụng $AlEt_3$	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9,13 (2H, s), 7,78 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,51 (1H, dd), 7,30 (4H, s), 6,20 (1H, d), 5,76 (1H, s), 4,70 (1H, d), 4,58 (1H, d), 4,21-4,14 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,76 (1H, q), 3,63-3,55 (1H, m), 3,45 (1H, dd), 3,18 (1H, dd), 2,26-2,11 (2H, m), 1,92-1,80 (1H, m), 1,70-1,60 (1H, m), 0,72 (3H, t)	$[M+H]^+$ = 601.

490		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)propyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **203,** nhưng sử dụng $AlEt_3$	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9,15-8,96 (2H, m), 7,72 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,57-7,50 (1H, m), 7,29 (4H, s), 6,20 (1H, d), 5,75 (1H, s), 4,73 (1H, d), 4,60-4,52 (1H, m), 4,20-4,14 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,79-3,73 (1H, m), 3,63-3,55 (1H, m), 3,46-3,41 (1H, m), 3,21-3,14 (1H, m), 2,25-2,12 (2H, m), 1,93-1,82 (1H, m), 1,72-1,62 (1H, m), 0,72 (3H, t).	$[M+H]^+$ = 601.
491		(3*R*)-2-[(5-clo-3-metoxypyridin-2-yl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-	Được điều chế bằng cách xử lý hợp chất theo **Ví dụ 443** bằng K_2CO_3/MeI	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 7,99 (1H, d), 7,65 (1H, s), 7,52-7,44 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,19 (2H, d), 7,13 (2H, d), 6,92-6,79 (2H, m), 4,65-4,52 (2H, m), 3,90-	$[M-H^+]-$ = 613

		(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on		3,79 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,69 (3H, s), 3,68-3,59 (1H, m), 3,59-3,50 (3H, m), 3,29-3,20 (1H, m), 2,24-2,03 (2H, m), 0,85 (3H, t)	
492		(3*R*)-2-[(5-clo-3-metoxypyridin-2-yl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế bằng cách xử lý hợp chất theo **Ví dụ 444** bằng K_2CO_3/MeI	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,94 (1H, d), 7,84 (1H, d), 7,51 (2H, d), 7,41 (1H, d), 7,29 (4H, s), 7,01 (1H, d), 5,54 (1H, s), 4,61 (1H, s), 4,51 (1H, d), 4,32 (1H, d), 3,76 (3H, s), 3,60 (3H, s), 3,27-3,18 (2H, m), 2,94-2,86 (1H, m), 2,20-2,02 (2H, m), 0,71 (3H, t).	[M-OCH_2CH_2OH]$^+$ = 553

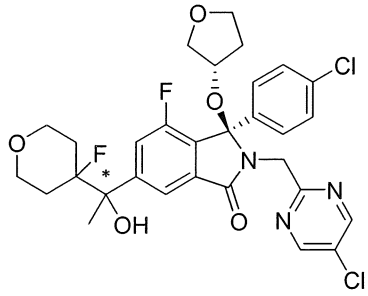
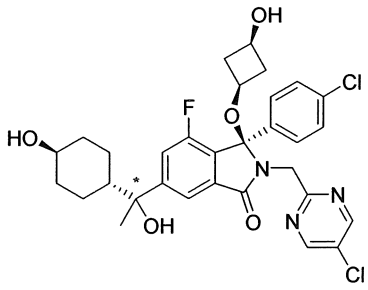
Từ axit thích hợp (hợp chất theo **Ví dụ điều chế 23 hoặc Ví dụ điều chế 36, Bước 1**), cùng với amin và rượu thích hợp, các hợp chất trong Bảng 6 dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 200** (Bước 3 và 4) và/hoặc **Ví dụ 203** (sử dụng $AlMe_3$).

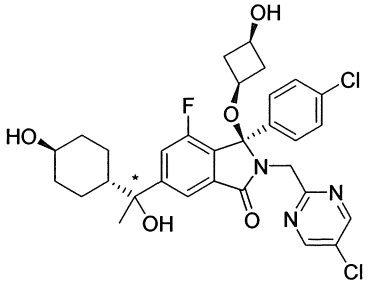
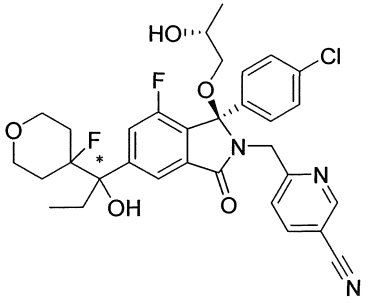
Phương pháp sắc ký HPLC điều chế không đối xứng được sử dụng để tách cả các hợp chất trung gian không đối ảnh và sản phẩm cuối. Trong Bảng dưới đây, dấu hoa thị (*) thể hiện hợp chất được tách dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện.

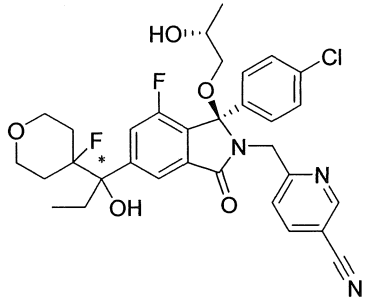
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
493		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** (**bước 3 và 4**) và Ví dụ **203**.	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,53 (2H, s), 7,83 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,35 (2H, d), 7,20 (2H, d), 4,73 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,25 - 4,19 (1H, m), 3,93 - 3,81 (3H, m), 3,75 - 3,58 (4H, m), 3,36 (1H, dd), 2,34 - 2,31 (1H, m), 1,96 - 1,60 (8H, m), 1,52 - 1,43 (1H, m).	$[M-H]^-$ = 618

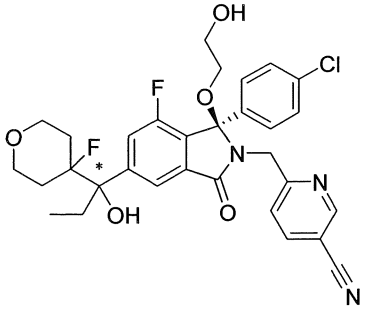
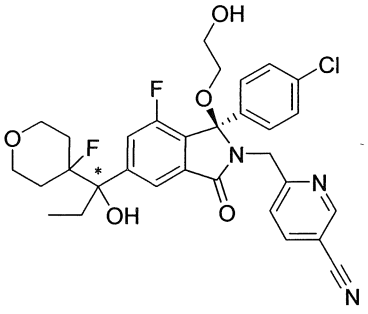
46018

603/725

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
494		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200** (**bước 3 và 4**) và Ví dụ **203**.	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,53 (2H, s), 7,86 (1H, s), 7,43 (1H, d), 7,33 (2H, d), 7,19 (2H, d), 4,73 - 4,58 (2H, m), 4,28 - 4,23 (1H, m), 3,93 - 3,81 (3H, m), 3,75 - 3,57 (4H, m), 3,35 (1H, dd), 2,29 (1H, d), 1,71 - 1,68 (8H, m), 1,48 - 1,45 (1H, m).	$[M-H]^-$ = 618
495		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-{1-hydroxy-1-[trans-4-hydroxyxyclohexyl}-3-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on *chất đồng phân rửa giải	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **203**. Cùng với khử bảo vệ cuối bằng TBAF	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,52 (2H, s), 7,72 (1H, d), 7,35 (2H, d), 7,30 (1H, dd), 7,21 (2H), 4,69 - 4,54 (2H, m), 3,73 - 3,56 (2H, m), 3,52 - 3,46 (1H, m), 2,34 - 2,25 (1H, m), 2,05 - 1,80 (6H, m), 1,69 - 1,55 (6H, m), 1,47 - 1,36 (2H, m), 1,28 - 1,09 (4H, m).	$[M+H]^+$ = 616.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
		chậm			
496		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-{1-hydroxy-1-[trans-4-hydroxyxyclohexyl}-3-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on: *chất đồng phân rửa giải nhanh	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **203**. Cùng với khử bảo vệ cuối bằng TBAF	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,52 (2H, s), 7,71 (1H, d), 7,36 - 7,29 (3H, m), 7,21 (2H, d), 4,67 (1H, d), 4,55 (1H, d), 3,74 - 3,59 (2H, m), 3,53 - 3,46 (1H, m), 2,34 - 2,25 (1H, m), 2,08 - 1,80 (6H, m), 1,69-1,55 (6H, m, đoạn chồng lên nhau H_2O), 1,45 - 1,38 (2H, m), 1,29 - 1,11 (4H, m).	$[M+H]^+$ = 616.
497		6-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-[(2*R*)-2-hydroxypropoxy]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200**, nhưng sử dụng	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,68 (1H, d), 7,83 (1H, dd), 7,76 (1H, s), 7,48 - 7,42 (2H, m), 7,29 (2H, d), 7,24 (2H, d), 4,63 - 4,50 (2H, m), 3,87 - 3,79 (3H, m), 3,68 - 3,59 (2H, m), 3,26 (1H, dd), 2,89 (1H, dd), 2,63 (1H, dd), 2,23 - 2,18 (2H,	$[M-H]^-$ = 610

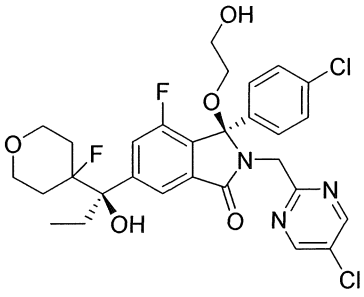
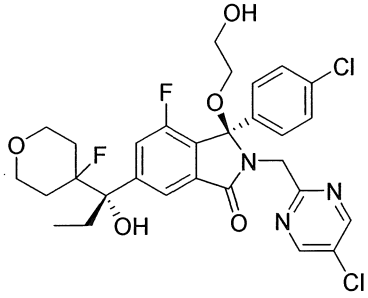
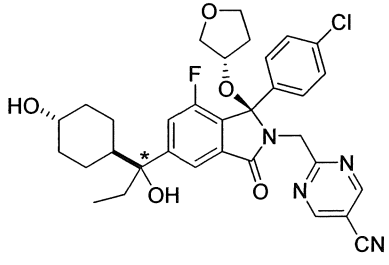
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
		2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Et_2Zn/EtLi trong Bước 5 (xem Ví dụ điều chế **30**)	m), 2,00 - 1,80 (4H, m), 1,55 - 1,45 (1H, m), 1,15 (3H, d), 0,71 (3H, t)	
498		6-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-[(2*R*)-2-hydroxypropoxy]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200**, nhưng sử dụng Et_2Zn/EtLi trong Bước 5 (xem Ví dụ điều chế **30**)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,70 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 7,78 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,30 - 7,23 (4H, m), 4,61 (1H, d), 4,51 (1H, d), 4,04 - 3,97 (1H, m), 3,88 - 3,78 (2H, m), 3,69 - 3,57 (2H, m), 3,15 - 3,01 (2H, m), 2,78 (1H, d), 2,22 (1H, dd), 2,17 (1H, d), 2,01 - 1,93 (4H, m), 1,51 - 1,44 (1H, m), 1,10 (3H, d), 0,70 (3H, t)	$[M-H]^-$ = 610

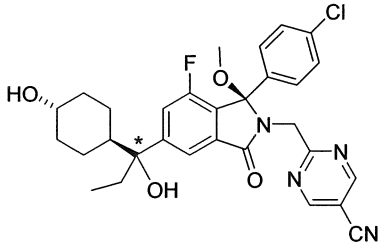
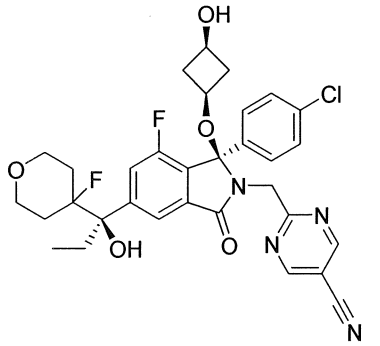
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
499		6-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-(2-hydroxyetoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ **200**, nhưng sử dụng Et_2Zn/EtLi trong Bước 5 (xem Ví dụ điều chế 30, Bước 1)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,69 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,25 - 7,23 (m, 2H), 4,63 - 4,49 (m, 2H), 3,86 - 3,77 (m, 3H), 3,69 - 3,59 (m, 3H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,23 - 3,17 (m, 1H), 2,58 - 2,54 (m, 1H), 2,22 - 2,15 (m, 2H), 2,02 - 1,83 (m, 3H), 1,67 - 1,45 (m, 2H), 0,71 (dd, 3H).	$[M+H]^+$ = 598
500		6-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-(2-hydroxyetoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-	Được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ 200, nhưng sử dụng	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,70 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,25 - 7,22 (m, 2H), 4,62 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 3,86 - 3,74 (m, 3H), 3,68 - 3,58 (m, 3H), 3,41 - 3,35 (m, 1H), 3,23 - 3,17 (m, 1H),	[M+H]+ = 598

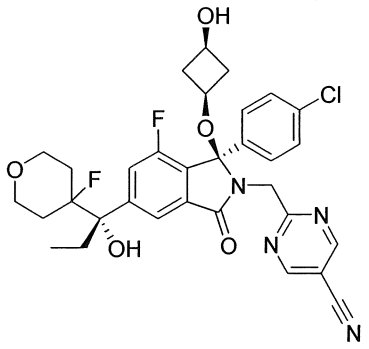
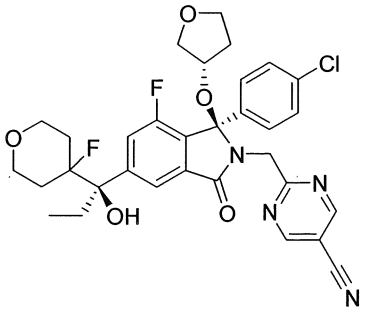
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Ghi chú	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
		cacbonitril	Et2Zn/EtLi trong Bước 5 (xem Ví dụ điều chế 30, Bước 1)	2,55 - 2,50 (m, 1H), 2,22 (dd, 1H), 2,15 (d, 1H), 2,02 - 1,80 (m, 3H), 1,68 - 1,43 (m, 2H), 0,71 (dd, 3H).	

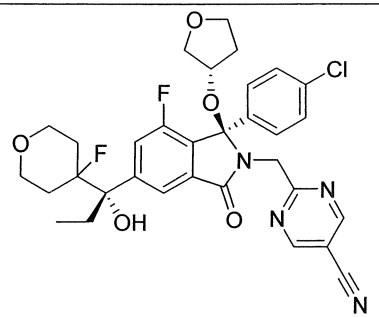
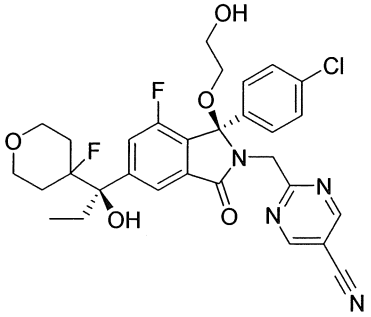
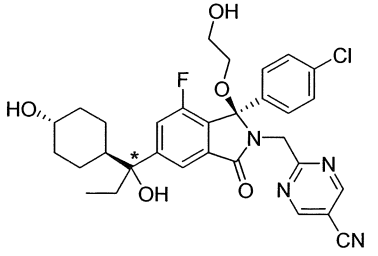
Từ hợp chất trung gian là axit thích hợp [ví dụ, axit (-)-(S)- hoặc (+)-(*R*)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(1-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1-hydroxypropyl)benzoic (hợp chất theo Ví dụ điều chế **35**, hợp chất theo Ví dụ điều chế **36 hoặc Ví dụ điều chế 34**), các hợp chất trong Bảng 7 dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong **Ví dụ 280,** bằng cách sử dụng amin thích hợp trong bước 1 và rượu trong bước 2. Phương pháp sắc ký HPLC điều chế không đối xứng được sử dụng để tách cả hợp chất trung gian không đối ảnh và sản phẩm cuối. Trong Bảng dưới đây, dấu hoa thị (*) thể hiện hợp chất được tách dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện.

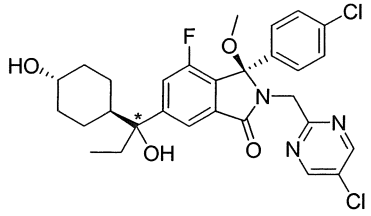
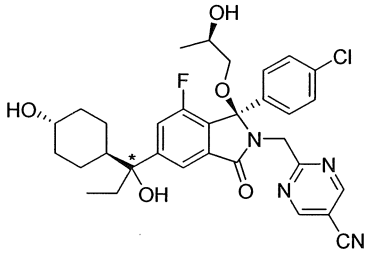
46018

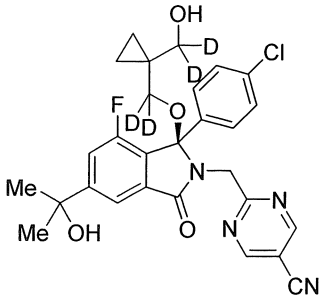
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
501		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1R)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,54 (2H, s), 7,78 (1H, s), 7,43 (1H, d), 7,38 - 7,35 (2H, m), 7,25 - 7,23 (2H, m), 4,71 - 4,58 (2H, m), 3,85 - 3,73 (3H, m), 3,68 - 3,57 (4H, m), 3,25 - 3,19 (1H, m), 2,27 - 2,18 (3H, m), 2,03 - 1,84 (3H, m), 1,69 - 1,59 (1H, m), 1,55 - 1,46 (1H, m), 0,71 (3H, t).	$[M+H]^+ = 608$
502		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1*S*)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,55 (2H, s), 7,79 (1H, s), 7,42 (1H, d), 7,35 (2H, d), 7,24 - 7,23 (2H, m), 4,70 (1H, d), 4,59 (1H, d), 3,88 - 3,73 (3H, m), 3,68 - 3,61 (4H, m), 3,26 - 3,20 (1H, m), 2,26 - 2,21 (3H, m), 2,01 - 1,96 (4H, m), 1,56 - 1,45 (1H, m), 0,71 (3H, t).	$[M+H]^+ = 608$
503		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-{1-hydroxy-1-[trans-4-hydroxyxyclohexyl]propyl}-3-oxo-1-[(*3S*)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,83 (2H, s), 7,67 (1H, s), 7,35 (3H, d), 7,20 (2H, d), 4,79 (1H, d), 4,64 (1H, d), 4,24 (1H, t), 3,94-3,85 (1H, m), 3,78-3,60 (2H, m), 3,56-3,41 (1H, m), 3,30 (1H, dd), 2,06 (1H, d), 2,01-1,84	$[M-C_4H_7O_2^-]^+ = 533$

		isoindol-2-yl]metyl} pyrimidin-5-cacbonitril	(5H, m), 1,83-1,73 (1H, m), 1,65 (1H, d), 1,45 (1H, d), 1,35-1,22 (3H, m), 1,22-1,04 (3H, m), 0,67 (3H, t).	
504		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-{1-hydroxy-1-[trans-4-hydroxyxyclohexyl]propyl}-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,84 (2H, s), 7,68 (1H, d), 7,39-7,30 (3H, m), 7,22 (2H, d), 4,74 (1H, dd), 4,66 (1H, dd), 3,54-3,42 (1H, m), 3,13 (3H, d), 2,02-1,85 (4H, m), 1,70-1,56 (3H, m), 1,44 (1H, s), 1,32 (2H, d), 1,22-1,05 (3H, m), 0,68 (3H, t).	$[M-C_4H_7O_2^-]]^+ = 533$
505		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1*R*)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-1-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,83 (2H, s), 7,75 (1H, s), 7,44 (1H, d), 7,38 (2H, d), 7,22 (2H, d), 4,69 - 4,68 (2H, m), 3,84 (2H, dd), 3,77 - 3,59 (4H, m), 2,43 - 2,34 (1H, m), 2,24 - 2,17 (2H, m), 2,11 - 1,79 (6H, m), 1,69 (1H, d), 1,55 - 1,45 (2H m), 0,71 (3H, t).	$[M-H]^- = 623$

506		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1*S*)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-1-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,83 (2H, s), 7,76 (1H, s), 7,44 (1H, d), 7,38 (2H, d), 7,22 (2H, d), 4,69 (2H, s), 3,88 - 3,80 (2H, m), 3,75 - 3,59 (4H, m), 2,42 - 2,33 (2H, m), 2,26 - 2,16 (1H, m), 2,09 - 1,82 (7H, m), 1,62 - 1,44 (2H, m), 0,71 (3H, t).	$[M+H]^+ = 625$
507		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1*R*)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-1-[(3*S*)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,83 (2H, s), 7,77 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,37 (2H, d), 7,20 (2H, d), 4,82 (1H, d), 4,63 (1H, d), 4,22 (1H, m), 3,95 - 3,80 (3H, m), 3,77 - 3,61 (4H, m), 3,32 (1H, dd), 2,25 - 2,18 (2H, m), 2,02 - 1,78 (5H, m), 1,67 - 1,46 (2H, m), 0,71 (3H, t).	$[M+H]^+ = 625$

508		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-1-[(3*S*)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,84 (2H, s), 7,83 (1H, s), 7,44 (1H, d), 7,35 (2H, d), 7,21 (2H, d), 4,77 (1H, d), 4,66 (1H, d), 4,31 - 4,24 (1H, m), 3,94 - 3,58 (7H, m), 3,33 (1H, dd), 2,24 - 2,19 (2H, m), 2,04 - 1,83 (4H, m), 1,77 - 1,62 (2H, m), 1,47 - 1,40 (1H, m), 0,71 (3H, t).	$[M+H]^+ = 625$
509		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1*R*)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-(2-hydroxyetoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,84 (2H, s), 7,78 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,38 (2H, d), 7,28 - 7,2 (2H, m), 4,79 - 4,66 (2H, m), 3,87 - 3,74 (3H, m), 3,71 - 3,60 (4H, m), 3,25 - 3,19 (1H, m), 2,22 - 2,19 (2H, m), 2,02 - 1,89 (4H, m), 1,67 - 1,62 (1H, m), 1,50 - 1,45 (1H, m), 0,72 (3H, t).	$[M - H]^- = 597$
510		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-{1-hydroxy-1-[trans-4-hydroxyxyclohexyl]propyl}-1-(2-hydroxyetoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-	.. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,84 (2H, s), 7,67 (1H, d), 7,37 (3H, d), 7,24-7,27 (2H, m, đoạn chồng lên nhau $CHCl_3$), 4,72 (2H, q), 3,80 - 3,59 (3H, m), 3,52 - 3,45 (1H, m), 3,25 - 3,19 (1H, m), 2,02 - 1,89 (6H, m), 1,69 - 1,64 (1H, m), 1,63 (1H, s), 1,41 -	[M - H]- = 593.

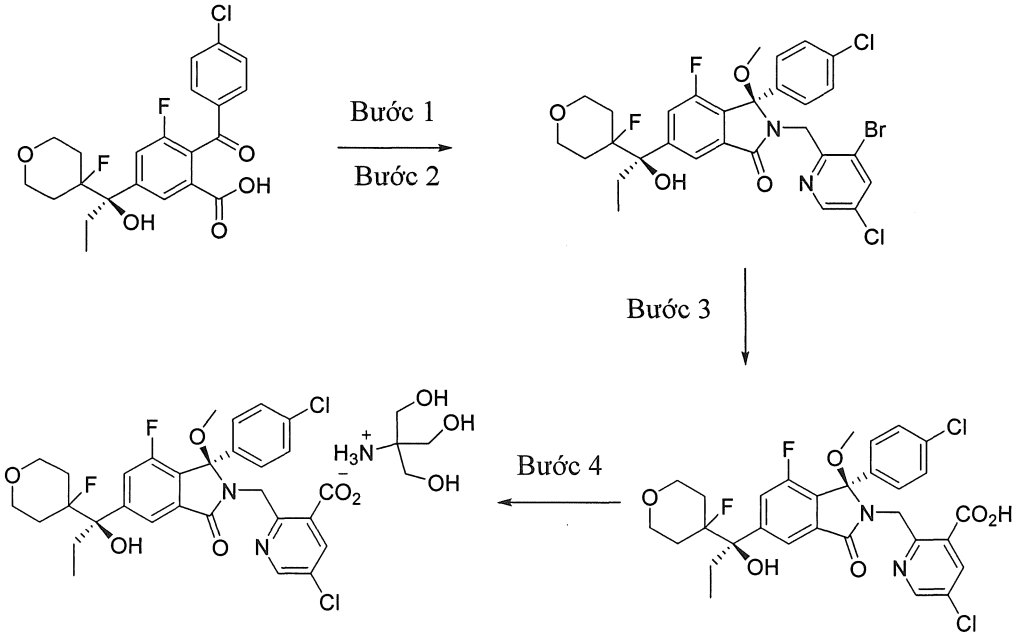
		cacbonitril	1,07 (6H, m), 0,68 (3H, t)	
511		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-{1-hydroxy-1-[trans-4-hydroxyxyclohexyl]propyl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,53 (2H, s), 7,67 (1H, d), 7,36 - 7,30 (3H, m), 7,21 (2H, d), 4,69 (1H, d), 4,60 (1H, d), 3,52 - 3,45 (1H, m), 3,09 (3H, s), 2,08 - 1,89 (5H, m), 1,69 - 1,64 (1H, m), 1,63 (2H, s), 1,40 - 1,07 (5H, m), 0,68 (3H, t).	$[M-H]^-$ = 572
512		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-{1-hydroxy-1-[trans-4-hydroxyxyclohexyl]propyl}-1-[(2R)-2-hydroxypropoxy]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,84 (2H, s), 7,67 (1H, s), 7,38 - 7,33 (3H, m), 7,24 (1H, s), 4,78 (1H, d), 4,67 (1H, d), 3,98 - 3,93 (1H, m), 3,48 - 3,47 (1H, m), 3,36 - 3,31 (1H, m), 3,03 (1H, dd), 2,11 - 1,89 (6H, m), 1,43 (1H, s), 1,36 - 1,10 (6H, m), 1,08 (3H, d), 0,69 (3H, dd). không quan sát được 2 proton có thể trao đổi	$[M-H]^-$ = 607

513		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-({1-[hydroxydideuterometyl]xycl opropyl}dideuterometoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,83 (2H, s), 7,79 (1H, d), 7,44 (1H, dd), 7,36 (2H, d), 7,22 (2H, d), 4,72 (1H, d), 4,70-4,62 (1H, m), 1,83 (1H, s), 1,74 (1H, s), 1,62 (6H, d), 0,55-0,43 (3H, m), 0,36-0,31 (1H, m)	[M-C3]+ = 435.

46018

614/725

Ví dụ 514: axit 5-clo-2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1*R*)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-carboxylic (muối tris(hydroxymetyl)aminometan)



Bước 1-2: 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 35**), (3-bromo-5-clopyridin-2-yl)metanamin và MeOH, bước 1-2 được thực hiện bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong **Ví dụ 280, bước 1-2**, để thu được (*R*)-2-((3-bromo-5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-((*R*)-1-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1-hydroxypropyl)-3-metoxyisoindolin-1-on. $[M+H]^+$ = 655.

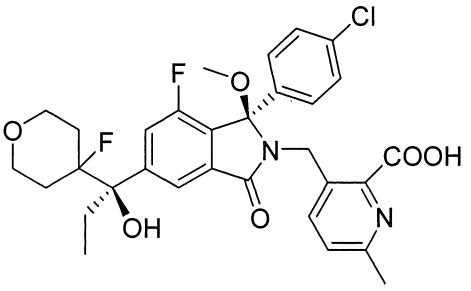
Bước 3: axit 5-clo-2-(((*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-((*R*)-1-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1-hydroxypropyl)-1-metoxy-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinic

Hỗn hợp của (*R*)-2-((3-bromo-5-clopyridin-2-yl)metyl)-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-((*R*)-1-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1-hydroxypropyl)-3-metoxyisoindolin-1-on (0,23g, 0,35mmol), $LiHCOO{\cdot}H_2O$ (0,10g, 1,41mmol), $Pd(OAc)_2$ (15,9mg, 0,2mmol), Xantphos (0,81g, 0,14mmol) và TEA (0,2ml, 1,41mmol) trong DMF (5ml) được loại khí trong 15 phút bằng N_2 và sau đó Ac_2O (0,13ml, 1,41mmol) được cho thêm từ từ vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong môi trường trơ trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và DMF được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được phân bố giữa nước (10ml) và EtOAc (10ml), pha

hữu cơ được tách ra và rửa bằng nước muối (4 × 50ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu cam nhạt, chất này được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha ngược. MS: $[M+H]^+ = 621$.

Bước 4: axit 5-clo-2-(((*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-((*R*)-1-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1-hydroxypropyl)-1-metoxy-3-oxoisoindolin-2-yl)metyl)nicotinic (140mg, 0,22mmol) được khuấy trong methanol (1ml) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó tris(hydroxymetyl)aminometan (27mg, 0,22mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút, trong thời gian này tất cả các chất rắn được hòa tan. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (128mg, 93%).^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,25 (1H, d), 7,91 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,35 (2H, d), 7,29 -7,19 (1H, m, đoạn chồng lên nhau $CDCl_3$), 7,20 (2H, d), 5,09 - 5,00 (1H, m), 4,72 - 4,67 (1H, m), 4,18 - 3,27 (12H, m), 3,09 (3H, s), 2,14 - 2,08 (1H, m), 1,93-1,62 (3H, m), 1,30 - 1,16 (1H, m), 0,60 (3H, dd) không có mặt nhóm NH3+. MS: $[M+H]^+ = 621$

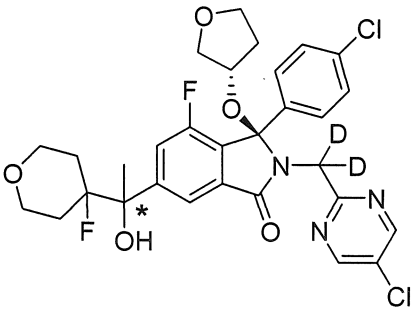
Ví dụ 515: axit 3-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1R)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}-6-metylpyridin-2-carboxylic



Từ hợp chất theo Ví dụ điều chế **41**, 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 514.** 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,73 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,33-7,22 (4H, m), 7,05 (1H, d), 6,78 (1H, d), 4,52 (2H, s), 3,81 (1H, dd), 3,49 (1H, d), 3,37 (11H, s), 2,87 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,21-2,08 (1H, m), 2,05-1,70 (5H, m), 0,60 (3H, t). MS: $[M-H^-]^- = 599$

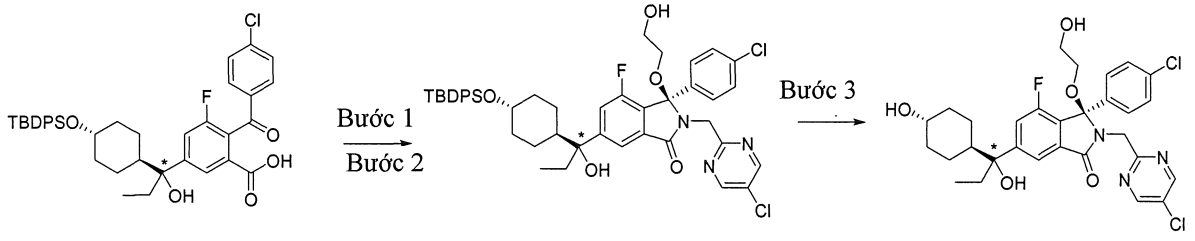
Ví dụ 516: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)dideuterometyl]-4-flo-6-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (hợp chất theo Ví dụ này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn

ở vị trí được thể hiện*)



Cho thêm K_2CO_3 vào dung dịch chứa (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 493**) (25mg 0,04mmol) trong CD_3OD (2,4ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ. D_2O được thêm vào và hợp chất này được chiết bằng $CHCl_3$. Pha hữu cơ được làm khô và dung môi được làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (24,6mg, 98%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,75 (2H, s), 7,77 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,31 (4H, s), 5,89 (1H, s), 4,21-4,14 (1H, m), 3,87-3,67 (3H, m), 3,63-3,55 (1H, m), 3,52-3,41 (2H, m), 3,19 (1H, dd), 2,09-1,97 (1H, m), 1,97-1,61 (5H, m), 1,58 (3H, s), 1,05 (1H, d). MS:$[M+H]^+$= 534 (M-C-3 mạch bên).

Ví dụ 517: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-{1-hydroxy-1-[trans-4-hydroxyxyclohexyl]propyl}-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (hợp chất theo Ví dụ này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)

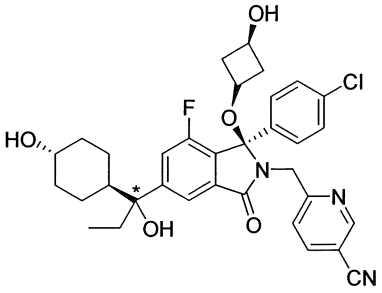
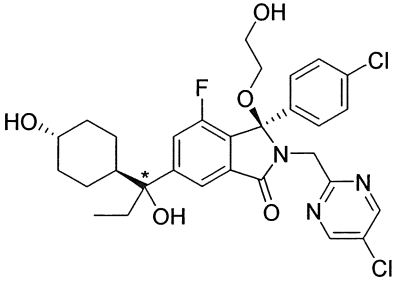


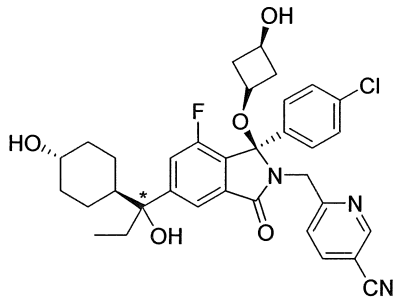
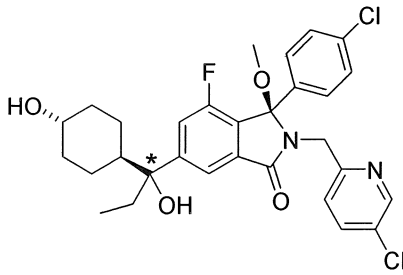
Bước 1-2: từ axit (-)-5-(1-trans-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)xyclohexyl)-1-hydroxypropyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (hợp chất theo Ví dụ điều chế **36, bước 2**) và (5-clopyrimidin-2-yl)metanamin, Bước 1-2 được thực hiện bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong **Ví dụ 280** để thu được (3*R*)-6-(1-*trans*-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)xyclohexyl)-1-hydroxypropyl)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyrimidin-2-yl)metyl)-4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)isoindolin-1-on.

MS: $[M\text{-}OH(CH_2)_2O]^+ = 782$.

Bước 3: Cho thêm nhỏ giọt tetrabutylamoni florua (TBAF) (0,76ml, 1M trong THF, 0,76mmol) vào (3*R*)-6-(1-*trans*-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)xyclohexyl)-1-hydroxypropyl)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyrimidin-2-yl)metyl)-4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)isoindolin-1-on (160mg, 0,19mmol) trong THF (5ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 11 ngày. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (40ml) và chiết bằng etyl axetat (2 × 40ml). 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, 30% đến 100% etyl axetat trong iso-hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,88g, 80%) dưới dạng hỗn hợp của chất đồng phân không đối quang. 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 (27mg). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,54 (2H, s), 7,65 (1H, s), 7,37 - 7,30 (3H, m), 7,24 - 7,23 (2H, m), 4,64 (2H, q), 3,80 - 3,72 (1H, m), 3,68 - 3,58 (2H, m), 3,51 - 3,44 (1H, m), 3,25 - 3,20 (1H, m), 2,24 - 2,20 (1H, m), 2,08 - 1,88 (6H, m), 1,68 - 1,61 (1H, m), 1,38 - 1,10 (6H, m), 0,67 (3H, t). MS: $[M+H]+ = 604$

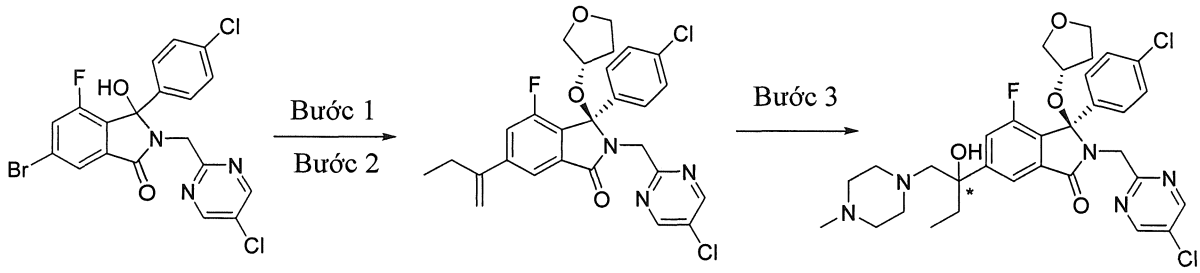
Từ hợp chất trung gian là axit thích hợp, axit (-)-5-(1-*trans*-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)xyclohexyl)-1-hydroxypropyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic hoặc axit (+)-5-(1-*trans*-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)xyclohexyl)-1-hydroxypropyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (hợp chất theo Ví dụ điều chế **36**: **bước 2**), các hợp chất trong Bảng 8 dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong **Ví dụ 280,** bằng cách sử dụng amin thích hợp trong bước 1 và rượu trong bước 2. Các hợp chất thu được dưới dạng chất đồng phân đơn, có cấu hình được thể hiện (*), bằng cách sử dụng HPLC điều chế không đối xứng.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
518		6-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-{1-hydroxy-1-[trans-4-hydroxyxyclohexyl]propyl}-3-oxo-1-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,68 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 7,65 (1H, s), 7,33 - 7,28 (4H, m), 7,21 (2H, d), 4,64 (d,1H), 4,49 (1H, d), 3,71 - 3,61 (1H, m), 3,52 - 3,44 (1H, m), 3,38 - 3,29 (1H, m), 2,22 - 2,13 (1H, m), 2,09 - 1,87 (6H, m), 1,79 - 1,63 (3H, m), 1,62 (1H, s), 1,40 (1H, d), 1,31 - 1,07 (6H, m), 0,66 (3H, dd).	$[M+H]^+ = 620$
519		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-{1-hydroxy-1-[trans-4-hydroxyxyclohexyl]propyl}-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,54 (2H, s), 7,65 (1H, s), 7,37 - 7,33 (3H, m), 7,24 (2H, d), 4,64 (2H, q), 3,80 - 3,72 (1H, m), 3,68 - 3,58 (2H, m), 3,52 - 3,45 (1H, m), 3,25 - 3,19 (1H, m), 2,23 (1H, dd),	$[M+H]^+ = 604$

		1H-isoindol-1-on	2,07 - 1,88 (6H, m), 1,68 - 1,61 (1H, m), 1,39 - 1,06 (6H, m), 0,67 (3H, t).	
520		6-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-{1-hydroxy-1-[trans-4-hydroxyxyclohexyl]propyl}-3-oxo-1-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,68 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 7,69 (1H, s), 7,32 (1H, d), 7,28 (2H, s), 7,26 (2H, s), 7,25 - 7,19 (3H, m), 4,65 (1H, d), 4,47 (1H, d), 3,67 (1H, dd), 3,50 - 3,46 (1H, m), 3,39 - 3,31 (1H, m), 2,21 - 2,12 (1H, m), 2,08 - 1,88 (6H, m), 1,79 - 1,66 (2H, m), 1,63 (1H, s), 1,42 (1H, d), 1,30 - 1,25 (2H, m), 1,25 - 1,07 (3H, m), 0,67 (3H, dd).	$[M+H]^+ = 620$
521		6-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-{1-hydroxy-1-[trans-4-hydroxyxyclohexyl]propyl}-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,71 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,70 (1H, s), 7,44-7,32 (2H, m), 7,32-7,26 (2H, m), 7,23 (2H, d), 4,68 (1H, d), 4,54 (1H, d), 3,50 (1H, s), 2,97 (3H, s), 2,13-1,84 (5H, m), 1,73-1,58 (3H, m), 1,34 (1H, d), 1,31-1,24 (2H, m), 1,24-1,07 (2H, m), 0,70 (3H, t).	$[M-OMe^-]+ =$ 532.

Ví dụ 522 và 523: (3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)butan-2-yl]-3-[(3*S*)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(*cả hai chất đồng phân được tách và phân lập)



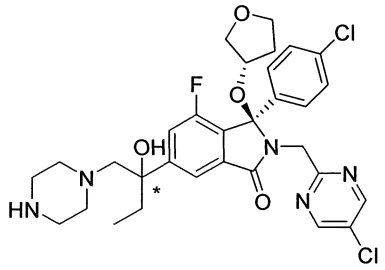
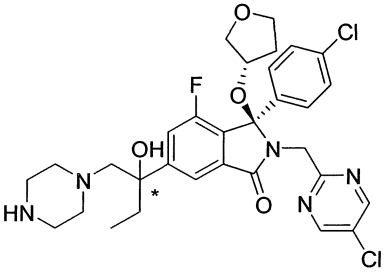
Bước 1-2: bằng cách sử dụng (S)-tetrahydrofuran-3-ol và 2-(but-1-en-2-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (hợp chất theo Ví dụ điều chế **37**), bước 1 và 2 được thực hiện bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong **Ví dụ 14** (bước 1-2) tương ứng; để thu được (*R*)-6-(but-1-en-2-yl)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyrimidin-2-yl)metyl)-4-flo-3-(((*S*)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)isoindolin-1-on. MS $[M+Na]^+ = 550$.

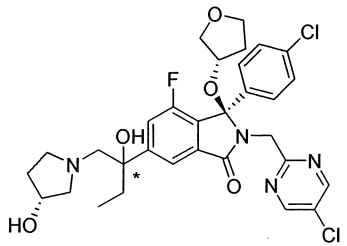
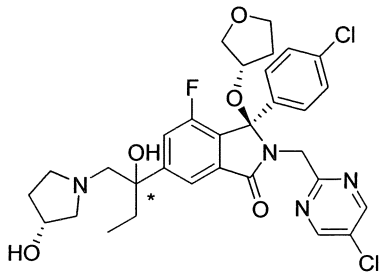
Bước 3: Cho thêm *N*-bromosucxinimit (168mg, 0,95mmol) theo một phần vào dung dịch khuấy chứa (R)-6-(but-1-en-2-yl)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyrimidin-2-yl)metyl)-4-flo-3-(((S)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)isoindolin-1-on (250mg, 0,47mmol) và H_2O (0,5ml, 12,33mmol) trong DMSO (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Sau thời điểm này, 1-metylpiperazin (235mg, 2,35mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế pha ngược để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (140mg) dưới dạng hỗn hợp của chất đồng phân không đối quang,hỗn hợp này được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

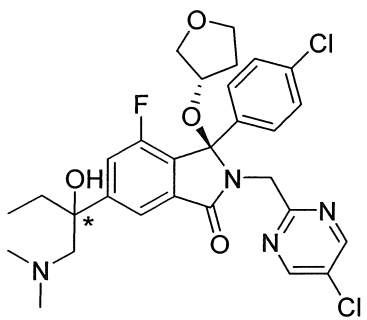
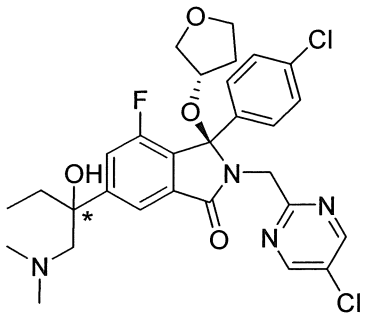
Hợp chất theo Ví dụ **522:** *chất đồng phân rửa giải nhanh ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,52 (2H, s), 7,74 (1H, d), 7,40 (1H, dd), 7,32 (2H, d), 7,18 (2H, d), 4,70 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,22 (1H, ddd), 3,88 (1H, q), 3,73 - 3,62 (2H, m), 3,25 (1H, dd), 2,84 (1H, d), 2,73 (1H, d), 2,50 - 2,46 (1H, m), 2,34 - 2,31 (8H, m), 2,23 (3H, s), 1,85 - 1,69 (4H, m), 0,69 (3H, Hz, dd). MS $[M+H]^+ = 644$.

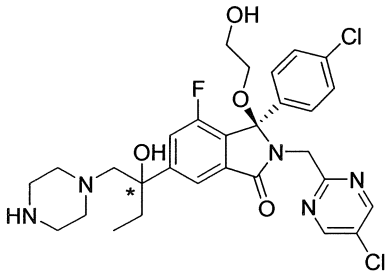
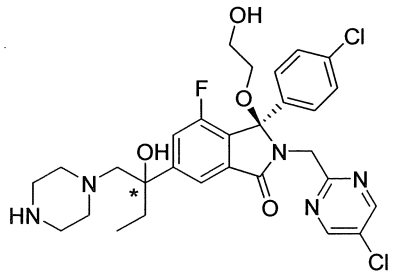
Hợp chất theo Ví dụ **523:** *chất đồng phân rửa giải chậm: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,52 (2H, s), 7,71 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 7,32 (2H, d), 7,18 (2H, d), 4,70 (1H, d), 4,58 (1H, d), 4,53 - 4,53 (1H, m), 4,25 - 4,19 (1H, m), 3,88 (1H, q), 3,73 - 3,60 (2H, m), 3,19 (1H, dd), 2,84 (1H, d), 2,72 (1H, d), 2,45 - 2,39 (2H, m), 2,30 (6H, s), 2,22 (3H, s), 1,86 - 1,68 (4H, m), 0,71 (3H, dd). MS $[M+H]^+ = 644$.

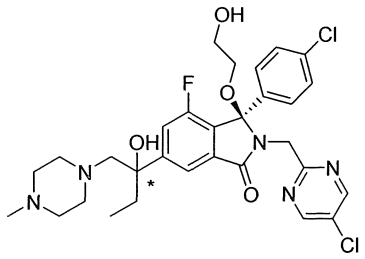
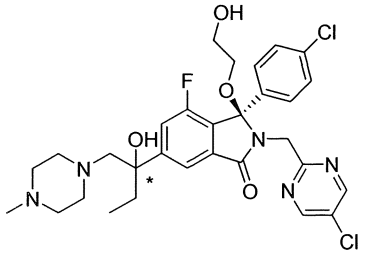
Các hợp chất trong Bảng 9 dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong **Ví dụ 522** với rượu và amin thích hợp được sử dụng trong các bước 1 và 3 tương ứng. Phương pháp SFC điều chế không đối xứng được sử dụng để phân lập các sản phẩm dưới dạng chất đồng phân đơn. Trong Bảng dưới đây, dấu hoa thị thể hiện hợp chất được tách dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện.

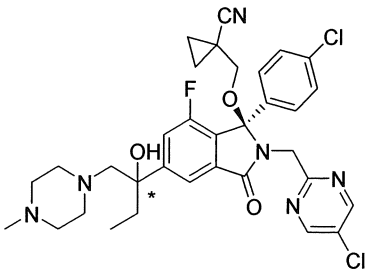
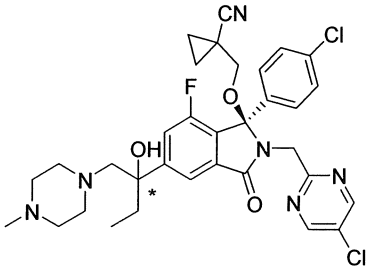
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
524		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[2-hydroxy-1-(piperazin-1-yl)butan-2-yl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (*chất đồng phân rửa giải nhanh)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,52 (2H, s), 7,75 (1H, d), 7,40 (1H, dd), 7,32 (2H, d), 7,18 (2H, d), 4,70 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,25 - 4,19 (1H, m), 3,91 - 3,84 (1H, m), 3,73 - 3,62 (2H, m), 3,25 (1H, dd), 2,85 - 2,67 (6H, m), 2,38 (2H, s), 2,30 - 2,24 (2H, m), 1,85 - 1,72 (4H, m), 0,69 (3H, dd)	$[M+H]^+$ = 630
525		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[2-hydroxy-1-(piperazin-1-yl)butan-2-yl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,52 (2H, s), 7,72 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 7,32 (2H, d), 7,18 (2H, d), 4,70 (1H, d), 4,58 (1H, d), 4,21 (1H, ddd), 3,87 (1H, q), 3,72 - 3,59 (2H, m), 3,19 (1H, dd), 2,85 - 2,66 (6H, m), 2,38 (2H, d), 2,27 - 2,23 (2H, m),	$[M+H]^+$ = 630.

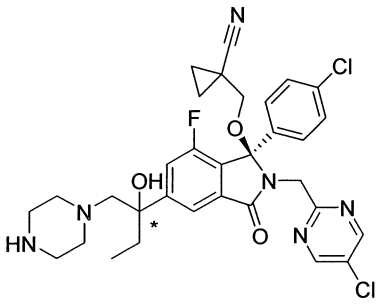
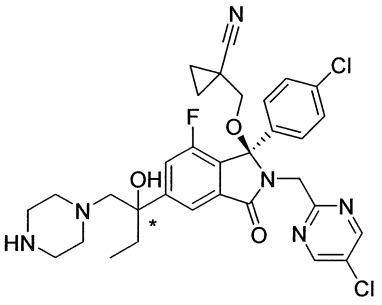
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
		isoindol-1-on (*chất đồng phân rửa giải chậm)	1,86 - 1,69 (4H, m), 0,71 (3H, dd)	
526		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-{2-hydroxy-1-[(3*R*)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]butan-2-yl}-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (*chất đồng phân rửa giải nhanh)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,53 (2H, s), 7,78 (1H, s), 7,40 (1H, d), 7,33 (2H, d), 7,19 (2H, d), 4,70 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,30 - 4,19 (2H, m), 3,88 (1H, q), 3,73 - 3,62 (2H, m), 3,26 (1H, dd), 3,00 (1H, d), 2,91 (1H, d), 2,75 (1H, dd), 2,61 (1H, dd), 2,38 - 2,31 (2H, m), 2,09 - 2,00 (1H, m), 1,84 - 1,61 (7H, m), 0,71 (3H, dd)	$[M+H]^+$= 631
527		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-{2-hydroxy-1-[(3*R*)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]butan-2-yl}-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,52 (2H, s), 7,73 (1H, s), 7,47 (1H, d) 7,33 (2H, d), 7,19 (2H, d), 4,71 (1H, d), 4,58 (1H, d), 4,27 - 4,18 (2H, m), 3,88 (1H, q), 3,74 - 3,59 (2H, m), 3,23 (1H, dd), 3,02 (1H, d), 2,89 (1H, d), 2,62 - 2,52 (2H, m), 2,39 - 2,33 (2H, m), 2,08 - 1,97 (1H, m), 1,92 –	$[M+H]^+$= 631

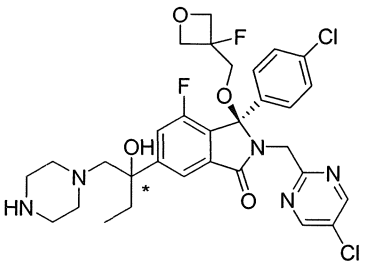
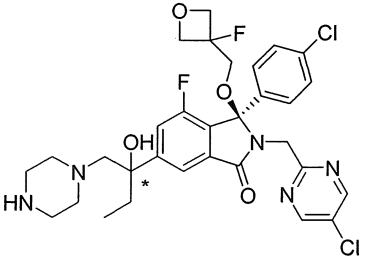
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
		(*chất đồng phân rửa giải chậm)	1,50 (7H, m), 0,72 (3H, dd)	
528		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-6-[1-(dimetylamino)-2-hydroxybutan-2-yl]-4-flo-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,52 (2H, s), 7,75 (1H, d), 7,41 (1H, dd), 7,32 (2H, d), 7,18 (2H, d), 4,70 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,25 - 4,20 (1H, m), 3,88 (1H, q), 3,73 - 3,63 (2H, m), 3,30 - 3,24 (1H, m), 2,78 - 2,72 (2H, m), 2,61 (1H, s), 2,11 (6H, s), 1,81 - 1,70 (4H, m), 0,69 (3H, dd)	$[M+H]^+$ = 589
529		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-6-[1-(dimetylamino)-2-hydroxybutan-2-yl]-4-flo-3-[(3*S*)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,52 (2H, s), 7,72 (1H, d), 7,48 - 7,44 (1H, m), 7,32 (2H, d), 7,18 (2H, d), 4,71 (1H, d), 4,58 (1H, d), 4,24 - 4,18 (1H, m), 3,95 - 3,84 (1H, m), 3,73 - 3,62 (2H, m), 3,24 (1H, dd), 2,73 (2H, d), 2,10 (6H, s), 1,86 - 1,71 (4H, m), 0,70 (3H, dd)	$[M+H]^+$ = 589

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
530		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[2-hydroxy-1-(piperazin-1-yl)butan-2-yl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (*chất đồng phân rửa giải nhanh)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,54 (2H, s), 7,70 (1H, s), 7,41 (1H, d), 7,33 (2H, d), 7,23 (2H, d), 4,70 - 4,56 (2H, m), 3,80 - 3,72 (m,1H), 3,66 - 3,56 (2H, m), 3,24 - 3,18 (1H, m), 2,83 - 2,66 (6H, m), 2,42 - 2,38 (2H, m), 2,29 - 2,23 (2H, m), 1,78 - 1,69 (2H, m), 0,70 (3H, dd)	$[M+H]^+$ = 604
531		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[2-hydroxy-1-(piperazin-1-yl)butan-2-yl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (*chất đồng phân rửa giải chậm)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,54 (2H, s), 7,72 (1H, s), 7,40 (1H, d), 7,33 (2H, d), 7,23 (2H, d), 4,70 - 4,56 (2H, m), 3,78 - 3,71 (1H, m), 3,66 - 3,56 (2H, m), 3,21 - 3,16 (1H, m), 2,83 - 2,77 (5H, m), 2,68 (1H, d), 2,39 (2H, s), 2,31 - 2,26 (2H, m), 1,79 - 1,69 (2H, m), 0,70 (3H, dd)	$[M+H]^+$ = 604

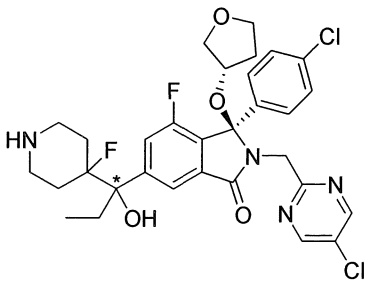
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
532		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)butan-2-yl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (*chất đồng phân rửa giải nhanh)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,54 (2H, s), 7,70 (1H, s), 7,41 (1H, d), 7,33 (2H, d), 7,23 (2H, d), 4,68 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,52 (1H, s), 3,80 - 3,72 (1H, m), 3,66 - 3,56 (2H, m), 3,24 - 3,18 (1H, m), 2,82 (1H, d), 2,72 (1H, d), 2,46 - 2,26 (8H, m), 2,22 (3H, s), 1,78 - 1,70 (2H, m), 0,70 (3H, dd)	$[M+H]^+$ = 618
533		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)butan-2-yl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (*chất đồng phân rửa giải chậm)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,54 (2H, s), 7,71 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,33 (2H, d), 7,23 (2H, d), 4,69 - 4,56 (2H, m), 4,50 (1H, s), 3,73 (1H, s), 3,65 - 3,56 (2H, m), 3,22 - 3,16 (1H, m), 2,82 (1H, d), 2,72 (1H, d), 2,52-2,25 (7H, m), 2,26 (1H, s), 2,23 (3H, s), 1,75 (2H, ddd), 0,70 (3H, dd)	$[M+H]^+$ = 618

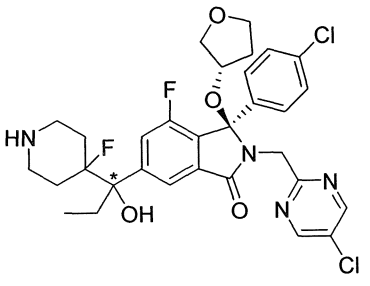
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
534		1-({[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)butan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropan-1-cacbonitril (*chất đồng phân rửa giải nhanh)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,57 (2H, s), 7,73 (1H, d), 7,40 - 7,34 (3H, m), 7,28 (2H, s), 4,72 (1H, d), 4,54 - 4,48 (2H, m), 3,87 (1H, d), 2,88 (1H, d), 2,76 (2H, dd), 2,49 - 2,33 (8H, m), 2,25 (3H, s), 1,78 - 1,71 (2H, m), 1,26 (2H, dd), 0,90 - 0,74 (2H, m), 0,69 (3H, dd)	$[M+H]^+$= 653
535		1-({[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)butan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropan-1-cacbonitril (*chất đồng phân rửa giải	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,57 (2H, s), 7,68 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 7,37 (2H, d), 7,28 (2H, d), 4,73 (1H, d), 4,51 (2H, d), 3,92 (1H, d), 2,87 - 2,79 (2H, m), 2,72 (1H, d), 2,47 - 2,25 (8H, br m), 2,23 (3H, s), 1,78 - 1,71 (2H, m), 1,29 - 1,23 (2H, m), 0,92 - 0,86 (1H, m), 0,81 - 0,75 (1H, m), 0,71 (3H, dd)	$[M+H]^+$= 653

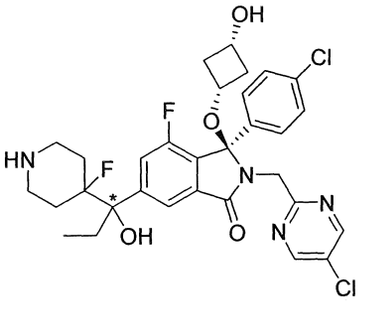
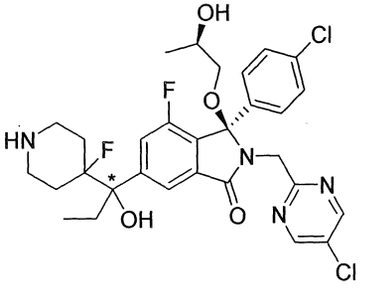
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
		chậm)		
536		1-({[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[2-hydroxy-1-(piperazin-1-yl)butan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril (*chất đồng phân rửa giải nhanh)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,57 (2H, s), 7,68 (1H, s), 7,44 (1H, dd), 7,36 (2H, d), 7,29 - 7,26 (2H, m), 4,73 (1H, d), 4,51 (1H, d), 3,91 (1H, d), 2,87 - 2,66 (7H, m), 2,44 - 2,37 (2H, m), 2,29 - 2,23 (2H, m), 1,78 - 1,71 (2H, m), 1,28 - 1,23 (2H, m), 0,92 - 0,87 (1H, m), 0,80 - 0,75 (1H, m), 0,71 (3H, dd)	$[M+H]^+$= 639
537		1-({[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[2-hydroxy-1-(piperazin-1-yl)butan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril (*chất đồng phân rửa giải chậm)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,57 (2H, s), 7,72 (1H, s), 7,41 - 7,35 (3H, m), 7,28 - 7,26 (2H, m), 4,72 (1H, d), 4,51 (1H, d), 3,87 (1H, d), 2,87 (1H, d), 2,81 - 2,67 (6H, m), 2,44 - 2,38 (2H, m), 2,30 (2H, dd), 1,75 (2H, q), 1,26 (2H, dd), 0,89 - 0,86 (1H, m), 0,79 - 0,75 (1H, m), 0,70 (3H, dd)	$[M+H]^+$= 639

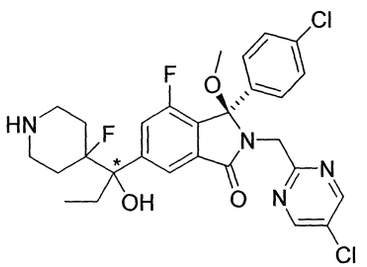
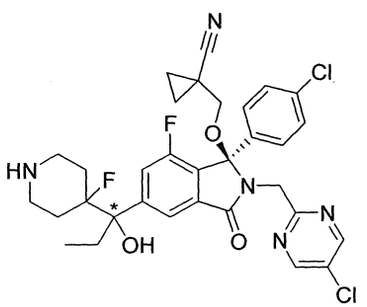
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
538		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-3-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]-6-[2-hydroxy-1-(piperazin-1-yl)butan-2-yl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (*chất đồng phân rửa giải nhanh)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,55 (2H, s), 7,76 (1H, s), 7,42 (1H, d), 7,31 (2H, d), 7,25 - 7,23 (2H, m), 4,77 - 4,67 (3H, m), 4,56 - 4,48 (3H, m), 4,32 (1H, dd), 4,03 (1H, dd), 3,33 (1H, dd), 2,83 - 2,68 (6H, m), 2,41 (2H, s), 2,31 - 2,28 (2H, m), 1,80 - 1,73 (2H, m), 1,26 - 1,20 (1H, m), 0,71 (3H, dd)	$[M+H]^+$ = 648
539		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-3-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]-6-[2-hydroxy-1-(piperazin-1-yl)butan-2-yl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (*chất đồng phân rửa giải chậm)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,55 (2H, s), 7,73 (1H, s), 7,45 (2H, d), 7,31 (2H, d), 7,24 - 7,21 (2H, m), 4,77 - 4,67 (3H, m), 4,57 - 4,47 (3H, m), 4,32 (1H, dd), 4,04 (1H, dd), 3,36 (1H, dd), 2,84 - 2,68 (6H, m), 2,40 (2H, d), 2,31 - 2,26 (2H, m), 1,79 - 1,72 (2H, m), 0,72 (3H, dd).	$[M+H]^+$ = 648

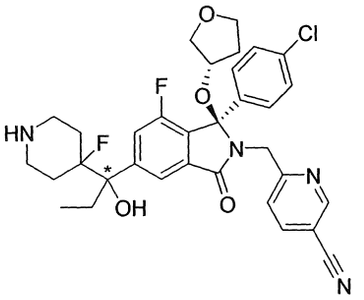
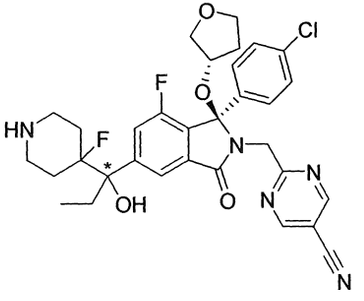
Từ hợp chất trung gian là axit thích hợp [ví dụ, axit (-)-5-(1-(1-(tert-butoxycacbonyl)-4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic - chất đồng phân rửa giải chậm (hợp chất theo Ví dụ điều chế **38**)], các hợp chất trong Bảng 10 dưới đây được điều chế theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 286**, **bước 1 và 2,** bằng cách sử dụng amin thích hợp trong **bước 1** và rượu trong **bước 2.** Các amin thích hợp được mua trên thị trường hoặc được điều chế như đã mô tả (ví dụ, hợp chất theo Ví dụ điều chế **19**). Các rượu thích hợp, nếu không có bán trên thị trường, được điều chế như được mô tả ở đây (ví dụ, hợp chất theo Ví dụ điều chế **1**). Các hợp chất thu được ở dạng chất đồng phân đơn (*), với cấu hình được thể hiện, bằng cách sử dụng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng.

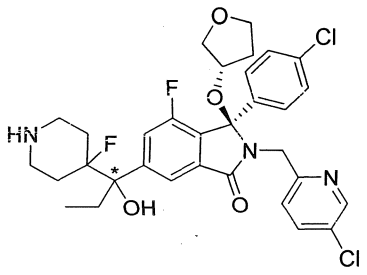
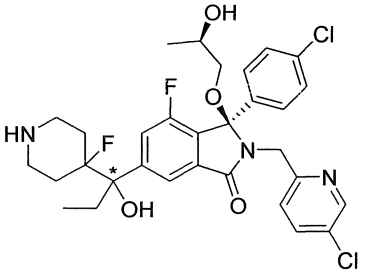
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR và ghi chú	Dữ liệu MS
540		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế từ axit (+)-5-(1-(1-(tert-butoxycacbonyl)-4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic – chất đồng phân rửa giải nhanh ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,53 (2H, s), 7,75 (1H, s), 7,52 - 7,47 (1H, m), 7,36 (2H, d), 7,22 (2H, d), 4,59 (2H, s), 4,29 - 4,23 (1H, m), 3,99 - 3,92 (1H, m), 3,71 - 3,65 (1H, m), 3,57 (1H, dd), 3,48 (1H, dd), 2,95 - 2,82 (4H, m), 2,25 - 2,16 (2H, m), 2,06 - 1,86	$[M+H]^+$ = 633

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR và ghi chú	Dữ liệu MS
			(3H, m), 1,82 - 1,77 (1H, m), 1,68 (2H, dd), 1,44 - 1,38 (1H, m), 1,30 - 1,25 (1H, m), 0,70 (3H, t).	
541		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	Được điều chế từ 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, $CDCl_3$) 8,53 (2H, s), 7,76 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,37 (2H, d), 7,19 (2H, d), 4,74 (1H, d), 4,58 (1H, d), 4,21 (1H, ddd), 3,88 (1H, q), 3,74 - 3,62 (2H, m), 3,29 (1H, dd), 2,96 - 2,82 (4H, m), 2,26 - 2,16 (2H, m), 2,06 - 1,95 (2H, m), 1,88 - 1,60 (4H, m), 1,45 - 1,20 (2H, m), 0,69 (3H, dd).	$[M+H]^+$ = 633

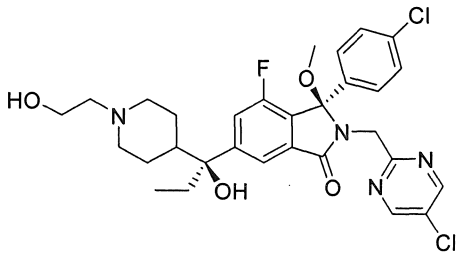
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR và ghi chú	Dữ liệu MS
542		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,53 (2H, s), 7,83 (1H, s), 7,37 - 7,31 (3H, m), 7,22 (2H, d), 4,68 (1H, d), 4,53 (1H, d), 3,74 - 3,61 (2H, m), 2,95 - 2,81 (4H, m), 2,33 - 2,14 (2H, m), 2,07 - 1,93 (4H, m), 1,88 - 1,57 (6H, m), 1,49 - 1,25 (1H, m), 0,68 (3H, t).	$[M+H]^+$ = 633
543		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-[(2R)-2-hydroxypropoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,54 (2H, s), 7,76 (1H, s), 7,44 (1H, d), 7,36 (2H, d), 7,24 (2H, d), 4,65 (2H, d), 4,02 - 3,95 (1H, m), 3,33 (1H, dd), 3,04 (1H, dd), 2,94 - 2,82 (4H, m), 2,61 (1H, s), 2,25 - 2,15 (1H, m), 2,06 - 1,95 (2H, m), 1,83 - 1,74 (1H, m), 1,44 - 1,24 (2H, m), 1,09 (3H, d), 0,70 (3H, t), 0,07 (2H, s).	$[M+H]^+$ = 621

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR và ghi chú	Dữ liệu MS
544		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,53 (2H, s), 7,79 (1H, s), 7,44 (1H, d), 7,36 (2H, d), 7,22 (2H, d), 4,69 (1H, d), 4,60 (1H, d), 3,09 (3H, s), 2,96 - 2,82 (4H, m), 2,27 - 2,16 (1H, m), 2,07 - 1,95 (2H, m), 1,84 - 1,56 (2H, m), 1,44 - 1,25 (1H, m), 0,70 (3H, t), không có mặt nhóm OH và NH.	$[M+H]^+$ = 577
545		1-({[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-(4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,57 (2H, s), 7,77 (1H, s), 7,46 - 7,39 (3H, m), 7,29 (2H,d), 4,73 (1H, d), 4,53 (1H, d), 3,91 (1H, d), 2,94 - 2,85 (5H, m), 2,24 - 2,14 (2H, m), 2,06 - 1,95 (2H, m), 1,82 - 1,74 (1H, m), 1,70 - 1,64 (2H, m), 1,43 - 1,24 (3H, m), 0,95 - 0,79 (2H, m), 0,70 (3H, t).	$[M+H]^+$ = 642

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR và ghi chú	Dữ liệu MS
546		6-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-1-[(3*S*)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,65 (1H, d), 7,80 - 7,77 (2H, m), 7,50 (1H, d), 7,34 (1H, d), 7,24 (2H, d), 7,16 (2H, d), 4,70 (1H, d), 4,55 (1H, d), 4,05 - 3,98 (1H, m), 3,87 (1H, q), 3,72 - 3,59 (2H, m), 3,27 (1H, dd), 3,00 - 2,85 (4H, m), 2,26 - 2,16 (2H, m), 2,08 - 1,63 (7H, m), 1,53 - 1,34 (1H, m), 0,69 (3H, t).	$[M+H]^+$ = 623
547		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-1-[(3*S*)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,83 (2H, s), 7,76 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,38 (2H, d), 7,19 (2H, d), 4,83 (1H, d), 4,62 (1H, d), 4,25 - 4,19 (1H, m), 3,90 (1H, q), 3,76 - 3,64 (2H, m), 3,32 (1H, dd), 2,97 - 2,85 (4H, m), 2,26 - 2,17 (2H, m), 2,09 - 1,73 (6H, m), 1,47 - 1,32 (3H, m), 0,69 (3H, dd).	$[M+H]^+$ = 624

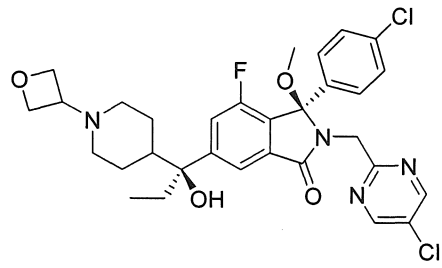
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR và ghi chú	Dữ liệu MS
548		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-[(3*S*)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,33 (1H, d), 7,76 (1H, s), 7,52 - 7,46 (2H, m), 7,24 - 7,16 (5H, m), 4,56 (2H, dd), 4,01 - 3,95 (1H, m), 3,84 (1H, q), 3,69 - 3,57 (2H, m), 3,23 (1H, dd), 2,95 - 2,83 (4H, m), 2,26 - 1,77 (5H, m), 1,46 - 1,25 (3H, m), 0,68 (3H, dd), Không quan sát thấy nhóm có thể trao đổi.	$[M+H]^+$ = 632
549		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-[(2*R*)-2-hydroxypropoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,38 (1H, d), 7,72 (1H, s), 7,56 (1H, dd), 7,42 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,32 (2H, d), 7,25 (2H, d), 4,52 - 4,39 (2H, m), 4,08 - 4,00 (1H, m), 3,15 - 3,01 (2H, m), 2,93 - 2,81 (4H, m), 2,27 - 2,13 (2H, m), 2,04 - 1,94 (2H, m), 1,81 - 1,53 (4H, m), 1,42 - 1,22 (1H, m), 1,09 (3H, d), 0,68 (3H, dd).	[M+H]+ = 620

Ví dụ 550: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1S)-1-hydroxy-1-[1-(2-hydroxyetyl)piperidin-4-yl]propyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



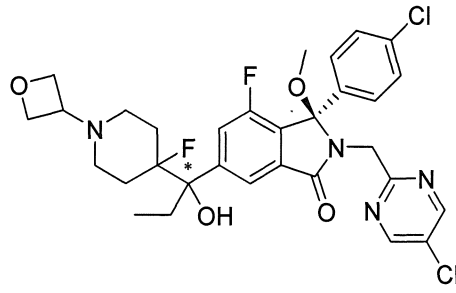
Cho thêm 2-bromoetanol (0,077ml, 1,09mmol) vào hỗn hợp khuấy chứa (*R*)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyrimidin-2-yl)metyl)-4-flo-6-((*S*)-1-hydroxy-1-(piperidin-4-yl)propyl)-3-metoxyisoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 450**, 400mg, 0,72mmol) và K_2CO_3 (300mg, 2,17mmol) trong DMF (5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, sau đó khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2,5 giờ. Sau thời điểm này, cho thêm tiếp 2-bromoetanol (0,05ml, 0,71mmol) vào và tiếp tục gia nhiệt trong 66 giờ. Cho thêm tiếp 2-bromoetanol (0,03ml, 0,42mmol) và K_2CO_3 (300mg, 2,17mmol) vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 18 giờ nữa. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và rửa hai lần bằng nước, một lần bằng nước muối, làm khô (bằng $MgSO_4$) và làm bay hơi. Dầu cặn (340mg) được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (200mg). Tiến hành phương pháp SFC điều chế không đối xứng thu được chất đồng phân rửa giải nhanh (72mg, 16%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,53 (2H, s), 7,67 (1H, d), 7,36 - 7,32 (3H, m), 7,21 (2H, d), 4,72 - 4,57 (2H, m), 3,57 (2H, dd), 3,09 (3H, s), 2,99 (1H, d), 2,87 (1H, d), 2,69 (1H, s), 2,48 (2H, dd), 2,08 - 1,82 (5H, m), 1,73 - 1,66 (2H, m), 1,43 - 1,30 (2H, m), 1,26 - 1,19 (1H, m), 0,69 (3H, t). $[M+H]^+$ = 603.

Ví dụ 551: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1S)-1-hydroxy-1-[1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]propyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



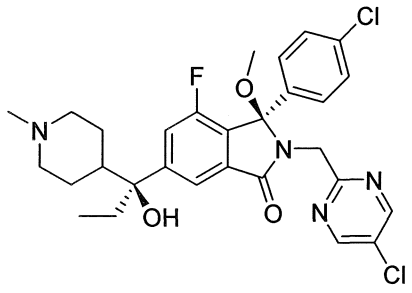
Ống carousel được nạp (*R*)-3-(4-clophenyl)-2-((5-clopyrimidin-2-yl)metyl)-4-flo-6-((*S*)-1-hydroxy-1-(piperidin-4-yl)propyl)-3-metoxyisoindolin-1-on (hợp chất theo **Ví dụ 450**, 326mg, 0,58mmol), oxetan-3-on (84mg, 1,16mmol), DCM (7,5ml) và axit axetic (70µl, 1,16mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó natri triaxetoxybo hydrua (0,24mg, 1,16mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm và sau đó tôi bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (20ml) và chiết bằng etyl axetat (2 × 25ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được bọt thô màu vàng. Hợp chất nêu ở đề mục này (50mg) được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng tinh chế dưới dạng bọt màu trắng ngà. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,53 (2H, s), 7,66 (1H, d), 7,37 - 7,33 (3H, m), 7,21 (2H, d), 4,72 - 4,54 (6H, m), 3,45 - 3,37 (1H, m), 3,09 (3H, s), 2,83 (1H, d), 2,73 (1H, d), 1,98 - 1,66 (6H, m), 1,47 - 1,25 (3H, m), 0,70 (3H, dd), không quan sát thấy nhóm OH. MS: $[M+H]^+$ = 615.

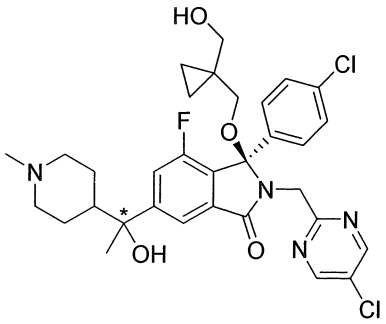
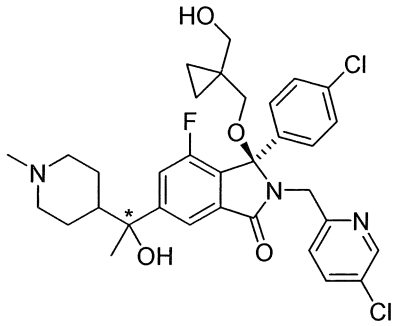
Ví dụ 552: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-[4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]-1-hydroxypropyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (*được điều chế và phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn)

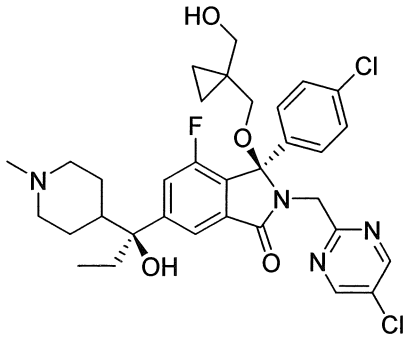
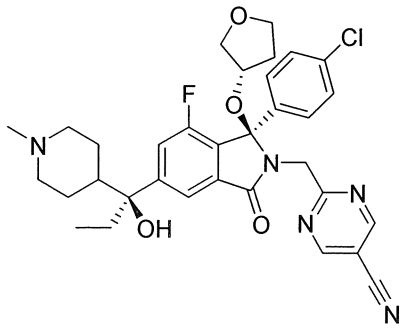


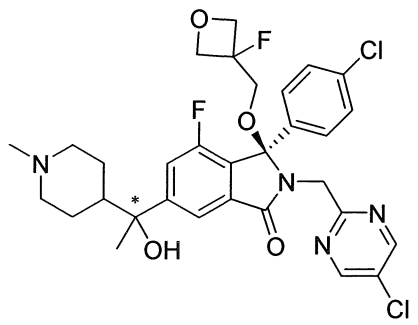
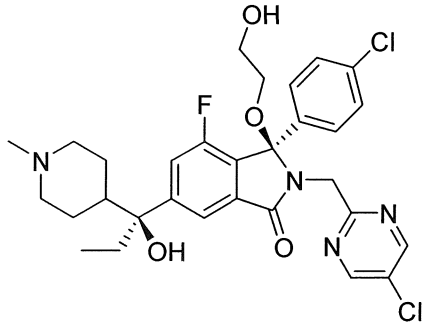
Từ hợp chất theo Ví dụ 544, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong **Ví dụ 551**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,54 (2H, s), 7,77 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,38 (2H, d), 7,23 (2H, d), 4,72 - 4,51 (6H, m), 3,49 - 3,42 (1H, m), 3,09 (3H, s), 2,63 - 2,56 (2H, m), 2,26 - 2,17 (2H, m), 2,12 - 1,43 (6H, m), 0,70 (3H, dd), không quan sát thấy nhóm OH. MS: $[M+H]^+$ = 633.

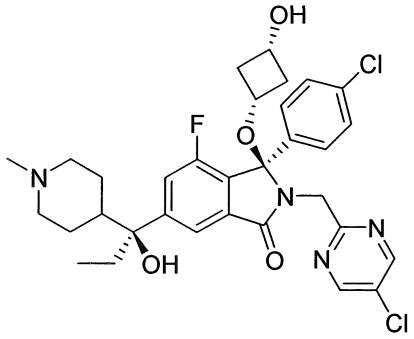
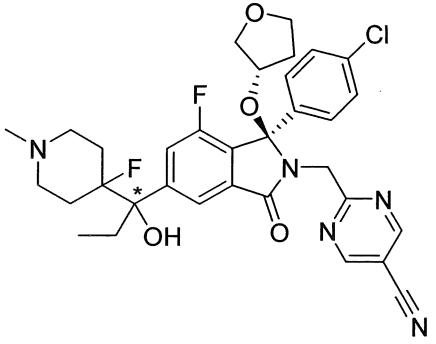
Từ hợp chất trung gian là axit thích hợp [ví dụ, axit (-)-5-[1-(1-tert-butoxycacbonyl-4-piperidyl)-1-hydroxy-etyl]-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-benzoic (hợp chất theo Ví dụ điều chế **24**), axit 5-[(1S)-1-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]piperidin-4-yl}-1-hydroxypropyl]-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (hợp chất theo Ví dụ điều chế **30B**) hoặc axit (-)-5-(1-(1-(tert-butoxycacbonyl)-4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl)-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic - chất đồng phân rửa giải chậm (hợp chất theo Ví dụ điều chế **38**), các hợp chất sau được điều chế theo ba bước theo cách tương tự với cách trong **Ví dụ 286, bước 1 và 2** (sử dụng amin thích hợp trong **bước 1** và rượu trong **bước 2**), sau đó metyl hóa khử ($NaBH_3CN$) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ điều chế **25, bước 2**. Các amin thích hợp được mua trên thị trường hoặc được điều chế như được mô tả (ví dụ, hợp chất theo Ví dụ điều chế **19**). Các rượu thích hợp, nếu không có bán trên thị trường, được điều chế như được mô tả ở đây (ví dụ, hợp chất theo Ví dụ điều chế **1**). Các hợp chất thu được ở dạng chất đồng phân đơn bằng cách sử dụng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng. Hợp chất theo Ví dụ 566 và 567 được điều chế bằng cách sử dụng axit (+)-5-[(1*R*)-1-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]piperidin-4-yl}-1-hydroxypropyl]-2-(4-clobenzoyl)-3-flobenzoic (được điều chế theo cách tương tự với cách trong Ví dụ điều chế 30B)

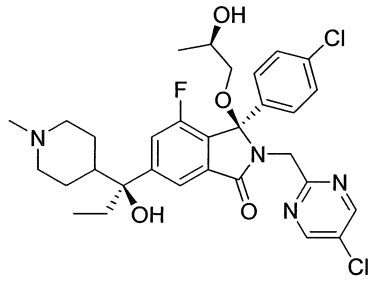
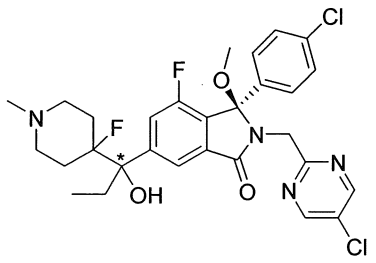
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
553		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1*S*)-1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,53 (2H, s), 7,67 (1H, d), 7,37 - 7,32 (3H, m), 7,21 (2H, d), 4,71 - 4,57 (2H, m), 3,09 (3H, s), 2,92 (1H, d), 2,84 (1H, d), 2,24 (3H, s), 1,97 - 1,81 (6H, m), 1,45 - 1,25 (3H, m), 0,71 (3H, t), không quan sát thấy 1 proton có thể trao đổi.	$[M+H]^+$ = 573

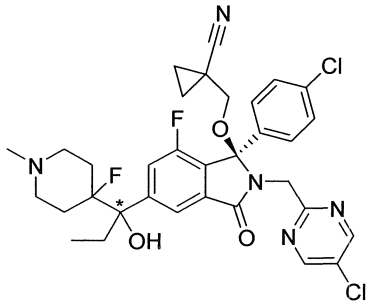
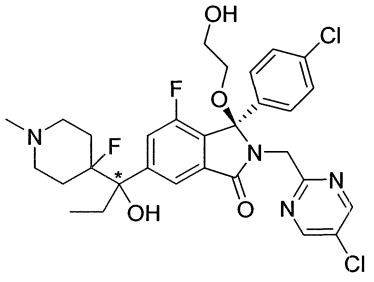
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
554		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl) xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,54 (2H, s), 7,67 (1H, d), 7,40 - 7,34 (3H, m), 7,22 (2H, d), 4,67 - 4,55 (2H, m), 3,62 - 3,45 (3H, m), 2,99 (1H, d), 2,93 - 2,81 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,16 (1H, s), 1,89 - 1,77 (3H, m), 1,73 - 1,67 (1H, m), 1,43 - 1,31 (3H, m), 0,52 - 0,42 (3H, m), 0,34 - 0,30 (1H, m), 4 proton béo bị che khuất trong đỉnh nước.	$[M+H]^+$ = 629
555		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl) xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,38 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 7,35 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,24 (2H, d), 4,48 (1H, d), 4,38 (1H, d), 3,69 (1H, d), 3,43 - 3,37 (2H, m), 2,96 - 2,78 (3H, m), 2,25 (3H, s), 1,98-1,85 (3H, m, đoạn chồng lên nhau H2O), 1,73 - 1,68 (1H, m), 1,58 (4H, s), 1,45 - 1,35 (3H, m), 1,28 - 1,21 (1H, m), 0,53 - 0,41 (3H, m), 0,30 - 0,25	$[M+H]^+$ = 628

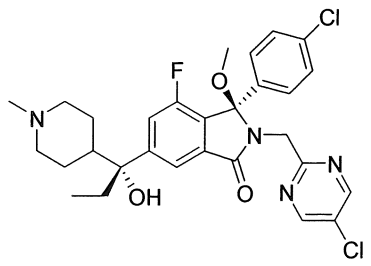
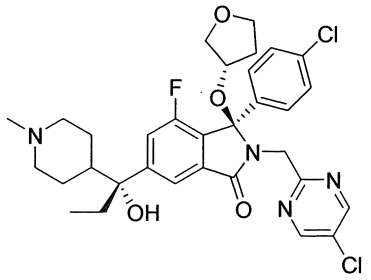
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
			(1H, m).	
556		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1*S*)-1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-{[1-(hydroxymetyl) xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,54 (2H, s), 7,63 (1H, d), 7,37 - 7,32 (3H, m), 7,22 (2H, d), 4,68 - 4,54 (2H, m), 3,61 - 3,46 (3H, m), 3,00 - 2,90 (2H, m), 2,84 - 2,81 (1H, m), 2,23 (3H, s), 1,96 - 1,79 (5H, m), 1,66 (2H, m), 1,41 - 1,20 (5H, m), 0,71 (3H, t), 0,51 (1H, dd), 0,49 - 0,41 (1H, m), 0,34 - 0,30 (1H, m).	$[M+H]^+$ = 643
557		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1*S*)-1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,83 (2H, s), 7,66 (1H, s), 7,40 (1H, d), 7,36 (2H, d), 7,19 (2H, d), 4,82 (1H, d), 4,63 (1H, d), 4,25 - 4,19 (1H, m), 3,90 (1H, q), 3,76 - 3,64 (2H, m), 3,32 (1H, dd), 2,95 (1H, d), 2,84 (1H, d), 2,25 (3H, s), 1,98 - 1,83 (6H, m), 1,49 - 1,31 (3H, m), 1,30 - 1,23 (2H, m), 0,90 - 0,82 (1H, m), 0,70	$[M+H]^+$ = 620

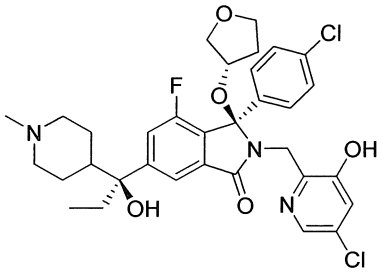
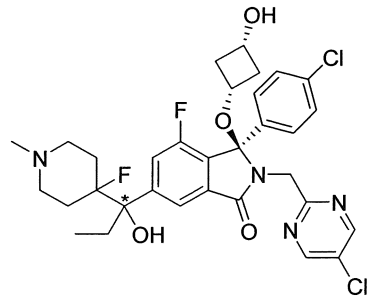
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
			(3H, t).	
558		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-3-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]-6-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,55 (2H, s), 7,74 (1H, d), 7,41 (1H, dd), 7,33 (2H, d), 7,24 (2H, s), 4,79 - 4,67 (3H, m), 4,59 - 4,49 (2H, m), 4,34 (1H, dd), 4,13 - 3,99 (1H, m), 3,40 (1H, ddd), 2,94 - 2,84 (2H, m), 2,24 (3H, s), 1,91 - 1,79 (2H, m), 1,74 - 1,70 (1H, m), 1,60 (3H, s), 1,44 - 1,24 (4H, m), 0,90 - 0,82 (1H, m).	$[M+H]^+$ = 633
559		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1S)-1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,54 (2H, s), 7,66 (1H, d), 7,37 - 7,31 (3H, m), 7,24 (2H, d), 4,70 - 4,58 (2H, m), 3,76 (1H, ddd), 3,67 - 3,56 (2H, m), 3,25 - 3,19 (1H, m), 2,94 (1H, d), 2,87 - 2,82 (1H, m), 2,24 (3H, s), 1,97 - 1,81 (5H, m), 1,69 - 1,61 (2H, m), 1,43 - 1,20 (4H, m), 0,70 (3H, t).	$[M+H]^+$ = 603

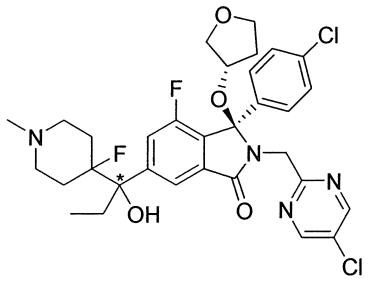
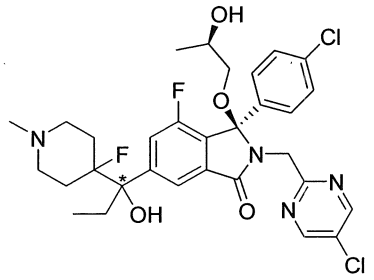
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
560		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1S)-1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,52 (2H, s), 7,63 (1H, s), 7,37 - 7,31 (3H, m), 7,20 (2H, d), 4,68 - 4,55 (2H, m), 3,72 - 3,57 (2H, m), 2,93 (1H, d), 2,82 (1H, d), 2,35 - 2,27 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,05 - 1,79 (9H, m), 1,69 - 1,62 (2H, m), 1,44 - 1,31 (2H, m), 1,24 (1H, d), 0,68 (3H, t).	$[M+H]^+$ = 629
561		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-1-[(3*S*)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,83 (2H, s), 7,72 (1H, s), 7,54 (1H, d), 7,38 (2H, d), 7,19 (2H, d), 4,84 (1H, d), 4,61 (1H, d), 4,19 (1H, ddd), 3,94 - 3,87 (1H, m), 3,76 - 3,63 (2H, m), 3,32 (1H, dd), 2,73 - 2,65 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,25 - 2,15 (4H, m), 2,09 - 1,70 (6H, m), 1,54 - 1,36 (1H, m), 0,69 (3H, dd).	$[M+H]^+$ = 638

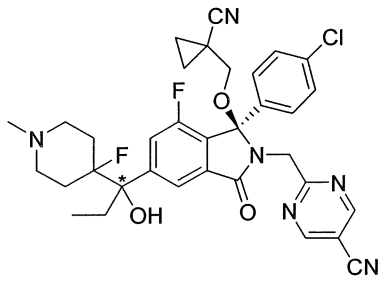
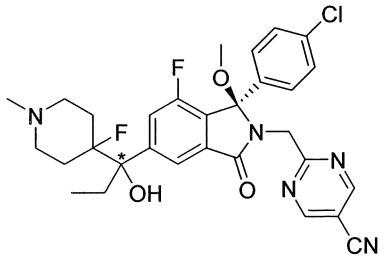
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
562		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1*S*)-1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-[(2R)-2-hydroxypropoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,53 (2H, s), 7,66 (1H, d), 7,36 - 7,31 (3H, m), 7,23 (2H, d), 4,64 (2H, d), 3,99 - 3,92 (1H, m), 3,33 (1H, dd), 3,04 (2H, dd), 2,95 - 2,91 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,08 - 1,84 (8H, m), 1,34 - 1,25 (3H, m), 1,09 (3H, d), 0,74 - 0,68 (3H, m).	$[M+H]^+$ = 617
563		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,75 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,45 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 4H), 5,56 (s, 1H), 4,55 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,83 – 1,57 (m, 12H), 1,12 (m, 1H), 0,57 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	$[M+H]^+$ = 591

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
564		1-({[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,76 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,46 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,64 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,77 – 2,65 (m, 1H), 2,60 – 2,51 (m, 1H), 2,24 – 1,67 (m, 10H), 1,31 – 1,18 (m, 2H), 1,11 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 0,96 – 0,82 (m, 2H), 0,56 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	$[M+H]^+$ = 656
565		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,54 (2H, s), 7,78 (1H, s), 7,43 (1H, d), 7,37 (2H, d), 7,24 (2H, d), 4,69 - 4,62 (2H, m), 3,79 - 3,74 (1H, m), 3,68 - 3,55 (2H, m), 3,25 - 3,18 (1H, m), 2,76 - 2,72 (2H, m), 2,42 (1H, s), 2,29 (3H, s), 2,27 - 2,14 (3H, m), 2,10 - 1,49 (6H, m), 0,70 (3H, t).	$[M+H]^+$ = 621

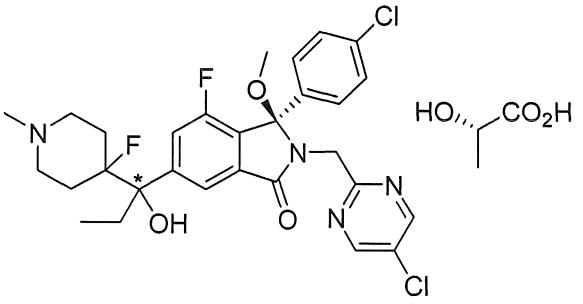
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
566		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1*R*)-1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,53 (2H, s), 7,69 (1H, s), 7,36 - 7,31 (3H, m), 7,21 (2H, d), 4,70 (1H, d), 4,57 (1H, d), 3,63 - 3,45 (1H, bs), 3,10 (3H, s), 2,97 - 2,93 (1H, m), 2,85 - 2,80 (1H, m), 2,24 (3H, s), 1,97 - 1,84 (5H, m), 1,44 - 1,35 (2H, m), 1,28 - 1,24 (2H, m), 0,70 (3H, t).	$[M+H]^+$ = 573
567		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1R)-1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-[(3*S*)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,53 (2H, s), 7,71 (1H, d), 7,35 - 7,31 (3H, m), 7,19 (2H, d), 4,72 - 4,57 (2H, m), 4,25 (1H, ddd), 3,88 (1H, q), 3,74 - 3,65 (2H, m), 3,31 (1H, dd), 2,93 (1H,d), 2,82 (1H, d), 2,23 (3H, s), 2,01 (9H, s), 1,48 - 1,19 (3H, m), 0,69 (3H, t).	$[M+H]^+$ = 629

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
568		2-[(5-clo-3-hydroxypyridin-2-yl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[(1*S*)-1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-[(3*S*)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,80 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,40 - 7,35 (1H, m), 7,25 - 7,22 (5H, m), 4,53 (2H, dd), 3,90 - 3,80 (2H, m), 3,69 - 3,57 (2H, m), 3,22 (1H, dd), 2,96 (1H, s), 2,89 - 2,87 (1H, m), 2,29 (3H, s), 1,96 - 1,83 (6H, m), 1,70 - 1,63 (4H, m), 0,67 (3H, t), 0,07 (2H, s), không quan sát thấy nhóm OH.	$[M+H]^+$ = 644
570		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,52 (2H, s), 7,72 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,37 (2H, d), 7,21 (2H, d), 4,62 (2H, dd), 3,71 - 3,55 (2H, m), 2,71 - 2,62 (3H, m), 2,39 - 2,28 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,23 - 2,13 (3H, m), 2,08 - 1,70 (7H, m), 1,58 - 1,39 (1H, m), 0,69 (3H, t).	$[M+H]^+$ = 642

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
571		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-[(3*S*)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,52 (2H, s), 7,73 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,37 (2H, d), 7,19 (2H, d), 4,74 (1H, d), 4,56 (1H, d), 4,20 (1H, m), 3,88 (1H, q), 3,74 - 3,62 (2H, m), 3,29 (1H, dd), 2,74 - 2,66 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,25 - 2,14 (5H, m), 2,04 - 1,67 (6H, m), 0,69 (3H, dd).	$[M+H]^+$ = 647
572		(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-[(2*R*)-2-hydroxypropoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,54 (2H, s), 7,75 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,36 (2H, d), 7,24 (2H, d), 4,69 - 4,59 (2H, m), 4,01 - 3,94 (1H, m), 3,34 - 3,29 (1H, m), 3,03 (1H, dd), 2,72 - 2,65 (2H, m), 2,45 (1H, dd), 2,25 (3H, s), 2,23 - 2,15 (4H, m), 2,08 - 1,72 (5H, m), 1,09 (3H, d), 0,70 (3H, dd).	$[M+H]^+$ = 635

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu NMR	Dữ liệu MS
574		2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-1-[(1-xyanoxyclopropyl) metoxy]-7-flo-5-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,88 (2H, s), 7,77 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,41 (2H, d), 7,30 (2H, d), 4,81 (1H, d), 4,63 (1H, d), 4,04 (1H, d), 2,76 - 2,64 (3H, m), 2,30 (1H, d), 2,26 (3H, s), 2,24 - 2,13 (3H, m), 2,09 - 1,70 (4H, m), 1,51 - 1,25 (3H, m), 0,98 (1H, ddd), 0,85 (1H, ddd), 0,70 (3H, dd)	[M+H]+ = 647.
575		2-{[(1*R*)-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]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,84 (2H, s), 7,77 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,37 (2H, d), 7,22 (2H, d), 4,70 (2H, dd), 3,12 (3H, s), 2,73 - 2,64 (2H, m), 2,30 - 2,30 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,24 - 2,13 (3H, m), 2,10 - 1,70 (4H, m), 1,55 - 1,35 (1H, m), 0,71 (3H, dd)	[M+H]+ = 582.

Ví dụ 563a: muối của axit (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on - L-(+)-lactic (hợp chất theo Ví dụ này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)



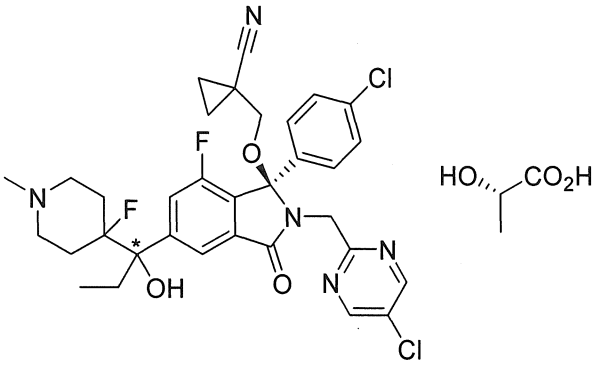
Hòa tan (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (hợp chất theo Ví dụ 563) (130mg) trong EtOH (2ml), hỗn hợp này được cho thêm axit L(+)-lactic (1 đương lượng mol dưới dạng dung dịch trong EtOH). Dung dịch này được làm bay hơi đến khi khô và nghiền thành bột với ete dietyl để thu được chất rắn không màu (147mg). : 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,75 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,45 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 4H), 5,56 (s, 1H), 4,55 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,99 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,72 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,63 – 2,55 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 4H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 2,03 – 1,69 (m, 5H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,17 – 1,05 (m, 1H), 0,56 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS: m/z = 559 $[M\text{-}OMe^-]^+$.

Ví dụ 563b : muối (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on – hydroclorua (hợp chất theo Ví dụ này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)

Hòa tan (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (hợp chất theo Ví dụ 563) (131mg) trong EtOAc (1,5ml), hỗn hợp này được cho thêm axit clohydric (166µl; 2N trong ete dietyl). Chất kết tủa tạo thành được thu hồi bằng cách lọc và được rửa lần lượt bằng ete dietyl và hexan để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn không màu (117mg). 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,02 (đỉnh

rộng, 1H), 8,75 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,49 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,31 (m, 4H), 5,84 (s, 1H), 4,55 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,44 – 3,34 (m, 1H), 3,29 – 3,21 (m, 1H), 3,04 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,99 – 2,89 (m, 1H), 2,73 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,26 – 1,98 (m, 4H), 1,99 – 1,88 (m, 1H), 1,56 – 1,40 (m, 1H), 0,59 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS: m/z = 559 $[M\text{-}OMe^-]^+$

Ví dụ 564a: muối của axit 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril - L-(+)-lactic (hợp chất theo Ví dụ này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)

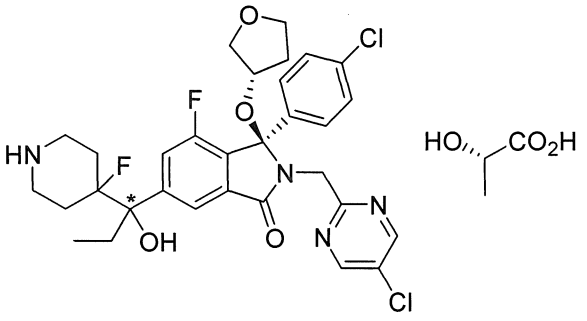


Từ 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril (hợp chất theo Ví dụ 564), hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 563a. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,76 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,99 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,02 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,71 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,61 – 2,55 (m, 1H), 2,20 - 2,10 (m, 4H), 2,10 – 2,01 (m, 1H), 2,01 – 1,68 (m, 5H), 1,25 – 1,19 (m, 5H), 1,12 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 0,96 – 0,82 (m, 2H), 0,56 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS: m/z = 656 $[M+H^+]^+$.

Ví dụ 564b: muối 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril – hydroclorua (hợp chất theo Ví dụ này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)

Từ 1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril (hợp chất theo Ví dụ 564), 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 563b. : 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,13 (đỉnh rộng, 1H), 8,76 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 4H), 5,80 (s, 1H), 4,56 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,45 – 3,32 (m, 1H), 3,27 – 3,19 (m, 1H), 3,05 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,03 – 2,87 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,27 – 1,87 (m, 5H), 1,60 – 1,47 (m, 1H), 1,30 – 1,18 (m, 2H), 1,00 – 0,87 (m, 2H), 0,60 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS: m/z = 656 $[M+H^+]^+$.

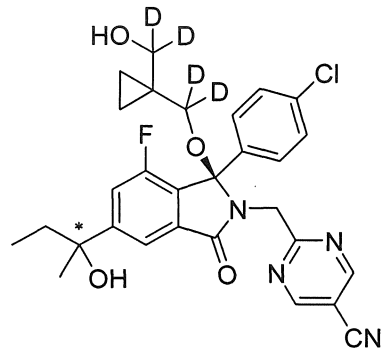
Ví dụ 541a: muối của axit (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on - L-(+)-lactic (hợp chất theo Ví dụ này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)



Từ (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (hợp chất theo Ví dụ 541), 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 563a. LCMS: m/z = 633 $[M+H^{+\cdot}]^+$.

Ví dụ 576: 2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-({1-[hydroxydideuterometyl] xyclopropyl}dideuterometoxy)-5-(2-hydroxybutan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril

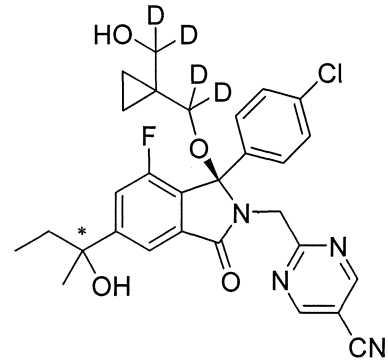
(*chất đồng phân đơn được tách và phân lập)



Từ axit (-)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(2-hydroxybutan-2-yl)benzoic acid **(hợp chất theo Ví dụ điều chế 39)**, và amin và rượu thích hợp, 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 280**. Sản phẩm được tách dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải nhanh. 1H NMR (400 MHz, DMSO): 9,11 (2H, s), 7,74 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,36-7,31 (2H, m), 7,30 (2H, d), 5,17 (1H, s), 4,68 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,37 (1H, s), 1,82-1,68 (2H, m), 1,47 (3H, s), 0,70 (3H, t), 0,41-0,30 (2H, m), 0,27-0,16 (2H, m). MS [M-C3]+ = 449.

Ví dụ 577: 2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-({1-[hydroxydideuterometyl] xyclopropyl}dideuterometoxy)-5-(2-hydroxybutan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril

(*chất đồng phân đơn được tách và phân lập)

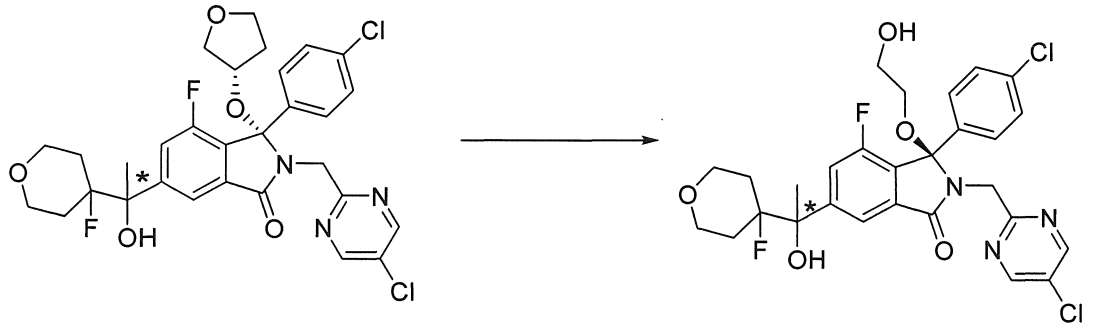


Từ axit (+)-2-(4-clobenzoyl)-3-flo-5-(2-hydroxybutan-2-yl)benzoic (hợp chất theo ví dụ điều chế **39**) và amin và rượu thích hợp, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong **Ví dụ 280**. Sản phẩm được tách dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải nhanh. 1H NMR (400 MHz, DMSO): 9,11 (2H, s), 7,74 (1H, s), 7,47 (1H, d), 7,35-7,25 (4H, m), 5,18 (1H, d), 4,70 (1H, d), 4,58 (1H, d), 4,38 (1H, d), 1,81-1,68 (2H, m), 1,47

(3H, s), 0,70 (3H, t), 0,42-0,31 (2H, m), 0,27-0,17 (2H, m).MS [M-C3]+ = 449.

Ví dụ 578: (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

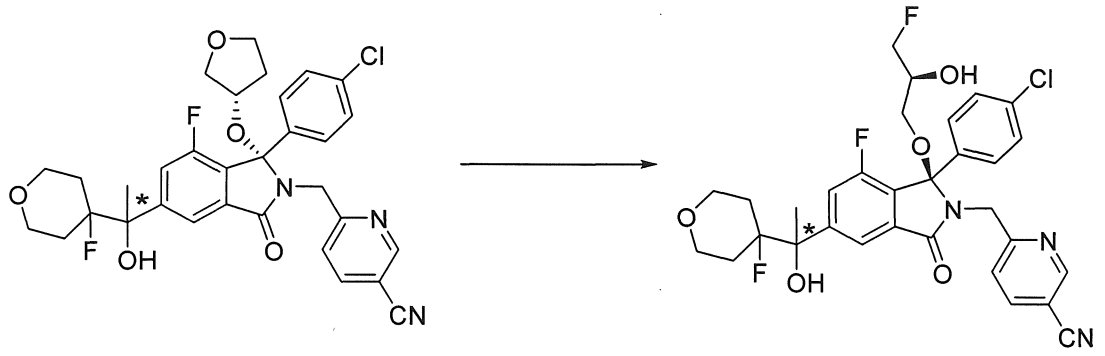
(hợp chất theo Ví dụ này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất (3S)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on và etan-1,2-diol bằng cách sử dụng các điều kiện được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2.** Chất ban đầu là (epime 3S) của hợp chất theo **Ví dụ 493** và được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả ở đây. Tinh chế sản phẩm bằng phương pháp HPLC không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này (18mg, hiệu suất 33%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,72 (2H, s), 7,77 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,39-7,26 (4H, m), 5,87 (1H, s), 4,71-4,59 (2H, m), 4,55 (1H, d), 3,83 (1H, dd), 3,71 (1H, dd), 3,55-3,32 (5H, m), 3,02-2,93 (1H, m), 2,10-1,66 (4H, m), 1,57 (3H, s); LCMS: $[M-H]^-$ = 592.

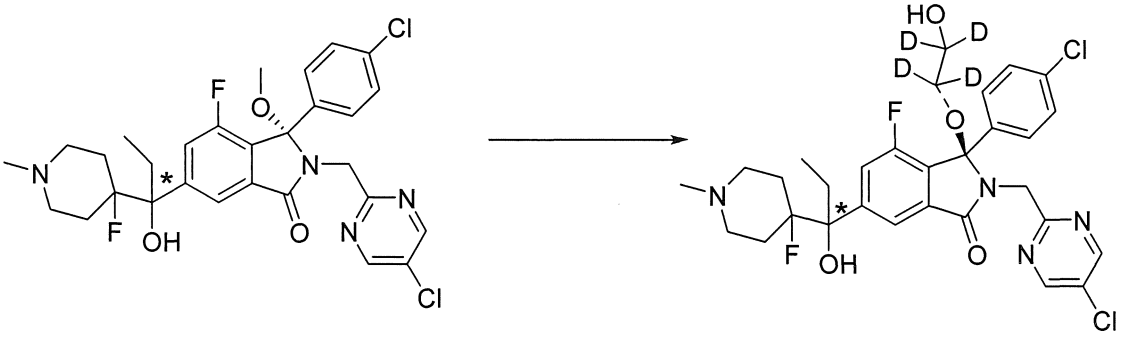
Ví dụ 579 : 6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(2S)-3-flo-2-hydroxypropoxy]-5-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl} pyridin-3-cacbonitril

(hợp chất theo Ví dụ này được phân lập dưới dạng chất đồng phân đơn ở vị trí được thể hiện*)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 6-{[(1S)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril và (2S)-3-flopropan-1,2-diol bằng cách sử dụng các điều kiện được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2.** Chất ban đầu là hợp chất theo (epime 3S) **Ví dụ 388** và được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả ở đây. Tinh chế sản phẩm bằng phương pháp HPLC không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này,1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,77 (1H, d), 8,09 (1H, dd), 7,80 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,38-7,24 (5H, m), 5,88 (1H, s), 5,27 (1H, d), 4,63-4,56 (1H, m), 4,54 (1H, d), 4,48-4,36 (1H, m), 4,36-4,24 (1H, m), 3,83 (1H, dd), 3,76-3,63 (2H, m), 3,47 (1H, t), 3,36 (1H, d), 3,18 (1H, dd), 2,93 (1H, dd), 2,10-1,70 (4H, m), 1,59 (3H, s); LCMS: $[M-H]^-$ = 614.

Ví dụ 580 : (3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-[2-hydroxy(1,1,2,2-tetradeutero) etoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất (3S)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on và tetradeuteroetan-1,2-diol bằng cách sử dụng các điều kiện được mô tả trong **Ví dụ 1, bước 2.** Chất ban đầu là

hợp chất (epime 3S) theo **Ví dụ 563** và được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả ở đây. Tinh chế sản phẩm bằng phương pháp HPLC không đối xứng thu được hợp chất nêu ở đề mục này. 1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,61 (2H, s), 7,88 (1H, s), 7,53 (1H, d), 7,42 (2H, d), 7,26 (2H, d), 4,74-4,62 (2H, m), 2,87-2,79 (1H, m), 2,76-2,68 (1H, m), 2,37-2,17 (6H, m), 2,16-1,95 (3H, m), 1,95-1,84 (1H, m), 1,38-1,28 (1H, m), 0,70 (3H, t). $[M+H^+]^+ = 647$.

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 bromophenol (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 methanol 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 sulphorhodamine B (sulphorhodamine 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	**IC50 của MDM2 (µM)**	**IC50 của SJSA-1 (µM) (quy trình A)**	**IC50 của SJSA1 (µM) (quy trình B)**	**IC50 của SN40R2 (µM) (quy trình A)**	**IC50 của SN40R2 (µM) (quy trình B)**
7	0,0036	0,11	0,34	26	8% với 10
8	0,053	2,0	3,8	34% với 30	11% với 10
6	0,023	1,7	2,5	13% với 30	4% với 10
9	0,015	0,82		32% với 30	

Ví dụ	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (quy trình A)	IC50 của SJSA1 (μM) (quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình A)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình B)
93	0,030	1,0		40% với 30	
31	0,017	0,55	0,76	20% với 30	0% với 10
1	0,0020	0,088	0,2	24	14% với 10
94	0,10	2,4		15% với 30	
2	0,026	1,7	3,4	38% với 30	10% với 10
47	0,12	1,6		24	
46	0,016	0,59	0,76	42% với 30	13% với 10
10	0,016	0,32		6% với 30	
44	0,015	0,28		24	
61	0,11	0,86		26% với 30	
62	0,041	0,75		29% với 30	
5	0,0038	0,20	0,28	20% với 30	7% với 10
38	0,0094	0,64		15% với 30	
39	0,0044	0,17		3% với 30	
45	0,0084	0,23		27	
63	0,032	0,57		27	
11	0,0087	0,23	0,46	15% với 30	
32	0,0012	0,089	0,14	27	9% với 10
12	0,046	1,5		0% với 30	
33	0,010	0,61		31% với 30	
13	0,0077	0,52	0,73	24	21% với 10
48	0,018	0,60	0,56	4% với 30	-3% với 10
64	0,040	0,75		3% với 30	
95	0,060	2,0		19	
34	0,085	0,97	2,2	14% với 30	20% với 30
16	0,030	0,27		24% với 30	
17	0,0038	0,10	0,21	29% với 30	
3	0,12	0,96		7% với 30	9% với 30
14	0,029	0,55		13% với 30	

Ví dụ	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (quy trình A)	IC50 của SJSA1 (μM) (quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình A)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình B)
15	0,0068	0,21		22% với 30	
54	0,10	2,2		25	
59	0,034	0,70		34% với 30	
4	0,010	0,23	0,24	24% với 30	9% với 10
49	0,040	0,38		18% với 30	
60	0,020	0,55		27	
18	0,020	0,51		20% với 30	
19	0,0027	0,069		20% với 30	
65	0,021	0,41		24	
35	0,010	0,45	0,8	8% với 30	6% với 10
42	0,010	0,45	0,60	29% với 30	14% với 10
43	0,026	0,49	0,48	16% với 30	13% với 10
40	0,046	0,81	1,0	2% với 30	9% với 10
41	0,013	0,32	0,47	15% với 30	8% với 10
37	0,035	0,26		25	12
50	0,0088	0,23		24	
96	0,14				
51	0,69				
22	0,0018	0,16	0,059	19	13
23	0,0074	0,55		17	
36	0,0051	0,21	0,18	13% với 30	
74	0,015	0,31		24	
28	0,014	0,19		44% với 30	
55	0,49				
56	0,021	0,33		24	
30	0,017	0,30		0% với 30	
24	0,0077	0,24		42% với 30	
25	0,0018	0,054	0,090	26	13% với 10
26	0,027	0,58		28	

Ví dụ	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (quy trình A)	IC50 của SJSA1 (μM) (quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình A)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình B)
27	42%@0,0030	0,24	0,71	23	11% với 10
52	0,031	0,25		15% với 30	
87	0,031	0,71		19	
77	0,076	2,2		48% với 30	
78	0,026	0,77		26	
53	0,12				
29	0,012	0,39	0,52	16% với 30	25% với 30
20	0,026	1,6		4% với 30	
21	0,0052	0,27		10% với 30	
119	0,018	0,53		47% với 30	
118	0,034	0,67		39% với 30	
79	0,0046	0,12	0,38	25	2% với 10
97	0,013	0,37		24	
98	0,018	0,43		23	
73	0,082	1,8		0% với 30	
75	0,0045	0,14	0,47	29	15% với 10
70	0,0032	0,21		48% với 30	
76	0,0065	0,54		20	
71	0,082	5,3		33% với 30	
124	0,093	1,9		2% với 30	
122	0,033	0,68		9,9	
123	0,0098	0,23		21	
120	0,085	1,9		39% với 30	
121	0,023	0,55		28% với 30	
104	52%@1,0				
105	0,015	0,40		9,8	
67	0,029	0,71		36% với 30	
85	0,0017	0,10		34% với 30	
86	0,15				

Ví dụ	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (quy trình A)	IC50 của SJSA1 (μM) (quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình A)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình B)
110	55%@1,0				
111	0,059	2,0		29	
106	0,52	5,2		24	
107	0,016	0,38		29	
108	0,79	8,2		16	
109	0,11	1,7	3,5	18	24% với 10
114	0,12	2,0		10% với 30	
115	81%@0,10	5,2		13% với 30	
82	0,027	0,62		32% với 30	
83	41%@0,0010	0,038		36% với 30	
66	0,0099	0,51	0,73	18	13
89	0,011	0,45		23% với 30	
90	0,00064	0,046		24% với 30	
112	0,18	5,4		15% với 30	
113	0,0069	0,50		13% với 30	
84	0,022	1,3		23% với 30	
99	35%@1,0				
100	0,016	0,47		38% với 20	
101	0,013	0,28		25% với 30	
72	0,0086	0,36		35% với 30	
81	0,11				
91	41%@0,15				
92	0,0059	0,24		21	
102	37%@0,30				
103	0,022	0,43		9,5	
68	0,0016	3,2		19% với 30	
69	0,0081	7,6		32% với 30	
57	44%@0,30				
58	0,0053	0,23		24	

Ví dụ	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (quy trình A)	IC50 của SJSA1 (μM) (quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình A)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình B)
88	0,028	1,5		12% với 30	
125	0,10				
126	0,015				
116	48%@0,10				
117	0,0078	0,26		26	
419	0,018	0,70		21% với 30	
318	11%@0,025				
319	0,0076	0,16		14	
327	42%@0,30	9,3		9% với 30	
328	42%@0,10	2,3		25	
329	61%@0,30	3,0		8% với 30	
330	36%@0,30	7,1		18% với 30	
381	33%@0,30	46% với 10		17	
382	0,036	0,82		18	
383	31%@0,30	6,6		18	
384	39%@0,030	0,36		16	
157	39%@0,30	6,4		30% với 30	
158	57%@0,10	1,2		30% với 30	
242	35%@0,30	6,3		6,2	
243	0,018	0,63		5,8	
245	51%@0,30	7,4		16	
241	0,012	0,58		8,9	
239	0,015				
248	37%@0,30				
247	0,022	0,76		18	
238	41%@0,30	52% với 10		19	
246	37%@0,30	7,6		18	
237	0,013	0,55		16	
244	36%@0,30	40% với 10		18	

Ví dụ	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (quy trình A)	IC50 của SJSA1 (μM) (quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình A)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình B)
240	0,032	0,91		17	
159	0,031	1,2		24	
160	43%@0,30				
167	0,011	0,64		19% với 30	
253	53%@1,0				
253a	0,035	0,85		29	
252	41%@0,30				
249	0,013	0,51		34% với 30	
251	61%@1,0				
250	0,0072	1,6		18	
320	0,0060	2,7		24	
321	0,0027	1,4		22	
258	50%@1,0				
257	0,12	1,9		29% với 30	
256	59%@1,0				
255	0,0032	0,51		16	7,1
254	45%@0,30				
259	0,0097	0,96		5,5	
127	45%@0,0033	0,38		20% với 30	
134	47%@0,30				
135	0,049	1,6		38% với 30	
323	46%@0,64				
324	0,028	0,57		23	
260	39%@1,0				
261	0,048	0,65		19	
169	0,0046	0,26		43	
170	4%@0,10				
275	43%@0,30				
262	0,033	0,47		22	

Ví dụ	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (quy trình A)	IC50 của SJSA1 (μM) (quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình A)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình B)
233	37%@1,0				
234	0,015	0,38		21	
128	0,11	2,4		23	
129	0,0047	0,24		21	
263	45%@1,0				
264	0,043	0,67		8,0	
235	40%@1,0				
236	0,041	0,72		28	
316	0,0072	0,86		17% với 30	
317	0,0016	0,19		36% với 50	
377	0,11				
378	52%@0,30				
376	0,0040		0,32		18% với 10
302	63%@0,10	5,3		9% với 30	
303	0,0016	0,55		13% với 30	
268	45%@1,0				
266	0,015				
267	42%@1,0				
265	0,044				
289	0,012				
291	45%@0,0010				
292	0,021				
172	0,13				
171	0,14				
270	33%@1,0				
269	0,16				
290	0,0025				
168	0,039				
175	0,0061				

Ví dụ	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (quy trình A)	IC50 của SJSA1 (μM) (quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình A)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình B)
176	0,0010				
379	52%@1,0				
271	0,014				
380	59%@1,0				
274	0,0097				
309	0,0023				
273	47%@1,0				
272	0,0088				
177	47%@0,030				
178	0,00079	0,16	0,10	43% với 50	18% với 30
145	0,21				
147	44%@0,10				
310	53%@0,0010				
173	0,025				
146	0,081				
148	0,035				
153	0,015				
154	0,014				
287	0,0031				
151	32%@0,30				
152	0,30				
149	53%@1,0				
150	49%@0,10				
345	0,0037				
346	46%@0,00030	0,031	0,012	20	12
288	0,046				
281	58%@0,10				
280	0,0063				
131	0,092				

Ví dụ	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (quy trình A)	IC50 của SJSA1 (μM) (quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình A)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình B)
130	0,0057		0,17		8% với 10
285	41%@0,10				
284	0,0025		0,017		12% với 30
132	51%@0,30				
133	33%@1,0				
305	0,0015		1,9		32% với 30
282	0,0021		0,061		5% với 30
283	57%@0,10				
304	0,0022		0,36		9,0
161	0,016		4,3		28% với 30
162	0,0022		0,22		13
308	0,044				
136	0,037		1,4		13
137	0,0016	0,20	0,27	21	11
306	55%@0,030		6,6		13
199	49%@0,030		0,83		16% với 30
200	0,00071	0,066	0,099	40	21% với 30
189	0,013		1,0		47% với 30
190	0,037		5,0		19% với 30
205	0,0012	0,18	0,22	34	12
206	0,0015		0,45		13
207	56%@0,10		2,2		13
307	62%@0,030		1,9		11
315	0,46		12		13
163	0,042		3,1		13
164	0,034		2,2		28% với 30
165	0,017		1,4		13
166	48%@0,010		3,8		33% với 30
208	0,027		2,3		24% với 30

Ví dụ	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (quy trình A)	IC50 của SJSA1 (μM) (quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình A)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình B)
298	0,00066	0,22	0,55	7,6	8,9
299	0,0096		2,0		8,0
191	0,048		2,5		11
192	0,0021		1,4		11
420	68%@0,0010	0,49	0,87	17	4,4
301	75%@0,0010	0,070	0,036	28	12
286	0,0041		0,68		12
293	0,0011	0,11	0,37	35	45% với 30
209	0,0041	0,59	0,45	22% với 50	17% với 30
210	46%@0,030				17% với 30
187	0,0055		0,89		5% với 10
188	49%@0,10				
294	0,00093		0,077		23% với 10
197	0,00062		0,21		2% với 10
198	0,0050				
211	0,0010	0,28	0,36	41% với 50	5% với 10
212	54%@0,030				
202	72%@0,0010	0,064	0,11	24	13% với 10
201	0,0029		0,76		9% với 10
194	0,0033				
193	0,00077	0,13	0,14	34	11% với 10
144	0,0021		2,9		3% với 10
300	60%@0,0010				
179	48%@0,030				
180	0,00095		0,16		14% với 10
295	0,00093				
138	0,0044		0,56		18% với 10
139	42%@0,030				
156	0,0011		0,25		9% với 10

Ví dụ	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (quy trình A)	IC50 của SJSA1 (μM) (quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình A)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình B)
213	0,0021	0,26	0,25	42% với 50	3% với 10
343	49%@0,10				
203	0,0012	0,10	0,080	19% với 50	7% với 10
204	0,012		0,94		-1% với 10
214	0,0014	0,26	0,22	12% với 50	0% với 10
215	51%@0,030				
311	0,0026		0,25		11% với 10
312	57%@0,030				
216	0,0032		0,28		1% với 10
217	52%@0,10				
181	42%@0,010				
182	0,0013		0,88		6% với 10
140	0,00070		0,23		
141	0,017		1,8		
142	0,00073		0,23		
143	0,0043		0,86		
277	0,0012		1,2		5% với 10
276	0,0036		2,5		33% với 10
279	0,00097		0,57		17% với 10
278	0,0034		2,6		18% với 10
196	0,0013	0,11	0,15	27% với 50	7% với 10
218	0,00086	0,22	0,43	31% với 50	4% với 10
219	0,00095	0,087	0,11	33	8% với 10
220	0,0081		0,60		14% với 10
296	62%@0,0010	0,11	0,16	32	12% với 10
195	0,0055		0,61		4% với 10
221	0,033		2,2		3% với 10
222	80%@0,0010	0,064	0,099	36	14% với 10
223	0,0026		0,52		8% với 10

Ví dụ	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (quy trình A)	IC50 của SJSA1 (μM) (quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình A)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình B)
324	0,0048		2,2		2% với 10
224	0,00070	0,078	0,12	47	6% với 10
226	0,0095		0,57		3% với 10
225	48%@0,030		1,8		9% với 10
347	63%@0,10		1,7		
325	0,0013		0,24		
227	0,0048		0,29		8% với 10
228	61%@0,010		0,21		
174	0,0038				
183	0,0042		0,43		4% với 10
184	0,00092		0,14		8% với 10
372	52%@0,10		2,6		
373	0,0023		0,26		12% với 10
297	0,0026		0,76		5% với 10
229	51%@0,10		1,4		
230	0,0055		0,22		0% với 10
344	0,010		1,9		0% với 10
231	0,0028		0,33		5% với 10
232	50%@0,10		2,3		5% với 10
185	47%@0,010		2,2		8% với 10
186	0,0089		0,42		2% với 10
313	0,0028		0,95		2% với 10
314	52%@0,010		66% với 10		9% với 10
155	0,0094		0,31		
353	69%@0,0010	0,19	0,27	44% với 50	6% với 10
352	0,0055		1,1		13% với 10
385	0,0061		0,45		5% với 10
354	0,0013	0,16	0,34	36	8% với 10
421	0,00084		0,59		5% với 10

Ví dụ	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (quy trình A)	IC50 của SJSA1 (μM) (quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình A)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình B)
357	0,0015		0,30		10% với 10
360	0,0032		0,74		9% với 10
358	74%@0,0010		0,039		9% với 10
359	50%@0,10		3,9		6% với 10
389	41%@0,10		4,2		9% với 10
390	0,0035		0,63		11% với 10
391	0,0066		0,66		2% với 10
350	54%@0,030		0,51		2% với 10
351	25%@0,10		4,3		5% với 10
405	0,010		0,63		6% với 10
406	54%@0,10		3,9		11% với 10
418	0,00081	0,12	0,28	25	8% với 10
326	50%@0,030		2,0		16% với 10
407	62%@0,0010		0,58		-9% với 10
408	0,0011		0,75		5% với 10
409	0,0019	0,28	0,41	12% với 50	5% với 10
395	44%@0,030				
396	0,0044		0,28		9% với 10
392	45%@0,10				
340	56%@0,10		2,0		
348	0,0026		0,27		5% với 10
349	79%@0,0010	0,042	0,028	44	6% với 10
341	0,0023	0,53	0,50	15% với 30	-0% với 10
386	0,00065	0,034	0,019	45	6% với 10
331	49%@0,030				
403	52%@0,030		1,2		2% với 10
397	49%@0,030		2,5		7% với 10
422	0,0032		1,1		
404	0,0018	0,16	0,095	25	12% với 10

Ví dụ	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (quy trình A)	IC50 của SJSA1 (μM) (quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình A)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình B)
355	16%@0,10		4,7		
356	0,0059	1,1	0,96	17% với 50	5% với 10
410	0,0022		0,19		4% với 10
411	0,00093	0,11	0,077	40	6% với 10
412	0,0023		0,27		8% với 10
413	0,0020	0,22	0,24	41	12% với 10
398	0,0023	0,58	0,58	16% với 50	4% với 10
423	0,0020	0,24	0,25	34	
416	0,0011	0,17	0,15	19	25% với 10
417	0,0052		0,41		16% với 10
332	60%@0,030		2,6		5% với 10
414	60%@0,0030		0,11		
415	0,00084		0,24		
393	0,0065		0,79		
394	18%@0,10				
424	45%@0,0030		0,69		
338	50%@0,030		1,5		6% với 10
337	48%@0,00010	0,051	0,058	46	7% với 10
361	0,0039		0,78		8% với 10
362	52%@0,10				
425	0,0019		0,74		7% với 10
399	50%@0,00030		11% với 10		2% với 10
400	0,0031		1,1		4% với 10
363	48%@0,10				
364	0,0055		0,47		9% với 10
333	0,0044		0,22		5% với 10
334	42%@0,10		73% với 10		4% với 10
365	0,0011	0,067	0,10	33% với 50	-0% với 10
366	0,19		2,7		2% với 10

Ví dụ	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (quy trình A)	IC50 của SJSA1 (μM) (quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình A)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình B)
335	51%@0,10		2,8		7% với 10
336	56%@0,0010	0,10	0,16	42	4% với 10
401	37%@0,00030	0,0089	0,0098	36	6% với 10
402	0,0043		0,21		5% với 10
367	0,0026	0,22	0,11	46	1% với 10
368	27%@0,10		52% với 10		6% với 10
371	43%@0,030		2,3		3% với 10
374	0,00090	0,64	0,85	26% với 50	2% với 10
375	37%@0,10				
387	42%@0,10				
388	0,0021	0,066	0,23	39	4% với 10
369	0,00061	0,058	0,062	18% với 50	5% với 10
370	51%@0,10		3,5		0% với 10
339	0,00051		0,21		3% với 10
342	25%@0,10		21% với 10		4% với 10
428	65%@0,0010	0,11	0,19	22	12% với 10
429	65%@0,10				
430	59%@0,0010	0,11	0,18	33% với 50	4% với 10
431	48%@0,0010	0,11	0,16	39% với 50	5% với 10
432	45%@0,030		6,2		8% với 10
443	58%@0,0010	0,11	0,093	38	3% với 10
444	63%@0,10				
433	0,011		1,5		20% với 30
434	0,0013		0,47		7% với 10
448	84%@0,0010		0,86		48% với 30
445	43%@0,0010 56%@0,10		3,3		16% với 10
446	76%@0,0010	0,018	0,023	29	13% với 10
447	74%@0,0010		0,011		10% với 10

Ví dụ	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (quy trình A)	IC50 của SJSA1 (μM) (quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình A)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình B)
435	66%@0,0010		0,015		0% với 10
436	53%@0,10				
426	0,00072	0,22	0,32	29% với 50	4% với 10
427	41%@0,10				
437	51%@0,030		2,5		-4% với 10
438	0,0016		0,34		2% với 10
439	85%@0,0010	0,045	0,030	46% với 50	3% với 10
440	0,012		1,9		7% với 10
449	78%@0,0010	0,041	0,012	18	19% với 10
450	76%@0,0010		0,38		15% với 10
441	0,012		1,5		1% với 10
442	0,0034	0,42	0,50	26% với 50	6% với 10
451	0,078				
452	0,15				
453	0,094				
454	0,035				
455	58%@1,0				
456	0,21				
457	53%@0,30				
458	44%@0,010				12
459	0,0020		6,4		7% với 10
460	0,48				
461	0,00053	0,075	0,091	19% với 50	6% với 10
462	80%@0,0010	0,073	0,047	37% với 50	4% với 10
463	73%@0,10				
464	0,0019		0,18		46% với 10
465	29%@0,10				
466	0,00086	0,21	0,14	41% với 50	4% với 10
467	36%@0,10				

Ví dụ	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (quy trình A)	IC50 của SJSA1 (μM) (quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình A)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình B)
468	0,0035		0,48		2% với 10
469	52%@0,030				
470	0,001		0,1		3% với 10
471	38%@0,10		3,5		2% với 10
472	48%@0,0030		0,39		10% với 10
473	44%@0,10		104% với 10		11% với 10
474	38%@0,030		1,3		12% với 10
475	71%@0,0010	0,028	0,022	46% với 50	7% với 10
476	51%@0,030		0,6		4% với 10
477	86%@0,0010	0,013	0,0091		5% với 10
478	58%@0,10		81% với 10		-0% với 10
479	0,0006		0,079		2% với 10
480	67%@0,10		3,7		2% với 10
481	0,0014		0,33		8% với 10
483	58%@0,0010		0,2		9% với 10
485	58%@0,10		4,2		3% với 10
486	59%@0,0010	0,075	0,051	10% với 50	7% với 10
493	0,00054	0,038	0,02	25	11% với 10
494	0,013				
495	0,0011	0,068	0,054	34% với 50	7% với 10
496	56%@0,10		1,8		-0% với 10
500	21%@0,10		16% với 10		6% với 10
501	0,0031	0,015	0,022	6,4	8% at 3,0
502	18%@0,10		4,9		11% với 10
503	87%@0,0010		0,011		13% với 10
505	60%@0,0010		0,027		5% với 10
506	36%@0,030		3,4		2% với 10
507	65%@0,0030		0,02		5% at 3
508	17%@0,10		11% với 10		9% với 10

Ví dụ	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (quy trình A)	IC50 của SJSA1 (μM) (quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình A)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình B)
509	0,00094		0,042		6% với 10
510	79%@0,0010	0,084	0,073	5% với 50	9% với 10
511	72%@0,0010		0,018		10% với 10
512	0,00048	0,053	0,025	27% với 50	5% với 10
514			0,64		3% với 10
516	0,0012		0,038		4% với 10
517	82%@0,0010	0,019	0,01	26% với 50	5% với 10
518	79%@0,0010	0,058	0,065	46% với 50	10% với 10
519	35%@0,030		1,9		12% với 10
520	32%@0,030		3,9		5% với 10
521	77%@0,0010	0,035	0,033	37	11% với 10
524	0,021		1,1		35% với 10
525	50%@0,0010	0,17	0,078	17	40% với 10
526	0,0013	0,11	0,11		9% với 10
527	0,017		1,4		14% với 10
528	0,0029		0,32		10% với 10
530	0,0031		0,39		2% với 10
531	42%@0,10		4,3		8% với 10
532	0,0031		0,14		7% với 10
533	44%@0,10		4		20% với 10
534	0,0088		0,7		44% với 10
535	65%@0,0010	0,05	0,058	18	45% với 10
536	64%@0,0010		0,13		46% với 10
522	0,0007	0,053	0,048	19	24% với 10
523	50%@0,030		1,5		29% với 10
537			0,76		45% với 10
538	44%@0,030		2,2		43% với 10
539	41%@0,0010		0,092		38% với 10
540	33%@0,030		1,8		62% với 10

Ví dụ	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (quy trình A)	IC50 của SJSA1 (μM) (quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình A)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình B)
541	64%@0,00030	0,19	0,014	13	10
542	57%@0,010		3,1		-1% với 10
543	68%@0,0010		0,69		-6% với 10
544	86%@0,0010	0,032	0,041	7,4	109% với 10
545	94%@0,0010		0,094		4% at 3
546	86%@0,0010		0,7		17% với 10
547	82%@0,0010		0,96		4% với 10
548	82%@0,0010	0,14	0,17	6,3	111% với 10
549	85%@0,0010		0,27		33% với 10
553	0,0006		0,065		24% với 10
554	74%@0,0010	0,21	0,07	46% với 50	11% với 10
555	55%@0,0010		0,079		58% với 10
556	91%@0,0010	0,056	0,0064	27	14% với 10
557	81%@0,0010	0,25	0,037	37% với 10	6% với 10
558	53%@0,0030	0,22	0,082	35	6% với 10
559	0,00062	0,46	0,052	22% với 50	1% với 10
560	30%@0,0010		0,13		3% với 10
561	47%@0,0010	0,021	0,065	26	12% với 10
562	0,0013		0,25		1% với 10
563	76%@0,0010	0,025	0,027	15	72% với 10
564	86%@0,0010	0,018	0,00038	16	10% at 3
565	65%@0,0010	0,045	0,035	33	11% với 10
566	47%@0,030		1,9		46% với 10
567	57%@0,10				
568	76%@0,0010		0,094		36% với 10
570	83%@0,0010	0,034	0,046		26% với 10
571	77%@0,0010	0,023	0,0085	17	38% với 10
572	53%@0,00075	0,019	0,022	18	23% với 10
550	0,00098	0,077	0,056	17	33% với 10

Ví dụ	IC50 của MDM2 (μM)	IC50 của SJSA-1 (μM) (quy trình A)	IC50 của SJSA1 (μM) (quy trình B)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình A)	IC50 của SN40R2 (μM) (quy trình B)
551	70%@0,0010	0,031	0,026	36	13% với 10
552	79%@0,0010	0,028	0,02	21	7% với 10
513	0,0031	0,26	0,38	19% với 50	4% với 10
576	42%@0,0030		0,14		5% với 10
577	0,00093		0,079		7% với 10
491	0,0089		0,81		5% với 10
578	0,002		0,12		4% với 10
499	68%@0,0010		0,053		2% với 10
498	32%@0,10		96% với 10		4% với 10
497	83%@0,0010	0,039	0,046	45	10% với 10
487	59%@0,0010	0,12	0,025	27	12% với 10
488	56%@0,10				
529	0,028		2,2		17% với 10
482	58%@0,10		5		3% với 10
484			4,9		2% với 10
574	45%@0,0010	0,021	0,016	17	27% với 10
575	38%@0,0010	0,028	0,066	21	14% với 10
504	71%@0,0010	0,039	0,034	48	0% với 10
492	31%@0,10		25% với 10		19% với 10
579	41%@0,030		19% với 10		4% với 10
515	0,0014		1,0		8% với 10
489			3,3		-9% với 10
490	0,0023		0,27		-0% với 10
580			0,014		13% 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 Sulforhodamine 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, ampun 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 Flotec). 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

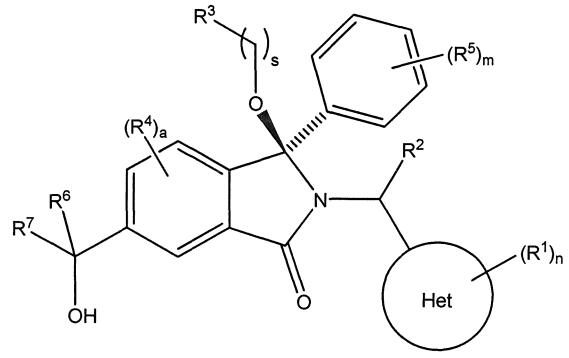
thời gian thích hợp. Nếu dạng bào chế này không ổn định với việc hấp bằng nồi hấp, dạng này có thể được khử khuẩn bằng cách sử dụng bộ lọc thích hợp trong điều kiện vô khuẩn vào các lọ nhỏ vô khuẩn. Dung dịch này được làm khô ở nhiệt độ thấp bằng cách sử dụng chu kỳ thích hợp. Khi kết thúc chu kỳ làm 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:

Het là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl, hoặc N-oxit của nó;

R^1 được gắn với nguyên tử cacbon và 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 nếu 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) nếu 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 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 chứa một hoặc nhiều 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 chứa một hoặc nhiều 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 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, 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 nhóm $-C(=O)C_{1-4}$alkyl, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng nhóm $-C(=O)OC_{1-4}$alkyl, nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng được thế bằng nhóm $-C(=O)N(H)_e(C_{1-4}alkyl)_{2-e}$, 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 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 vòng, trong đó nhóm dị vòng chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng.

3. Hợp chất theo điểm 1, 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 các 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 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 liên kết để tạo thành C_{3-6}xycloalkyl hoặc nhóm heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh trong vòng, trong đó nhóm dị vòng chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng, và trong đó các nhóm C_{3-6}xycloalkyl và heteroxyclyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^z.

4. Hợp chất theo 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 điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó n bằng 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 điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^2 được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl và $-(CR^xR^y)_u-CO_2H$.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó R^2 là hydro.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó R^3 là nhóm $-(A)_t-(CR^xR^y)_q-X$ và A là nhóm C_{3-6}xycloalkyl.

10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó A là nhóm xyclopropyl.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó R^3 là H và s bằng 1.

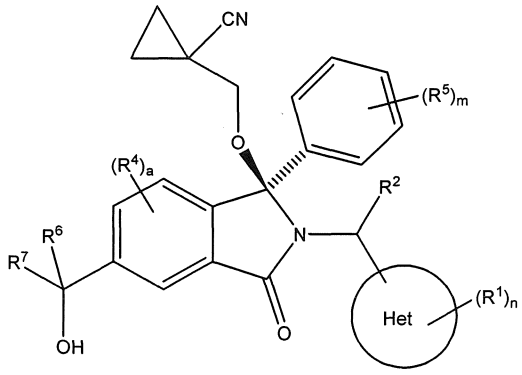
12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó s bằng 0.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó s bằng 1.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó X được chọn từ hydro, halogen, -CN, $-OR^9$, và $-C(=O)NR^xR^y$.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó hợp chất có

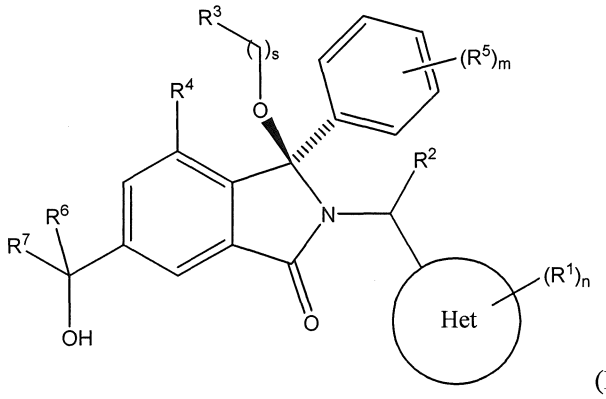
công thức (I) là hợp chất có công thức



hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó a bằng 1.

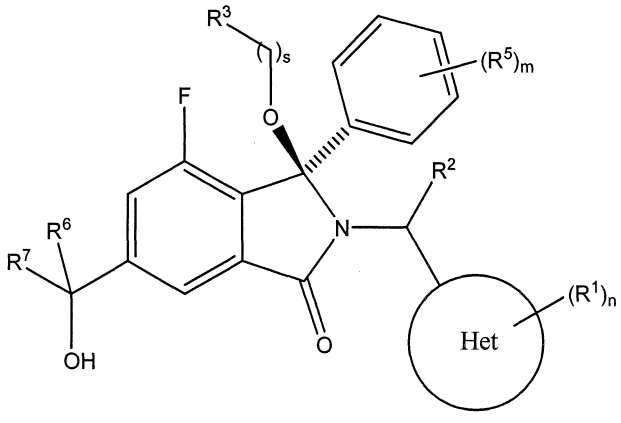
17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ir):



(Ir)

hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó.

18. Hợp chất theo điểm điểm 17, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (Is):



(Is)

hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó.

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó m bằng 1 và nhóm thế R^5 ở vị trí *para* của nhóm phenyl.

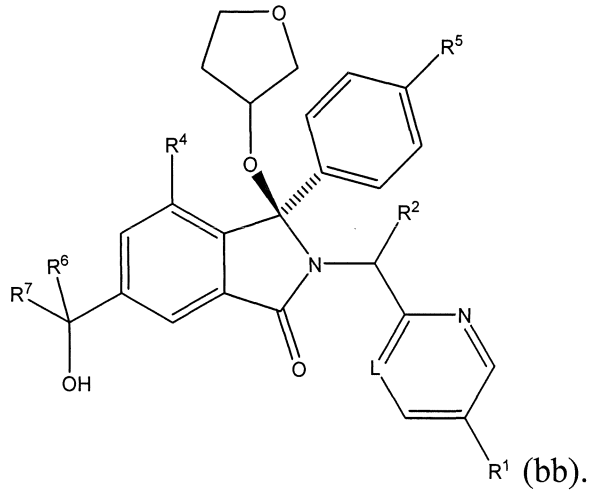
20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó R^5 là clo.

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, trong đó 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 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của chúng.

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, trong đó Het là pyridinyl hoặc pyrimidinyl.

23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22, trong đó R^6 là metyl hoặc etyl.

24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (bb) hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó và L là CR^1, CH hoặc N:



(bb).

25. Hợp chất theo điểm 24, trong đó R^5 là clo.

26. Hợp chất hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ các hợp chất sau:

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-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-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit;

6-{[(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}pyridin-3-cacbonitril;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-(3-hydroxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-2-[(5-clo-1-oxo-1λ5-pyridin-2-yl)metyl]-3-(4-clophenyl)-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-

6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[(1-metoxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-4-flo-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(2,4-dihydroxybutan-2-yl)-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-5-(2,4-dihydroxybutan-2-yl)-7-flo-1-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-(dimetylamino)-2-hydroxypropan-2-yl]-4-flo-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-6-(2-hydroxy-1-metoxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)-2-metylpropoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril;

(3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[(5-metylpyridin-2-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[(5-metoxypyridin-2-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)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-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)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-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[(1-metansulfonylxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

N-[1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropyl]axetamit;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-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}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

(3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[(6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-[(3-hydroxyxyclopentyl)oxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(3-hydroxyxyclopentyl)oxy]-5-(2-

hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-{[(1R,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]oxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-{[(1S,3S)-3-hydroxyxyclopentyl]oxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3S)-3-(4-clo-2-flophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-{[1-(hydroxymetyl) xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-(4-etylphenyl)-3-{[1-(hydroxymetyl) xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

4-[(1R)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl} ($^2H_2$)metoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]benzonitril;

(3R)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-(4-flophenyl)-3-({1-[hydroxy($^2H_2$) metyl] xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$) metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-[4-(1,1-difloetyl)phenyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-(3,4-diflophenyl)-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl] xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$) metoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-4-clo-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-[(2S)-3-hydroxy-2-metyl (3,3-$^{2}H_{2}$)propoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-[(2R)-3-hydroxy-2-metyl(3,3-$^{2}H_{2}$)propoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

3-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}-1λ6-thiolan-1,1-dion;

2-[1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropyl]axetonitril;

(3R)-3-[(1-axetylazetidin-3-yl)metoxy]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-[3-(hydroxymetyl) xyclobutoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-[(1-aminoxyclopropyl)metoxy]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)-N-metylxyclopropan-1-carboxamit;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[2-hydroxy-1-(piperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(1S)-1-(5-clopyridin-2-yl)etyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)etyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(1S)-1-(5-clopyridin-2-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-{[2-(hydroxymetyl)xyclopentyl]oxy}-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[(3R)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(pyridin-3-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(3-hydroxyxyclobutyl)metoxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-(3-hydroxyxyclobutoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

(3R)-6-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(1-oxo-1λ^5-pyridin-3-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(oxan-4-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-(2-metansulfonyletoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-(xyclobutylmetoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-(2-hydroxybutoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

2-{2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxypropoxy}-N,N-dimetylaxetamit;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-{[1-(2-hydroxyetoxy)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(2-hydroxyetoxy)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(piperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(morpholin-4-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(metylamino) propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-(xyclopropylamino)-2-hydroxypropan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(4-metyl-3-oxopiperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

N-{2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxypropyl}axetamit;

(3R)-6-[1-(4-axetylpiperazin-1-yl)-2-hydroxypropan-2-yl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(2-hydroxyxyclopentyl)oxy]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(pyrimidin-5-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(pyridin-4-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

1-({[(1R)-5-[1-(4-axetylpiperazin-1-yl)-2-hydroxypropan-2-yl]-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxy-1-metoxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-

imidazol-5-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(1H-pyrazol-5-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-(dimetylamino)-2-hydroxypropan-2-yl]-4-flo-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(1-etoxy-2-hydroxypropan-2-yl)-4-flo-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)($^{2}H_2$)metyl]-4-flo-6-[2-hydroxy-1-($^{2}H_2$)metoxypropan-2-yl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

axit 2-{[1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropyl]metoxy}axetic;

2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxy-N-metylpropanamit;

2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-N-etyl-2-hydroxypropanamit;

2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-N-[2-(dimetylamino)etyl]-2-hydroxypropanamit;

2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxy-N-(propan-2-yl)propanamit;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-{[1-(1-hydroxyetyl)xyclopropyl]metoxy}-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

2-({[1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)

xyclopropyl]metyl}amino)-N-metylaxetamit;

N-{[1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropyl]metyl}axetamit;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(2-oxoimidazolidin-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(1H-imidazol-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-1-hydroxyetyl]-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1H-imidazol-2-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1,3-thiazol-2-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(2S)-3-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}-2-metylpropanamit;

(2R)-3-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}-2-metylpropanamit;

6-[(1S)-1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]etyl]pyridin-3-cacbonitril;

6-[(1R)-1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]etyl]pyridin-3-cacbonitril;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-[(1-metansulfinylxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-metoxy-3-oxo-2,3-

dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(1S)-1-(5-clopyridin-2-yl)prop-2-en-1-yl]-4-flo-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[hydroxy(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropan-1-carboxamit;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-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;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-5-[1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-hydroxyetyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit;

(3R)-6-{1-[1-(1-axetylazetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-1-hydroxyetyl}-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-hydroxyetyl]-4-flo-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(1-{1-[2-(dimetylamino) etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-1-hydroxyetyl)-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1,3-thiazol-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-5-[1-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-1-hydroxyetyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-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-cacbonitril;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-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)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[*cis*-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[*trans*-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-2-[(5-flopyridin-2-yl)metyl]-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;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-[(1-xyanoxyclopropyl)metoxy]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-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;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-2-[(6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

(3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2-[(6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(2R)-2-hydroxypropoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2-[(5-metoxypyridin-2-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2-[(5-metylpyridin-2-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2-[(5-metoxypyridin-2-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2-[(6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-2-[(5-flopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(pyridin-3-yloxy)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(1-etoxy-2-hydroxypropan-2-yl)-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{2-hydroxy-1-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]propan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{2-hydroxy-1-[metyl(1-metylpiperidin-4-yl)amino]propan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{2-hydroxy-1-[(oxan-4-yl)amino]propan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(3-oxopiperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-(1,4-diazepan-1-yl)-2-hydroxypropan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

4-{2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxypropyl}-1λ6-thiomorpholin-1,1-dion;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{2-hydroxy-1-[(2S)-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl]propan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-6-{1-[(1-axetylpiperidin-4-yl)(metyl)amino]-2-hydroxypropan-2-yl}-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-6-[1-(4-aminopiperidin-1-yl)-2-hydroxypropan-2-yl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(2-oxopyrolidin-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(5-oxo-1,4-diazepan-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(2-hydroxy-1-{4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrazin-5-yl}propan-2-yl)-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{2-hydroxy-1-[(1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]propan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{2-hydroxy-1-[(2R)-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl]propan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-6-[1-(azetidin-1-yl)-2-hydroxypropan-2-yl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{1-[(3S)-3,4-dimetylpiperazin-1-yl]-2-hydroxypropan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{1-[(3R)-3,4-dimetylpiperazin-1-yl]-2-hydroxypropan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{1-[(2S)-2,4-dimetylpiperazin-1-yl]-2-hydroxypropan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-[(1-xyanoxyclopropyl)metoxy]-7-flo-5-[2-hydroxy-1-

(pyrolidin-1-yl)propan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-[(1-xyanoxyclopropyl)metoxy]-7-flo-5-[2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-xyanopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-1-[(1-xyanoxyclopropyl)metoxy]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(oxan-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-{1-hydroxy-1-[1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]etyl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl]-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(piperidin-4-yl)etyl]-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1R)-5-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

(3R)-6-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metansulfonylpiperidin-4-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-{1-hydroxy-1-[1-(1,3-

oxazol-2-cacbonyl)piperidin-4-yl]etyl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-{1-hydroxy-1-[1-(2-hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl]etyl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1R)-5-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(1-{1-[2-(dimetylamino)axetyl]piperidin-4-yl}-1-hydroxyetyl)-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-6-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

1-({[(1R)-5-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril;

1-({[(1R)-5-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl) xyclopropan-1-carboxamit;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metylazetidin-3-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(pyridin-2-yl)etyl]-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

4-{1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1-hydroxyetyl}-1λ6-thian-1,1-dion;

4-{1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-1-(2-hydroxyetoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1-hydroxyetyl}-1λ6-thian-1,1-dion;

(3R)-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-metoxy-2-[(2-metoxy-6-metylpyridin-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-hydroxy-1-(pyridin-2-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(pyridin-4-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[1-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-1-hydroxyetyl]-4-flo-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-[(1-{[(2-hydroxyetyl)amino]metyl}xyclopropyl)metoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(3-oxomorpholin-4-yl)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

1-{2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxypropyl}imidazolidine-2,4-dion;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)-2,3-dihydroxypropyl]-4-flo-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(4-metyl-1H-imidazol-2-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-

isoindol-1-on;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1,3-thiazol-4-yl)propyl]-1-(2-hydroxyetoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)propyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(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}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[*cis*-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-1-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(3,5-diflopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-oxo-1-[*cis*-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-

cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[hydroxy(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-en-1-yl]-3-oxo-1-[*cis*-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-1-(2-hydroxyetoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(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}pyridin-3-cacbonitril;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

2-{[(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}pyrimidin-5-cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-5-[2,2,2-triflo-1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

(3R)-2-[(5-clo-3-metansulfonylpyridin-2-yl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-[2-hydroxy-1-(piperidin-4-yloxy)propan-2-yl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{2-hydroxy-1-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]propan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-6-{2-hydroxy-1-[(3R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]propan-2-yl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

(3R)-6-[1-(1-axetylazetidin-3-yl)-1-hydroxyetyl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-{1-hydroxy-1-[1-(2-hydroxyaxetyl)azetidin-3-yl]etyl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

3-{1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-xyanopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1-hydroxyetyl}-N,N-dimetylazetidin-1-carboxamit;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(pyrimidin-2-yl)etyl]-3-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

4-{1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-1-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1-hydroxyetyl}-1λ6-thian-1,1-dion;

4-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-1-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl](hydroxy)metyl}-1λ6-thian-1,1-dion;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-{1-hydroxy-1-[*trans*-4-hydroxyxyclohexyl]etyl}-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-5-(1-xyclobutyl-1-hydroxyetyl)-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-5-(1-xyclobutyl-1-hydroxyetyl)-7-flo-1-(2-hydroxyetoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

(3R)-2-[(5-clo-1-oxo-1λ5-pyridin-2-yl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

1-({[(1R)-2-[(5-clo-1-oxo-1λ5-pyridin-2-yl)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-cacbonitril;

(3R)-2-[(5-clo-1-oxo-1λ5-pyridin-2-yl)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;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(2-hydroxybutan-2-yl)-1-{[1-(hydroxymetyl) xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(2-hydroxybut-3-en-2-yl)-1-{[1-(hydroxymetyl) xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-5-(1-xyclopropyl-1-hydroxyetyl)-7-flo-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-oxo-5-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]-4-flo-3-{[1-

(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-1-{[(*trans*-3-hydroxyxyclobutyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-5-{1-hydroxy-1-[1-(2-hydroxyetyl)piperidin-4-yl]etyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril;

(3R)-6-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-6-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-6-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-2-{[5-clo-3-(hydroxymetyl) pyridin-2-yl]metyl}-3-(4-clophenyl)-4-flo-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-6-[1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-3-[*cis*-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[(3R)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-1-(2-metoxyetoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

5-{[(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}pyridin-2-cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-5-[xyclopropyl(hydroxy)(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metyl]-7-flo-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-1-[(2R)-2-hydroxypropoxy]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[2-flo-1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

(3R)-2-[(5-clo-3-hydroxypyridin-2-yl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-({1-[hydroxy($^2H_2$)metyl]xyclopropyl}($^2H_2$)metoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(piperidin-4-yl)propyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-

(piperidin-4-yl)propyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxy-N-(1-metylpiperidin-4-yl)propanamit;

2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxy-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)propanamit;

2-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-2-hydroxy-N-(1-metylazetidin-3-yl)propanamit;

tert-butyl 3-(4-{1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1-hydroxyetyl}-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat;

axit 2-(4-{1-[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-7-flo-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1-hydroxyetyl}piperidin-1-yl)axetic;

(3R)-3-(4-clophenyl)-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[(5-metylpyrazin-2-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-1-[(*trans*-3-hydroxyxyclopentyl)oxy]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril;

2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-1-[(1-xyanoxyclopropyl)metoxy]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-1-(3-hydroxy-2-metylidenpropoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-

yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril;

2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril;

6-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)butyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[trans-3-(hydroxymetyl)xyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril;

2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-1-{[trans-3-hydroxyxyclobutyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril;

1-({[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carboxamit;

(3*R*)-2-[(5-clo-3-hydroxypyridin-2-yl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)propyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril;

(3*R*)-2-[(5-clo-3-metoxypyridin-2-yl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-

isoindol-1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-{1-hydroxy-1-[trans-4-hydroxyxyclohexyl}-3-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-[(2*R*)-2-hydroxypropoxy]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-(2-hydroxyetoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1R)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1*S*)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-{1-hydroxy-1-[trans-4-hydroxyxyclohexyl] propyl}-3-oxo-1-[(*3S*)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril;

2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-{1-hydroxy-1-[trans-4-hydroxyxyclohexyl] propyl}-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril;

2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1*R*)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-1-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril;

2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1*S*)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-1-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril;

2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1*R*)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-1-[(3*S*)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-

cacbonitril;

2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1S)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-1-[(3*S*)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril;

2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1*R*)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-(2-hydroxyetoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril;

2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-{1-hydroxy-1-[trans-4-hydroxyxyclohexyl] propyl}-1-(2-hydroxyetoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-{1-hydroxy-1-[trans-4-hydroxyxyclohexyl]propyl}-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-{1-hydroxy-1-[trans-4-hydroxyxyclohexyl] propyl}-1-[(2R)-2-hydroxypropoxy]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril;

2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-({1-[hydroxydideuterometyl]xyclopropyl} dideuterometoxy)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril;

axit 5-clo-2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1*R*)-1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxypropyl]-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-carboxylic;

axit 3-{[(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}-6-metylpyridin-2-carboxylic;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)dideuterometyl]-4-flo-6-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-{1-hydroxy-1-[trans-4-hydroxyxyclohexyl]propyl}-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-{1-hydroxy-1-[trans-4-hydroxyxyclohexyl]propyl}-3-oxo-1-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

6-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-{1-hydroxy-1-[trans-4-hydroxyxyclohexyl] propyl}-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)butan-2-yl]-3-[(3*S*)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[2-hydroxy-1-(piperazin-1-yl)butan-2-yl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-{2-hydroxy-1-[(3*R*)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]butan-2-yl}-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-6-[1-(dimetylamino)-2-hydroxybutan-2-yl]-4-flo-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[2-hydroxy-1-(piperazin-1-yl)butan-2-yl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)butan-2-yl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

1-({[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)butan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy} metyl)xyclopropan-1-cacbonitril;

1-({[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[2-hydroxy-1-(piperazin-1-yl)butan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-3-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]-6-[2-hydroxy-1-(piperazin-1-yl)butan-2-yl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-

1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-[(2R)-2-hydroxypropoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

1-({[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-(4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril;

6-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-1-[(3*S*)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril;

2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-1-[(3*S*)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-[(3*S*)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flopiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-[(2*R*)-2-hydroxypropoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1S)-1-hydroxy-1-[1-(2-hydroxyetyl)piperidin-4-yl]propyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1S)-1-hydroxy-1-[1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]propyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-[4-flo-1-(oxetan-

3-yl)piperidin-4-yl]-1-hydroxypropyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1*S*)-1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1*S*)-1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[(1*S*)-1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-oxo-1-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-3-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]-6-[1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1S)-1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1S)-1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-7-flo-5-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-1-[(3*S*)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1*S*)-1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-[(2R)-2-hydroxypropoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

1-({[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-cacbonitril;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1*R*)-1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[(1R)-1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-[(3*S*)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

2-[(5-clo-3-hydroxypyridin-2-yl)metyl]-3-(4-clophenyl)-4-flo-6-[(1*S*)-1-hydroxy-1-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl]-3-[(3*S*)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-[(3*S*)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3*R*)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-[(2*R*)-2-hydroxypropoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

2-{[(1*R*)-1-(4-clophenyl)-1-[(1-xyanoxyclopropyl)metoxy]-7-flo-5-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril;

2-{[(1*R*)-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]metyl}pyrimidin-

5-cacbonitril;

2-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-({1-[hydroxydideuterometyl]xyclopropyl}dideuterometoxy)-5-(2-hydroxybutan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrimidin-5-cacbonitril;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-(2-hydroxyetoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

6-{[(1R)-1-(4-clophenyl)-7-flo-1-[(2S)-3-flo-2-hydroxypropoxy]-5-[1-(4-flooxan-4-yl)-1-hydroxyetyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyridin-3-cacbonitril; và

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-[2-hydroxy(1,1,2,2-tetradeutero)etoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on.

27. Hợp chất theo điểm 1, hoặc tautome hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này được chọn từ:
(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)butan-2-yl]-3-[(3S)-oxolan-3-yloxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-metoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on;

1-({[(1R)-1-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-7-flo-5-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}metyl)xyclopropan-1-carbonitril;

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-[cis-3-hydroxyxyclobutoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on; và

(3R)-3-(4-clophenyl)-2-[(5-clopyrimidin-2-yl)metyl]-4-flo-6-[1-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxypropyl]-3-[(2R)-2-hydroxypropoxy]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on.

28. Hỗn hợp chứa hợp chất như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27 với một hoặc nhiều chất điều trị khác.
29. Hỗn hợp theo điểm 28, trong đó một hoặc nhiều chất điều trị khác là chất chống ung thư.
30. Hỗn hợp theo điểm 29, trong đó một hoặc nhiều chất điều trị khác là chất chống ung thư được chọn từ các các nhóm (i) đến (xlix) như nêu 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. Chất alkyl hóa;

ix. Anthraxyclin 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 sự tải nạp 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. Các kháng thể đơn dòng (được liên hợp hoặc không được liên hợp với các đồng vị phóng xạ, các độc tố hoặc các chất khác) và các dẫn xuất kháng thể;

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;

xxii. Chất ức chế aromataza;

xxiii. Chất kháng androgen (nghĩa là chất đối kháng thụ thể androgen);

xxiv. Hormon và các chất tương tự của nó;

xxv. Steroit,

xxvi. Cytocrom steroit P450, chất ức chế 17alpha-hydroxylaza-17,20-lyaza (CYP17);

xxvii. Chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin (GnRA);

xxviii. Glucocorticoit;

xxix. Chất biệt hóa;

xxx. Chất ức chế farnesyltransferaza;

xxxi. Chất điều trị hướng đích cromatin;

xxxii. Các dược chất hướng đích vào con đường ubiquitin-proteasom, bao gồm các chất ức chế proteasom;

xxxiii. Các dược chất quang động;

xxxiv. Chất trị bệnh ung thư có nguồn gốc từ sinh vật biển;

xxxv. Các dược chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ dùng cho liệu pháp phóng xạ miễn dịch;

xxxvi. Chất ức chế telomeraza;

xxxvii. Chất ức chế cơ chất metaloproteinaza;

xxxviii. Interferon tái tổ hợp và intơlơkin;

xxxix. Chất điều biến đáp ứng miễn dịch chọn lọc;

xl. Các vacxin điều trị;

xli. Các chất hoạt hóa xytokin;

xlii. Arsen trioxit;

xliii. Các chất ức chế thụ thể liên kết protein G;

xliv. Các enzym;

xlv. Các chất ức chế sự sửa chữa ADN;

xlvi. Các chất chủ vận của thụ thể chết;

xlvii. Các liệu pháp miễn dịch;

xlviii. Chất điều hòa chất đối kháng sự chết của tế bào (sự chết tế bào theo chương trình); và

xlix. Các chất phòng bệnh (chất phụ trợ).

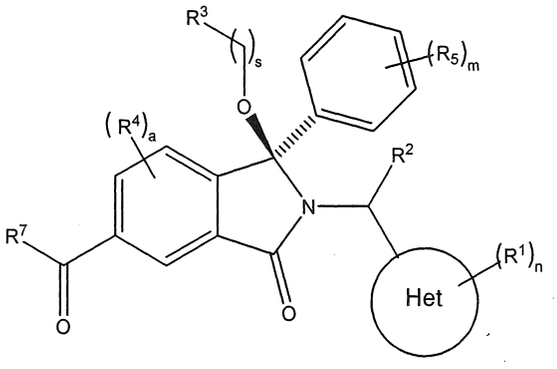
31. Dược phẩm chứa hợp chất như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27 hoặc hỗn hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 28 đến 30.

32. Dược phẩm chứa hợp chất như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27, một hoặc nhiều chất điều trị khác và chất mang dược dụng.

33. Dược phẩm theo điểm 32, trong đó một hoặc nhiều chất điều trị khác là chất chống ung thư.

34. Quy trình điều chế hợp chất như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27, hoặc tautome, *N-oxit*, muối dược dụng, hoặc solvat của nó, quy trình này bao gồm các bước:

(a) cho hợp chất có công thức sau phản ứng với chất phản ứng hữu cơ-kim loại:



trong đó Het, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, a, s m và n là như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25; và/hoặc

(b) chuyển hóa lẫn nhau giữa hợp chất có công thức (I) hoặc hợp chất theo điểm 26 hoặc dẫn xuất được bảo vệ của nó thành hợp chất khác có công thức (I) hoặc hợp chất theo điểm 26 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) hoặc hợp chất theo điểm 26; và/hoặc

(d) tạo ra hợp chất có công thức (I) hoặc hợp chất theo điểm 26 và tạo thành muối dược dụng của hợp chất này.