(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) **1-0020196**

(51)[7] **C07D 401/04**, 401/14, 407/12, 413/14, 417/14, 487/04, 493/04, 495/04, 491/107, 407/14, 409/14, A61P 35/00, A61K 31/4412

(13) **B**

(21) 1-2012-02666
(22) 10.02.2011
(86) PCT/US2011/024269 10.02.2011
(87) WO2011/100380 18.08.2011
(30) 61/303,618 11.02.2010 US
(45) 25.12.2018 369
(43) 26.11.2012 296
(73) CELGENE CORPORATION (US)
86 Morris Avenue, Summit, New Jersey 07901, United States of America
(72) MAN, Hon-Wah (US), MULLER, George, W. (US), RUCHELMAN, Alexander (US), KHALIL, Ehab, M. (US), CHEN, Roger, Shen-Chu (US), ZHANG, Weihong (CN)
(74) Công ty TNHH Quốc tế D & N (D&N INTERNATIONAL CO.,LTD.)

(54) HỢP CHẤT ARYLMETOXY ISOINDOLIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 4'-arylmetoxy isoindolin và muối dược dụng, solvat, clathrat, chất đồng phân lập thể và tiền dược chất của nó. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất theo sáng chế là chất dẫn xuất của hydroxy thalidomit có hoạt tính kháng ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất hợp chất 4'-arylmetoxy isoindolin và dược phẩm chứa hợp chất này để sử dụng trong điều trị, phòng ngừa và kiểm soát nhiều rối loạn khác nhau.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh học của bệnh ung thư và các bệnh khác

Bệnh ung thư được đặc trưng chủ yếu bởi sự gia tăng số lượng các tế bào bất thường có nguồn gốc từ mô bình thường, sự xâm lấn vào các mô liền kề bởi các tế bào bất thường này, hoặc sự lan rộng theo đường máu hoặc bạch huyết của các tế bào ác tính đến các hạch bạch huyết trong vùng và đến các vị trí xa (di căn). Dữ liệu lâm sàng và các nghiên cứu về sinh học phân tử cho thấy ung thư là quá trình gồm nhiều giai đoạn bắt đầu bằng các thay đổi nhỏ tiền ung thư, dưới các điều kiện nào đó có thể phát triển thành ung thư, tổn thương do ung thư có thể tiến triển vô tính và tạo ra khả năng xâm lấn, phát triển, di căn và tính không đồng nhất ngày càng gia tăng, đặc biệt dưới các điều kiện mà các tế bào ung thư thoát khỏi sự kiểm soát miễn dịch của vật chủ. Roitt, I., Brostoff, J and Kale, D., Immunology, 17,1-17,12 (3rd ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

Có rất nhiều loại bệnh ung thư khác nhau được mô tả chi tiết trong tài liệu y học. Ví dụ bao gồm bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư não và bệnh ung thư ruột. Tỷ lệ mắc bệnh ung thư liên tục tăng khi dân số già đi, các bệnh ung thư mới phát triển và số người dễ bị mắc bệnh (ví dụ, người bị mắc bệnh AIDS hoặc tiếp xúc quá mức với ánh nắng mặt trời) tăng lên. Tuy nhiên, không có nhiều lựa chọn để điều trị bệnh ung thư. Ví dụ, trong trường hợp bệnh ung thư máu (ví dụ, bệnh đa u tủy), một vài lựa chọn để điều trị có thể được dùng, đặc biệt là khi phương pháp hóa trị liệu thông thường không hiệu quả và việc cấy ghép tủy xương không phải là một lựa chọn. Do đó có nhu cầu cấp bách về các phương pháp và các dược phẩm mới có thể được dùng để điều trị cho người bệnh mắc ung thư.

Nhiều loại bệnh ung thư liên quan đến việc tạo mạch máu mới, quá trình này đã được biết là sự tạo mạch. Một số cơ chế liên quan đến sự tạo mạch do khối u gây ra đã

được làm sáng tỏ. Cơ chế trực tiếp nhất trong số các cơ chế này là tế bào khối u tiết ra các xytokin có đặc tính tạo mạch. Ví dụ về các xytokin này bao gồm yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi có tính axit và bazơ (acidic and basic fibroblastic growth factor - a,b-FGF), angiogenin, yếu tố sinh trưởng nội mô mạch (vascular endothelial growth factor - VEGF) và TNFα. Theo cách khác, tế bào khối u có thể giải phóng các peptit tạo mạch thông qua việc tạo ra các proteaza và tiếp theo là làm vỡ chất nền ngoại bào nơi chứa một số xytokin (ví dụ, b-FGF). Sự tạo mạch cũng có thể được gây ra một cách gián tiếp thông qua sự thu nạp của các tế bào viêm (cụ thể là đại thực bào) và sau đó chúng giải phóng các xytokin tạo mạch (ví dụ, TNF-α, bFGF).

Các loại bệnh và rối loạn khác cũng liên quan đến, hoặc được đặc trưng bởi sự tạo mạch không mong muốn. Ví dụ, quá trình tạo mạch gia tăng và không kiểm soát được được thấy ở một số bệnh và tình trạng bệnh lý bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh tạo mạch mới ở mắt, bệnh tạo mạch mới ở màng mạch, bệnh tạo mạch mới ở võng mạc, chứng mắt đỏ (sự tạo mạch mới ở góc), bệnh do virut, bệnh di truyền, bệnh viêm, bệnh dị ứng và bệnh tự miễn. Ví dụ về bệnh và tình trạng bệnh lý này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh võng mạc do đái tháo đường; bệnh lý võng mạc ở trẻ sinh non; chứng đào thải mảnh ghép giác mạc; bệnh tăng nhãn áp do tạo mạch mới; sự tạo xơ sau thủy tinh thể; bệnh viêm khớp; và bệnh võng mạc thủy tinh thể tăng sinh.

Do đó, các hợp chất có thể kiểm soát sự tạo mạch hoặc ức chế việc tạo ra một số xytokin, bao gồm TNFα, có thể hữu dụng trong việc điều trị và phòng ngừa các bệnh và tình trạng bệnh lý khác nhau.

Các phương pháp điều trị bệnh ung thư

Các liệu pháp điều trị bệnh ung thư hiện tại có thể bao gồm phẫu thuật, hóa trị, liệu pháp hormon và/hoặc liệu pháp xạ trị để loại trừ các tế bào tạo khối u ở người bệnh (xem, ví dụ, Stockdale, 1998, Medicine, vol. 3, Rubenstein and Fedẹrman, eds., Chapter 12, Section IV). Gần đây, liệu pháp điều trị bệnh ung thư cũng có thể bao gồm liệu pháp sinh học hoặc liệu pháp miễn dịch. Tất cả các phương pháp này gây ra các trở ngại đáng kể cho người bệnh. Chẳng hạn, phẫu thuật, có thể chống chỉ định do sức khỏe của người bệnh hoặc có thể không phù hợp với người bệnh.

Thêm vào đó, phẫu thuật có thể không loại bỏ hoàn toàn mô ung thư. Liệu pháp xạ trị chỉ có hiệu quả khi mô ung thư biểu hiện độ nhạy cao hơn đối với tia phóng xạ so với

mô bình thường. Liệu pháp xạ trị cũng thường gây ra các tác dụng phụ nghiêm trọng. Liệu pháp hormon ít được sử dụng dưới dạng tác nhân đơn. Mặc dù liệu pháp hormon có thể có hiệu quả, nhưng nó thường được dùng để ngăn ngừa hoặc làm chậm sự tái phát bệnh ung thư sau khi các phương pháp điều trị khác đã loại bỏ phần lớn các tế bào ung thư. Các liệu pháp sinh học và miễn dịch bị giới hạn về mặt số lượng và có thể gây ra các tác dụng phụ như phát ban hoặc sưng, các triệu chứng giống bệnh cúm, bao gồm sốt, ớn lạnh và mệt mỏi, các vấn đề ở đường tiêu hóa hoặc các phản ứng dị ứng.

Liên quan đến liệu pháp hóa trị, có nhiều tác nhân hóa trị liệu khác nhau có thể được dùng để điều trị bệnh ung thư. Phần lớn các tác nhân hóa trị liệu bệnh ung thư tác động bằng cách ức chế quá trình tổng hợp ADN, một cách trực tiếp, hoặc gián tiếp thông qua việc ức chế quá trình sinh tổng hợp các tiền chất deoxyribonucleotit triphosphat, để ngăn chặn sự sao chép ADN và phân chia tế bào đi kèm. Gilman et al., Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Ed. (McGraw Hill, New York).

Mặc dù có thể dùng nhiều tác nhân hóa trị liệu khác nhau, nhưng liệu pháp hóa trị còn có rất nhiều hạn chế. Xem ấn phẩm Stockdale, Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., ch. 12, sect. 10, 1998. Hầu hết các tác nhân hóa trị liệu đều độc và liệu pháp hóa trị gây ra tác dụng phụ nghiêm trọng và thường nguy hiểm bao gồm buồn nôn dữ dội, suy tủy xương và ức chế miễn dịch. Hơn nữa, ngay cả khi sử dụng kết hợp với các tác nhân hóa trị liệu, thì nhiều tế bào khối u có thể kháng hoặc biểu lộ sự chống chịu đối với các tác nhân hóa trị liệu. Trong thực tế, các tế bào kháng các tác nhân hóa trị liệu cụ thể được sử dụng trong phác đồ điều trị thường chứng tỏ sẽ kháng lại các thuốc khác, cho dù là các tác nhân đó hoạt động theo cơ chế khác với cơ chế của các thuốc được sử dụng trong phép điều trị cụ thể. Hiện tượng này được gọi là sự kháng thuốc đa tác động hoặc kháng nhiều thuốc kết hợp. Do sự kháng thuốc, nhiều bệnh ung thư cho thấy hoặc trở nên khó điều trị khi áp dụng các phương pháp hóa trị chuẩn.

Các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý khác do, hoặc được đặc trưng bởi, sự tạo mạch không mong muốn cũng khó điều trị. Tuy nhiên, một số hợp chất như protamin, hepain và steroit đã được đề xuất là hữu dụng trong việc điều trị một số bệnh cụ thể. Xem ấn phẩm: Taylor et al., Nature 297:307 (1982); Folkman et al., Science 221:719 (1983); và các patent Mỹ số 5,001,116 và 4,994,443.

Tuy nhiên, vẫn có nhu cầu đối với các phương pháp điều trị, phòng ngừa và kiểm soát hữu hiệu và an toàn đối với bệnh ung thư và các loại bệnh và tình trạng bệnh lý khác, bao gồm các bệnh khó điều trị khi áp dụng các phép điều trị chuẩn, như phẫu thuật, liệu pháp xạ trị, hóa trị và liệu pháp hormon, trong khi làm giảm hoặc tránh các tác dụng phụ hoặc độc tính đi kèm với các liệu pháp thông thường.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất 4'-arylmetoxy isoindolin và dược phẩm chứa hợp chất này để sử dụng trong điều trị, phòng ngừa và kiểm soát nhiều rối loạn khác nhau.

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất hợp chất 4'-arylmetoxy isoindolin và muối dược dụng, solvat (ví dụ hydrat), tiền dược chất, clathrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất 4'-arylmetoxy isoindolin và muối dược dụng, solvat, tiền dược chất, clathrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó để sử dụng trong điều trị và kiểm soát các bệnh hoặc rối loạn khác nhau.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất 4'-arylmetoxy isoindolin và muối dược dụng, solvat, tiền dược chất, clathrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó để sử dụng trong phòng ngừa các bệnh hoặc rối loạn khác nhau.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm, dược phẩm dạng liều đơn vị và kit chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, tiền dược chất, clathrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất isoindolin và muối dược dụng, solvat, tiền dược chất, clathrat và chất đồng phân lập thể của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất 4'-arylmetoxy isoindolin và muối dược dụng, solvat, tiền dược chất, clathrat hoặc chất đồng phân lập thể của chúng để sử dụng trong điều trị, kiểm soát và phòng ngừa các bệnh và rối loạn khác nhau. Ví dụ về các bệnh hoặc rối loạn được bộc lộ trong bản mô tả.

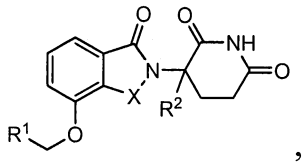
Theo các phương án khác, hợp chất được đề xuất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, tiền dược chất, clathrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó, được sử dụng

kết với với một thuốc khác ("hoạt chất thứ hai") để điều trị. Các hoạt chất thứ hai bao gồm hợp chất phân tử nhỏ và hợp chất phân tử lớn (ví dụ protein và kháng thể), ví dụ về các hợp chất này được đề xuất trong bản mô tả cũng như tế bào gốc. Sáng chế còn mô tả phương pháp hoặc liệu pháp điều trị có thể được sử dụng kết hợp với việc sử dụng các hợp chất được đề xuất theo sáng chế bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, phẫu thuật, truyền máu, liệu pháp miễn dịch, liệu pháp sinh học, xạ trị và các liệu pháp điều trị không dùng thuốc khác hiện nay được sử dụng để điều trị, phòng ngừa hoặc kiểm soát các bệnh hoặc rối loạn.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm (ví dụ dược phẩm dạng liều đơn vị) có thể được sử dụng trong các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả. Theo một phương án, dược phẩm chứa hợp chất được đề xuất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, tiền dược chất, clathrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó và tùy ý hoạt chất thứ hai.

Hợp chất

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối dược dụng, solvat hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

X là C=O hoặc CH_2;

R^1 là -Y-R^3;

R^2 là H hoặc (C_1-C_6)alkyl;

Y là: aryl có 6 đến 10 cạnh, heteroaryl hoặc dị vòng, mỗi hợp chất trong số các hợp chất này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen; hoặc liên kết;

R^3 là: -$(CH_2)_n$-aryl, -O-$(CH_2)_n$-aryl hoặc -$(CH_2)_n$-O-aryl, trong đó aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều: (C_1-C_6)alkyl, chính hợp chất này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen; (C_1-C_6)alkoxy, chính hợp chất này được thế bằng một hoặc nhiều halogen; oxo; amino; carboxyl; xyano; hydroxyl; halogen; đơtơri; aryl hoặc heteroaryl có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy hoặc

halogen; $-CONH_2$; hoặc $-COO-(C_1-C_6)$alkyl, trong đó alkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

$-(CH_2)_n-$ dị vòng, $-O-(CH_2)_n-$ dị vòng hoặc $-(CH_2)_n-O-$ dị vòng, trong đó

dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều: (C_1-C_6)alkyl, chính hợp chất này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen; (C_1-C_6)alkoxy, chính hợp chất này được thế bằng một hoặc nhiều halogen; oxo; amino; carboxyl; xyano; hydroxyl; halogen; đơtori; aryl hoặc heteroaryl có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkyl, (C_1-_6)alkoxy hoặc halogen; $-CONH_2$; hoặc $-COO-(C_1-C_6)$alkyl, trong đó alkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen; hoặc

$-(CH_2)_n$-heteroaryl, $-O-(CH_2)_n$-heteroaryl hoặc $-(CH_2)_n-O$-heteroaryl, trong đó heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều: (C_1-C_6)alkyl, chính hợp chất này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen; (C_1-_6)alkoxy, chính hợp chất này được thế bằng một hoặc nhiều halogen; oxo; amino; carboxyl; xyano; hydroxyl; halogen; đơtori; aryl hoặc heteroaryl có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy hoặc halogen; $-CONH_2$; hoặc $-COO-(C_1-C_6)$alkyl, trong đó alkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen; và

n có trị số bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

Theo một phương án, X là C=O. Theo phương án khác, C là CH_2.

Theo một phương án, R^2 là H. Theo phương án khác, R^2 là (C_1-C_6)alkyl.

Theo một phương án, Y là aryl. Theo phương án khác, Y là heteroaryl. Theo phương án khác, Y là dị vòng. Theo phương án khác, Y là liên kết.

Theo một phương án, R^3 là $-(CH_2)_n$-aryl không được thế. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-aryl được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkyl, chính hợp chất này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-aryl được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkoxy, chính hợp chất này được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-aryl được thế bằng một hoặc nhiều oxo. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$- aryl được thế bằng một hoặc nhiều amino. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-aryl được thế bằng một hoặc nhiều carboxyl. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-aryl được thế bằng một hoặc nhiều xyano. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-aryl được thế bằng một hoặc nhiều hydroxyl. Theo phương án

khác, R^3 là $-(CH_2)_n$- aryl được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-aryl được thế bằng một hoặc nhiều đơtori. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-aryl được thế bằng một hoặc nhiều aryl có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkyl. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-aryl được thế bằng một hoặc nhiều heteroaryl có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy hoặc halogen. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-aryl được thế bằng một hoặc nhiều $-CONH_2$. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-aryl được thế bằng một hoặc nhiều -COO-(C_1-C_6)alkyl, trong đó alkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen.

Theo một phương án, R^3 là $-O-(CH_2)_n$-aryl không được thế. Theo phương án khác, R^3 là $-O-(CH_2)_n$-aryl được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkyl, chính hợp chất này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là $-O-(CH_2)_n$-aryl được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkoxy, chính hợp chất này được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là $-O-(CH_2)_n$-aryl được thế bằng một hoặc nhiều oxo. Theo phương án khác, R^3 là $-O-(CH_2)_n$- aryl được thế bằng một hoặc nhiều amino. Theo phương án khác, R^3 là $-O-(CH_2)_n$-aryl được thế bằng một hoặc nhiều carboxyl. Theo phương án khác, R^3 là $-O-(CH_2)_n$-aryl được thế bằng một hoặc nhiều xyano. Theo phương án khác, R^3 là $-O-(CH_2)_n$-aryl được thế bằng một hoặc nhiều hydroxyl. Theo phương án khác, R^3 là $-O-(CH_2)_n$-aryl được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là $-O-(CH_2)_n$-aryl được thế bằng một hoặc nhiều đơtori. Theo phương án khác, R^3 là $-O-(CH_2)_n$-aryl được thế bằng một hoặc nhiều aryl có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkyl. Theo phương án khác, R^3 là $-O-(CH_2)_n$-aryl được thế bằng một hoặc nhiều heteroaryl có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy hoặc halogen. Theo phương án khác, R^3 là $-O-(CH_2)_n$-aryl được thế bằng một hoặc nhiều $-CONH_2$. Theo phương án khác, R^3 là $-O-(CH_2)_n$-aryl được thế bằng một hoặc nhiều -COO-(C_1-C_6)alkyl, trong đó alkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen.

Theo một phương án, R^3 là$-(CH_2)_n$-O-aryl không được thế. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-O-aryl được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkyl, chính hợp chất này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-O-aryl được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkoxy, chính hợp chất này được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-O-aryl được thế bằng một hoặc

nhiều oxo. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-O-aryl được thế bằng một hoặc nhiều amino. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-O-aryl được thế bằng một hoặc nhiều carboxyl. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-O-aryl được thế bằng một hoặc nhiều xyano. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-O-aryl được thế bằng một hoặc nhiều hydroxyl. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-O-aryl được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-O-aryl được thế bằng một hoặc nhiều đơtori. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-O-aryl được thế bằng một hoặc nhiều aryl có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $(C_1$-$C_6)$alkyl. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-O-aryl được thế bằng một hoặc nhiều heteroaryl có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy hoặc halogen. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-O-aryl được thế bằng một hoặc nhiều -$CONH_2$. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-O-aryl được thế bằng một hoặc nhiều -COO-$(C_1$-$C_6)$alkyl, trong đó alkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen.

Theo một phương án, R^3 là $-(CH_2)_n$-dị vòng không được thế. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều $(C_1$-$C_6)$alkyl, chính hợp chất này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều $(C_1$-$C_6)$alkoxy, chính hợp chất này được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều oxo. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều amino. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều carboxyl. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều xyano. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều hydroxyl. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều đơtori. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều aryl có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $(C_1$-$C_6)$alkyl. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều heteroaryl có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy hoặc halogen. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều -$CONH_2$. Theo phương án khác, R^3 là $-(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều -COO-$(C_1$-$C_6)$alkyl, trong đó alkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen.

Theo một phương án, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-dị vòng không được thế. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkyl, chính hợp chất này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkoxy, chính hợp chất này được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều oxo. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều amino. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều carboxyl. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều xyano. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều hydroxyl. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều đơtơri. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều aryl có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkyl. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều heteroaryl có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy hoặc halogen. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều -$CONH_2$. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều -COO-(C_1-C_6)alkyl, trong đó alkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen.

Theo một phương án, R^3 là–$(CH_2)_n$-O-dị vòng không được thế. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkyl, chính hợp chất này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkoxy, chính hợp chất này được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều oxo. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều amino. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều carboxyl. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều xyano. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều hydroxyl. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều đơtơri. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều aryl có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-

C_6)alkyl. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều heteroaryl có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy hoặc halogen. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều -$CONH_2$. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-dị vòng được thế bằng một hoặc nhiều -COO-(C_1-C_6)alkyl, trong đó alkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen.

Theo một phương án, R^3 là–$(CH_2)_n$-heteroaryl không được thế. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkyl, chính hợp chất này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkoxy, chính hợp chất này được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều oxo. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều amino. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều carboxyl. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều xyano. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều hydroxyl. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều đơtori. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều aryl có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkyl. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều heteroaryl có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy hoặc halogen. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều -$CONH_2$. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều -COO-(C_1-C_6)alkyl, trong đó alkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen.

Theo một phương án, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-heteroaryl không được thế. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkyl, chính hợp chất này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkoxy, chính hợp chất này được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều oxo. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều amino. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-

heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều carboxyl. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều xyano. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều hydroxyl. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều đơtơri. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều aryl có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $(C_1$-$C_6)$alkyl. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều heteroaryl có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy hoặc halogen. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều -$CONH_2$. Theo phương án khác, R^3 là –O-$(CH_2)_n$-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều -COO-$(C_1$-$C_6)$alkyl, trong đó alkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen.

Theo một phương án, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-heteroaryl không được thế. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều $(C_1$-$C_6)$alkyl, chính hợp chất này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều $(C_1$-$C_6)$alkoxy, chính hợp chất này được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều oxo. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều amino. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều carboxyl. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều xyano. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều hydroxyl. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều đơtơri. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều aryl có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $(C_1$-$C_6)$alkyl. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều heteroaryl có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy hoặc halogen. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều -$CONH_2$. Theo phương án khác, R^3 là –$(CH_2)_n$-O-heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều -COO-$(C_1$-$C_6)$alkyl, trong đó alkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen.

Theo một phương án, n bằng 0. Theo phương án khác, n bằng 1. Theo phương án khác, n bằng 2.

Tất cả sự kết hợp cụ thể có thể được tạo ra từ định nghĩa được đề xuất trong sáng chế đối với X, R^1, R^2, Y, R^3 và bao hàm cả n.

Theo một phương án, X là CH_2.

Theo một phương án, Y là aryl. Theo phương án khác, Y là phenyl.

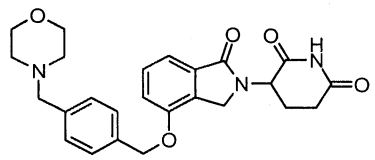
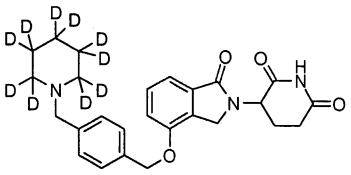
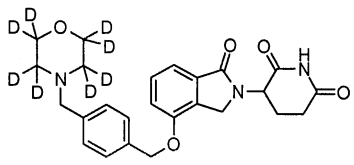
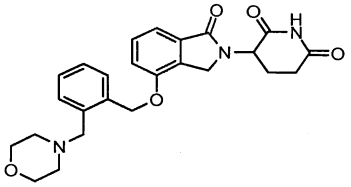
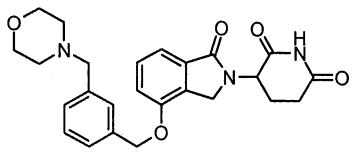
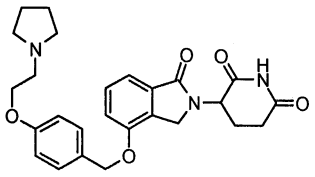
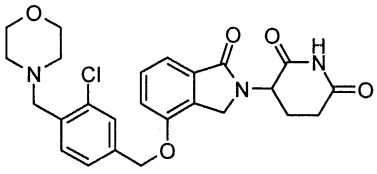
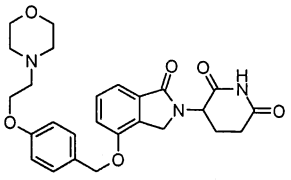
Theo phương án khác trong đó Y là phenyl, R^3 là -$(CH_2)_n$-dị vòng. Theo một phương án, dị vòng này là morpholinyl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl.

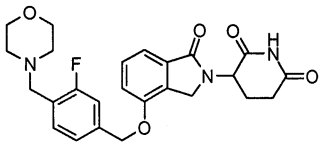
Theo một phương án, Y là heteroaryl. Theo phương án khác, Y là heteroaryl có 10 cạnh. Theo phương án khác, Y là benzo[d]thiazol. Theo phương án khác, Y là benzofuran. Theo phương án khác, Y là quinolin.

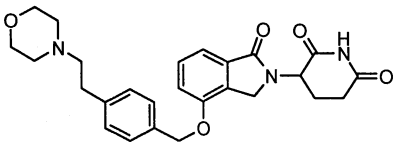
Theo phương án khác trong đó Y là heteroaryl, R^3 là -$(CH_2)_n$-dị vòng. Theo một phương án, dị vòng này là morpholinyl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl.

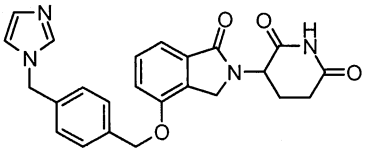
Theo một phương án, Y là liên kết. Theo phương án khác trong đó Y là liên kết, R^3 là -$(CH_2)_n$-dị vòng hoặc -$(CH_2)_n$-heteroaryl.

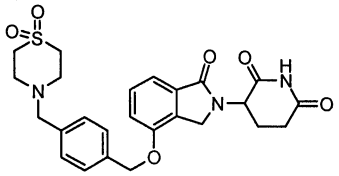
Theo một phương án, ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở:

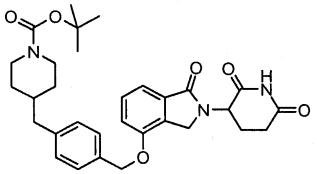









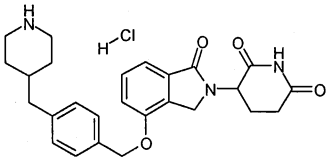


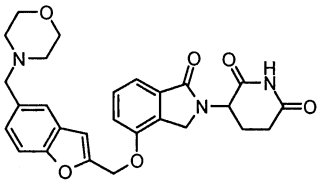


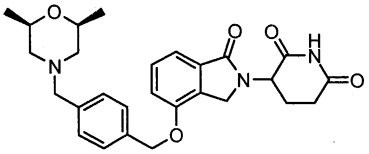


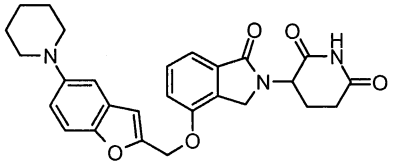


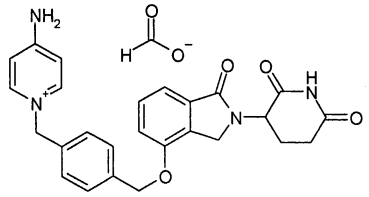


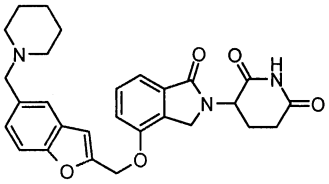


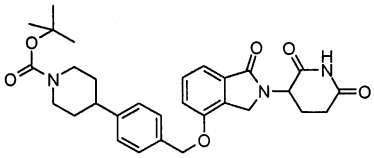


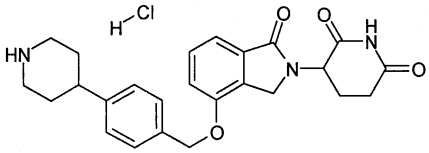


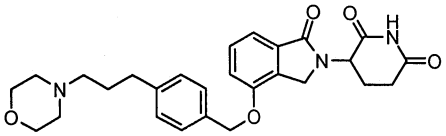


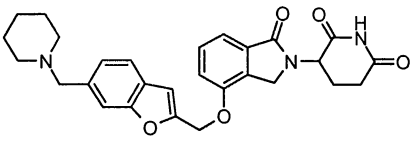


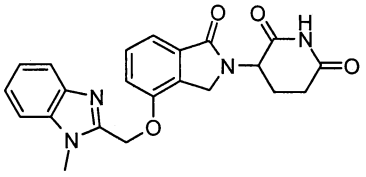


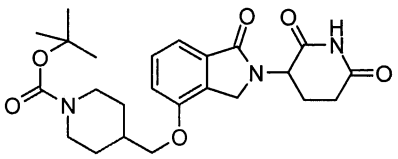


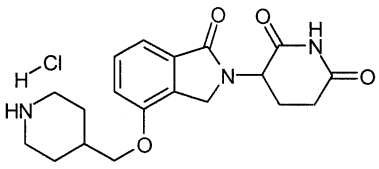


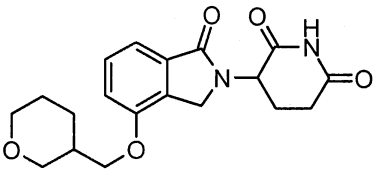


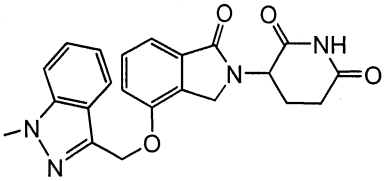


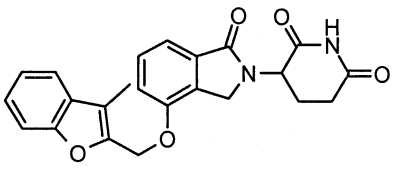
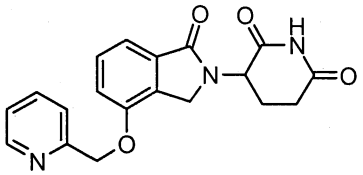
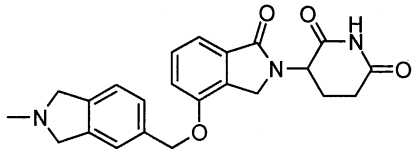
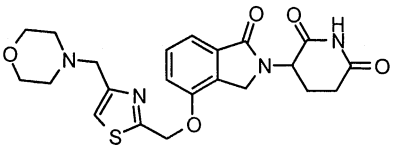
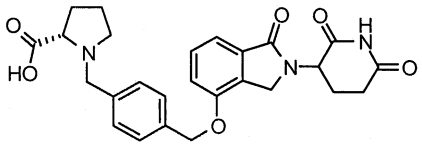
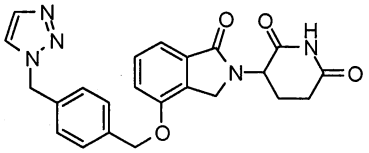
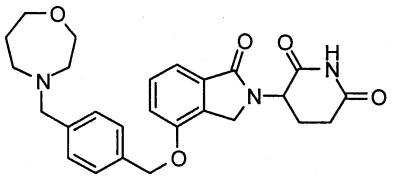
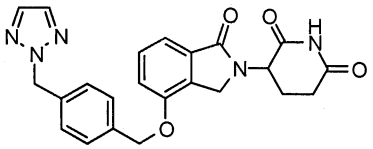
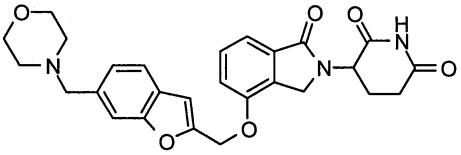
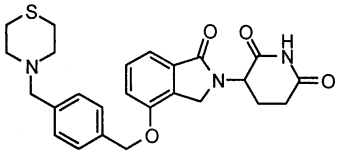
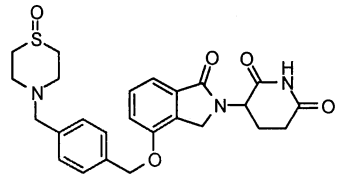
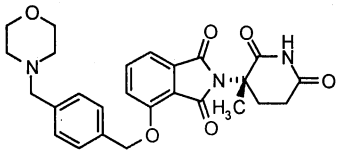
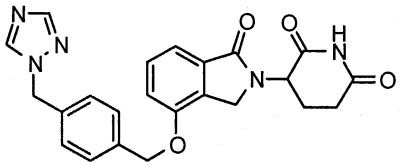
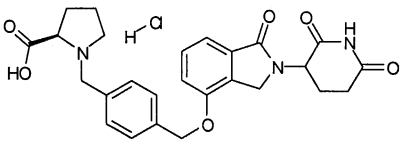
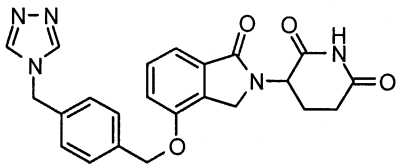
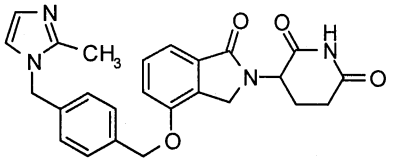
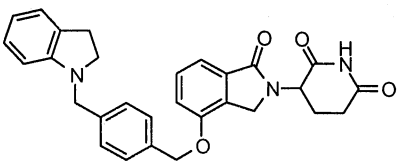
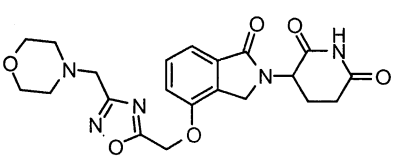
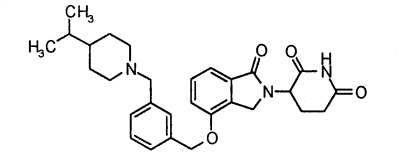
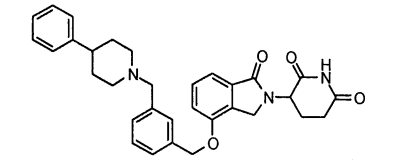


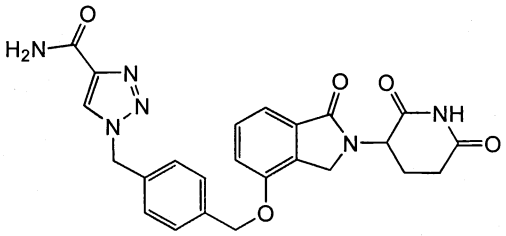


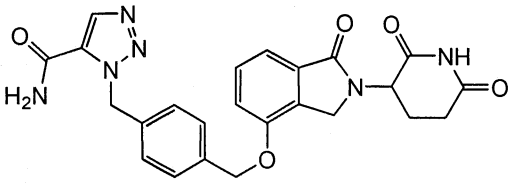


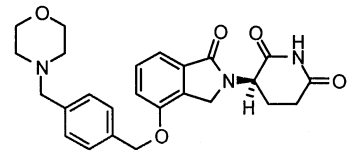


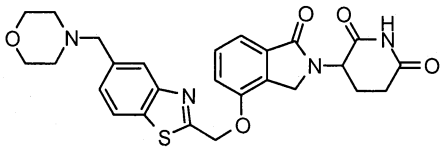


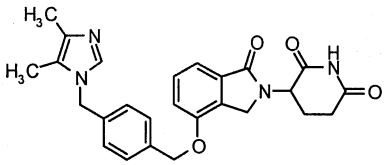





















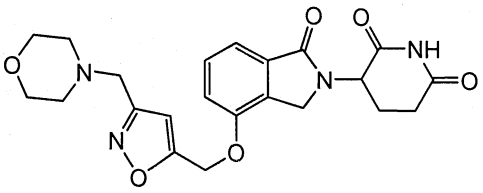


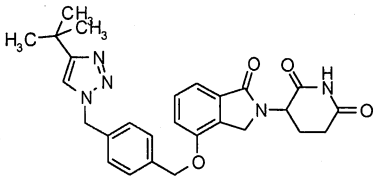


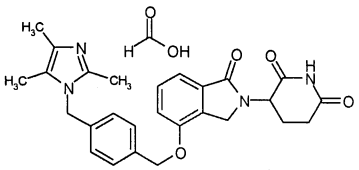


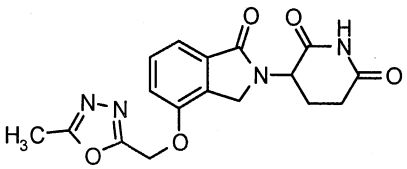


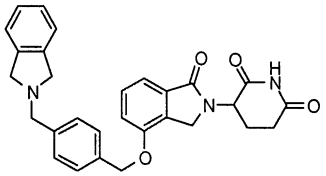


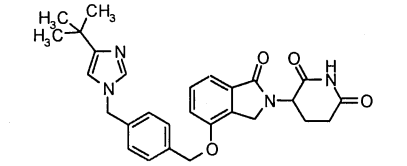


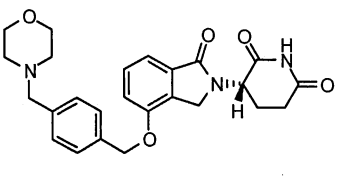


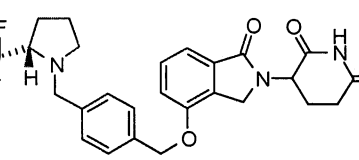


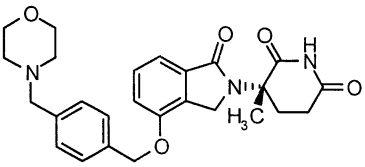


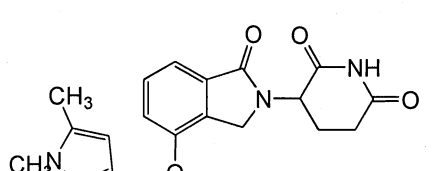


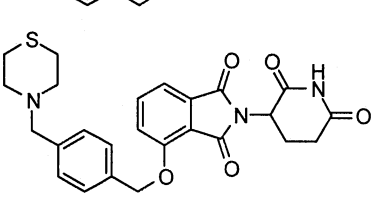


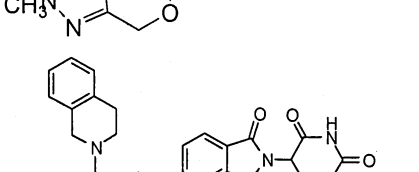


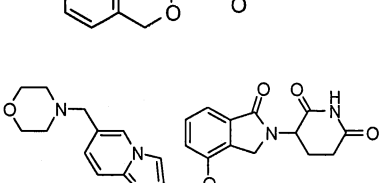


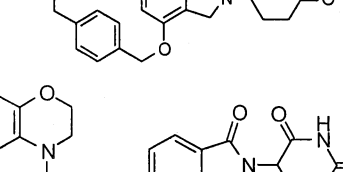


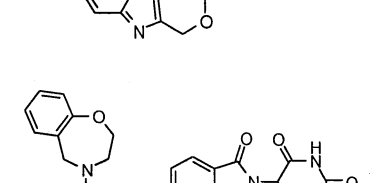


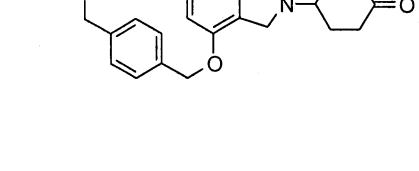


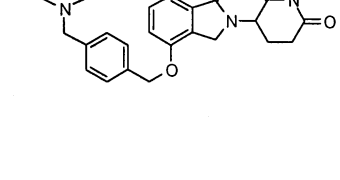


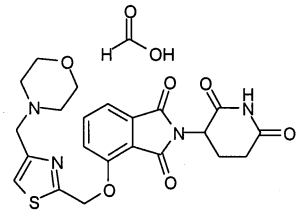


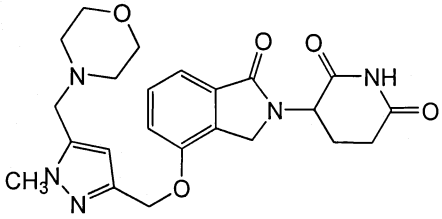


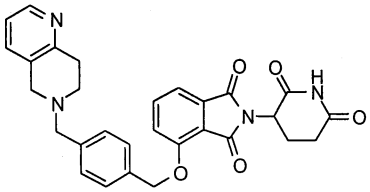


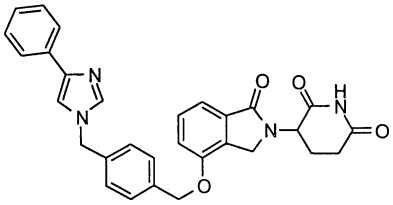


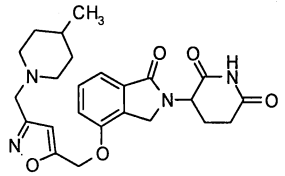


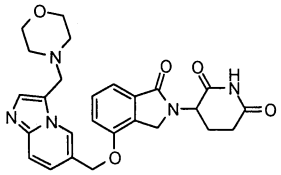


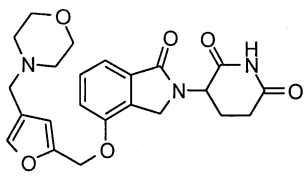


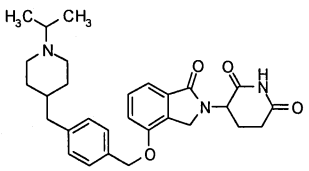


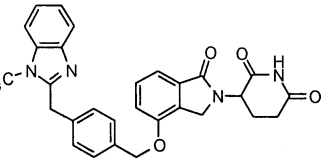


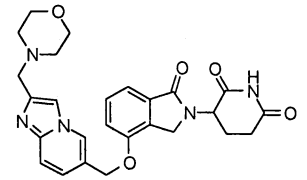


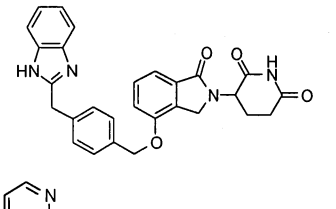


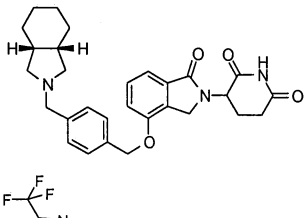


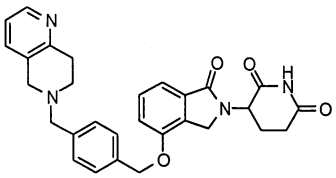


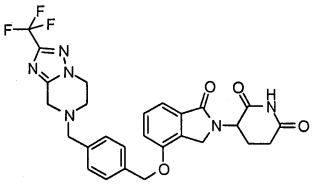


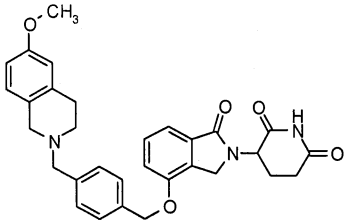


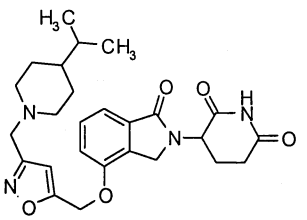


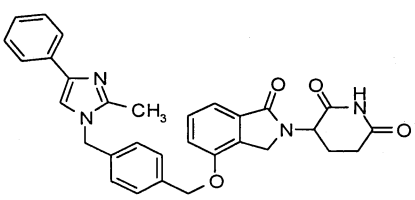


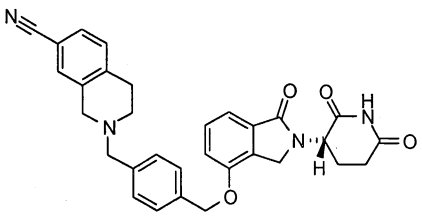


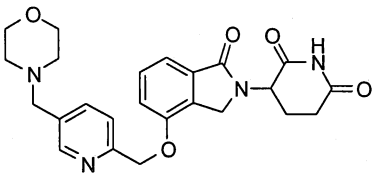


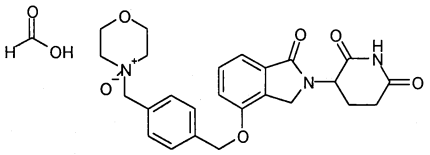


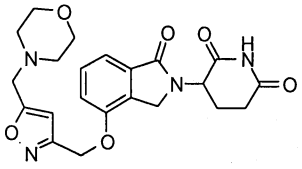


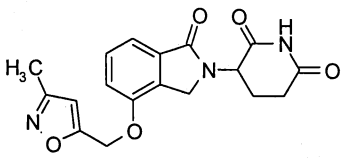


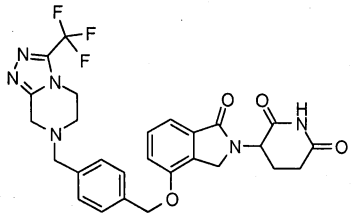


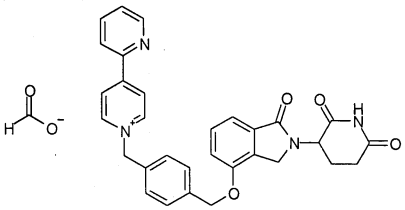


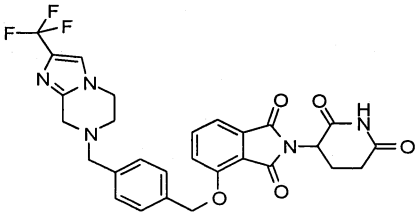


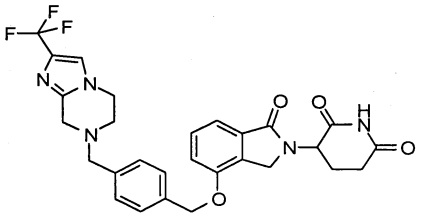


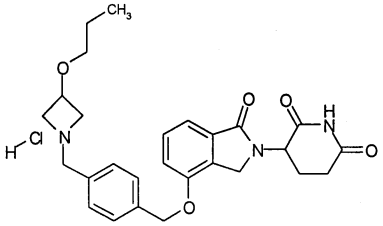


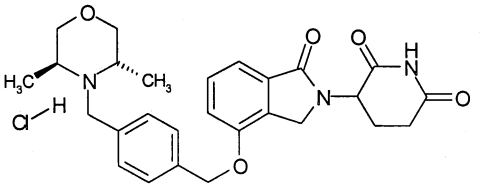


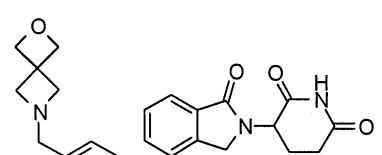


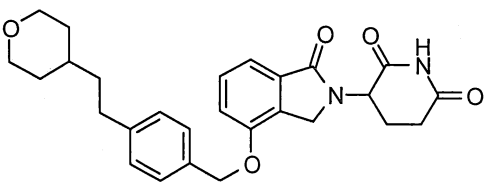


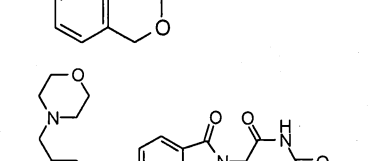


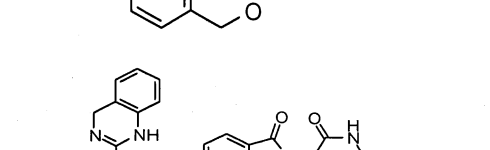


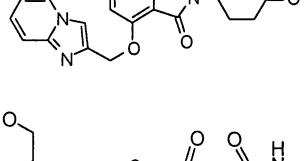


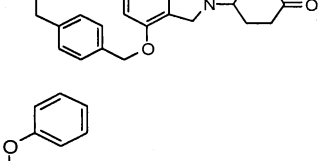


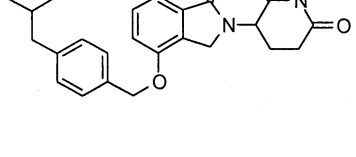


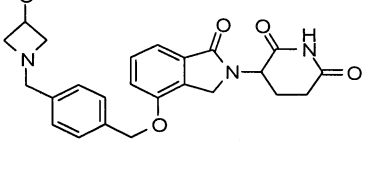


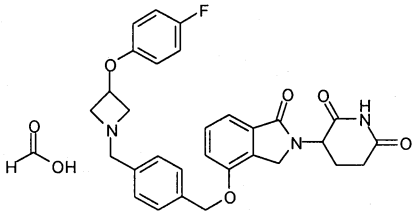


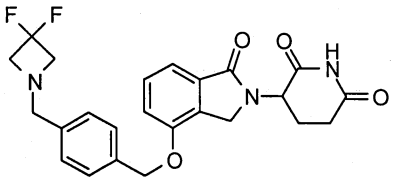


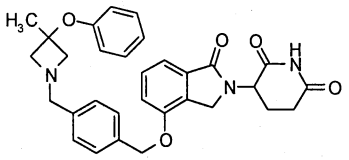


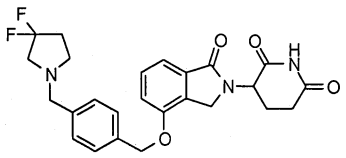


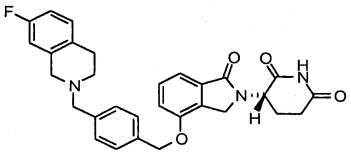


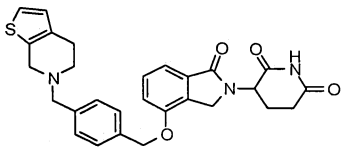


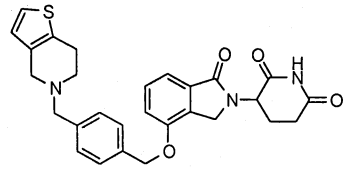


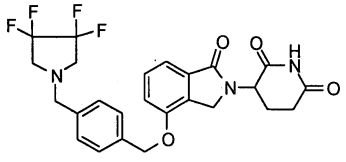


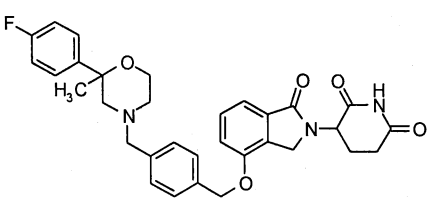


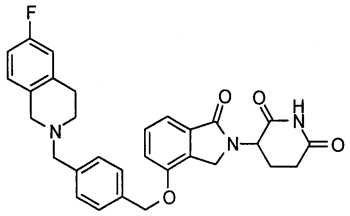


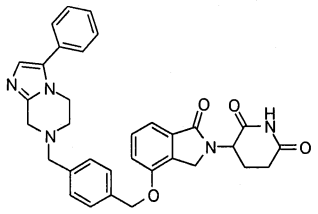


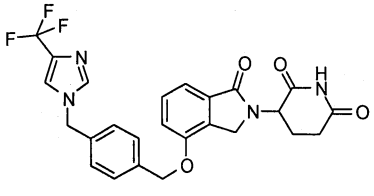


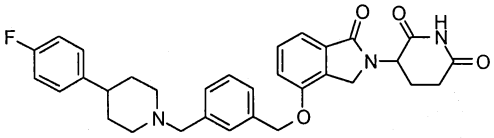


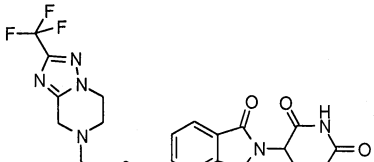


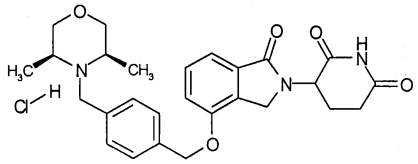


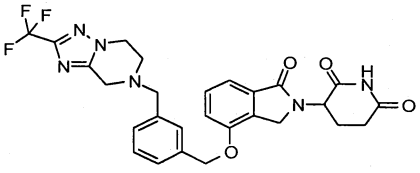


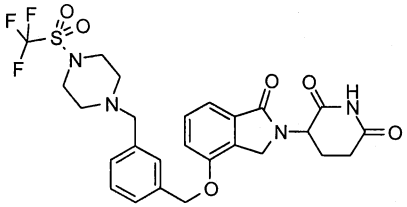


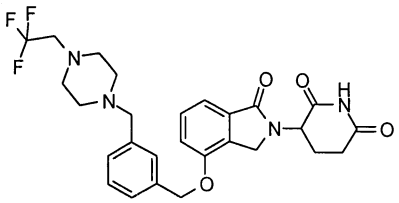


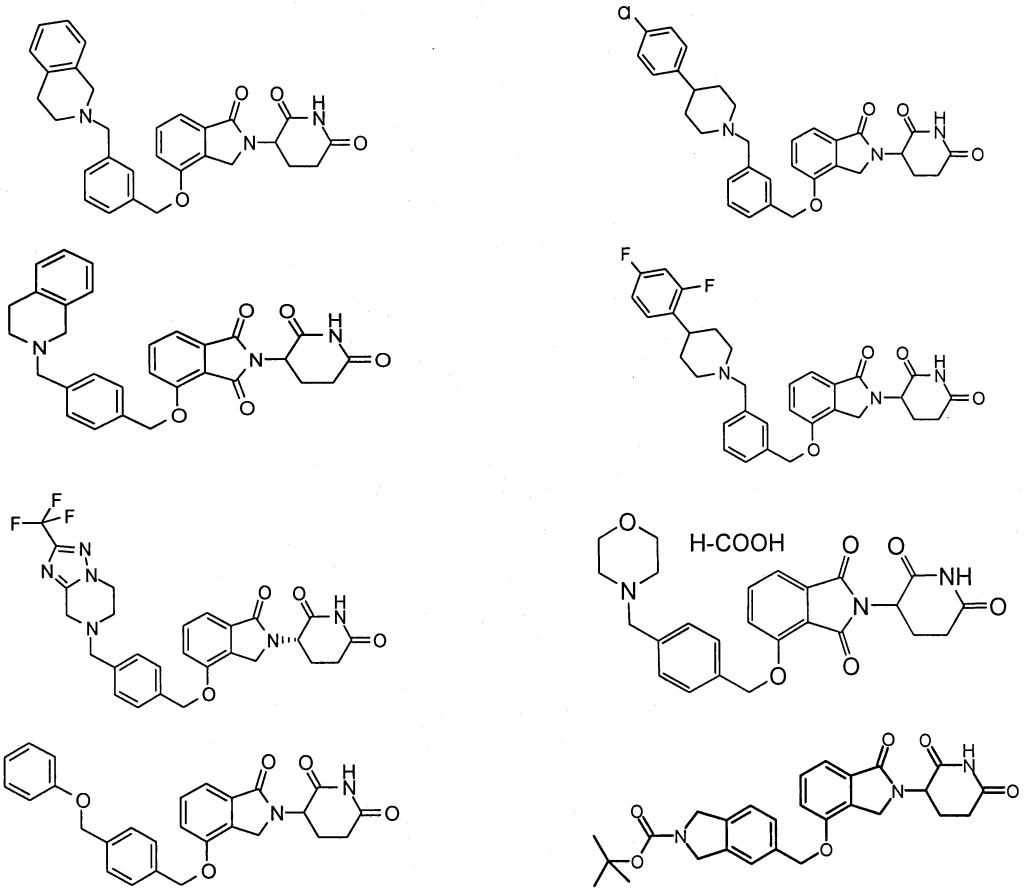






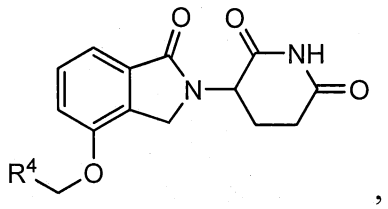






hoặc muối dược dụng, solvat hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II):



(II)

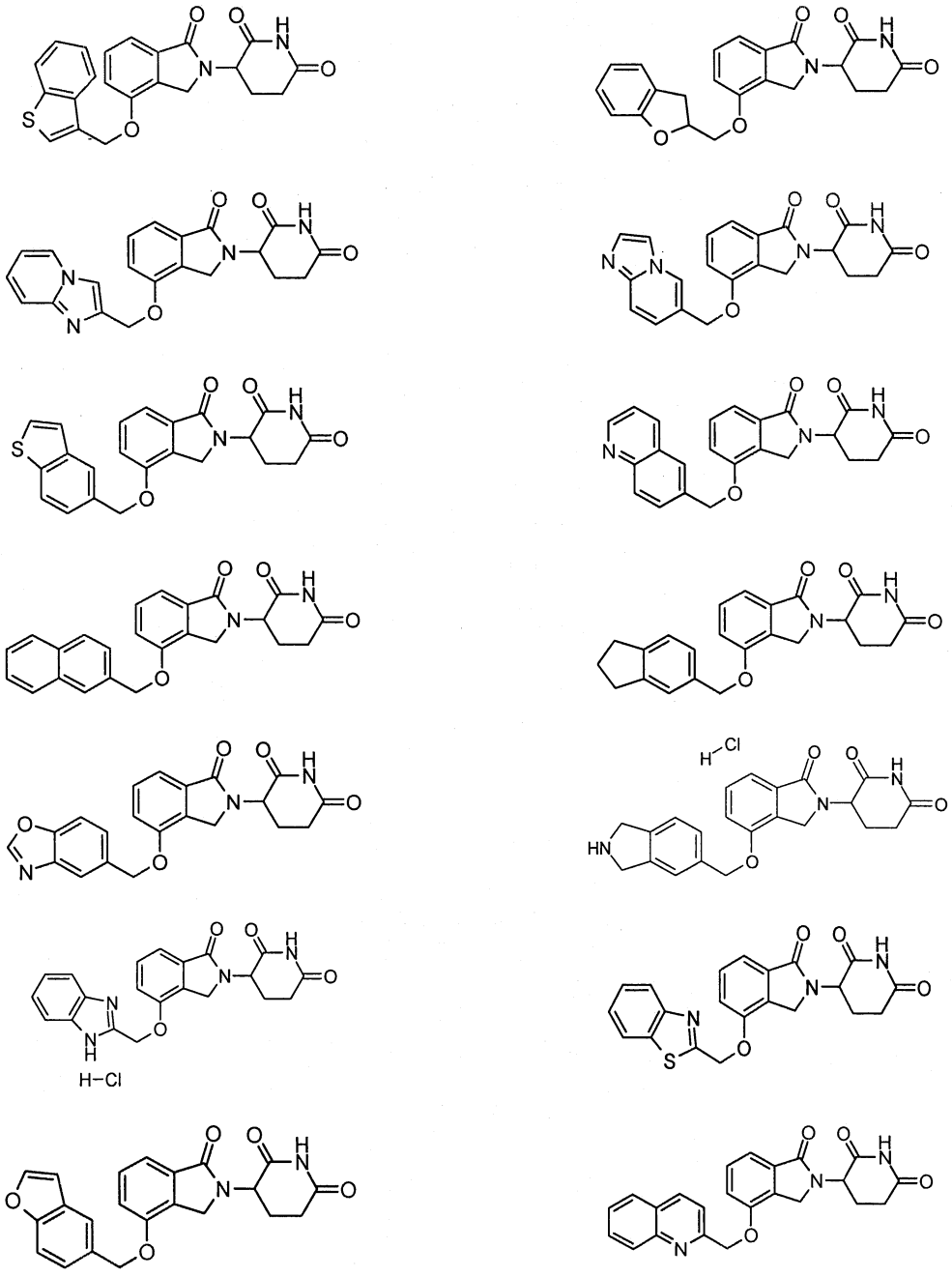
hoặc muối dược dụng, solvat hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

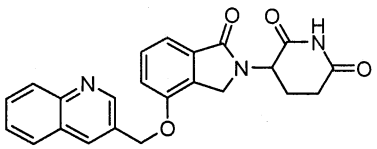
R^4 là vòng đôi có 9 đến 10 cạnh, không được thế là benzothiazol, quinolin, isoquinolin, naphtalen, 2,3-dihydro-1H-inden, benzo[d][1,2,3]triazol, imidazo[1,2-a]pyridin, benzofuran, 2,3-dihydrobenzofuran, benzothiophen, benzo[d]oxazol isoindolin hoặc chroman;

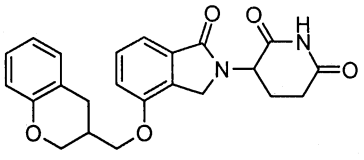
với điều kiện nếu vòng đôi này là benzofuran hoặc benzothiophen, thì vòng này không được nối với vòng isoindol qua vị trí 2.

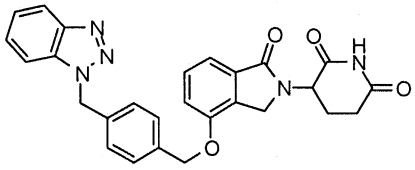
Theo một phương án, R^4 là benzothiazol. Theo phương án khác, R^4 là quinolin. Theo phương án khác, R^4 là isoquinolin. Theo phương án khác, R^4 là naphtalen. Theo phương án khác, R^4 là 2,3-dihydro-1H-inden. Theo phương án khác, R^4 là benzo[d][1,2,3]triazol. Theo phương án khác, R^4 là imidazo[1,2-a]pyridin. Theo phương án khác, R^4 là benzofuran. Theo phương án khác, R^4 là 2,3-dihydrobenzofuran. Theo phương án khác, R^4 là benzothiophen. Theo phương án khác, R^4 là benzo[d]oxazol isoindolin. Theo phương án khác, R^4 là chroman.

Theo một phương án, ví dụ cụ thể bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở:



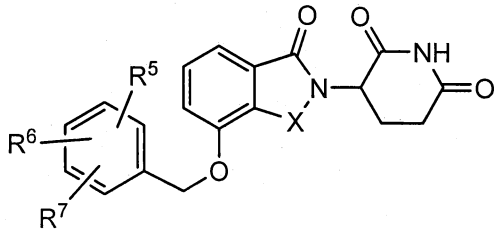






hoặc muối dược dụng, solvat hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III):



(III)

hoặc muối dược dụng, solvat hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

X là CH_2 hoặc C=O;

mỗi R^5, R^6 và R^7 độc lập với nhau là hydro, halogen, nitro, carbamoyl, amino, $-SO_2R^8$, $-CONR^9R^{10}$, $-(C_1-C_6)$alkyl hoặc $-(C_1-C_6)$alkoxy, alkyl hoặc alkoxy này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, amino, hydroxyl, hoặc NR^9R^{10};

R^8 là: (C_1-C_6)alkyl, tùy ý được thế bằng (C_1-C_6)alkyl hoặc (C_6-C_{10})aryl; amino, tùy ý được thế bằng (C_1-C_6)alkyl hoặc (C_6-C_{10})aryl; hoặc dị vòng có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng (C_1-C_6)alkyl hoặc (C_6-C_{10})aryl;

mỗi R^9 và R^{10} độc lập với nhau là hydro, aryl có 6 đến 10 cạnh, $-COO-(C_1-C_6)$alkyl, $-(C_0-C_6)$alkyl-CHO, $-(C_0-C_6)$alkyl-COOH, $-(C_0-C_6)$alkyl-$NR^{9'}R^{10'}$, $-(C_0-C_6)$alkyl-(dị vòng có 5 đến 10 cạnh), $-(C_1-C_6)$alkyl-OH, $-(C_1-C_6)$alkyl-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl, hoặc (C_3-C_6)xycloalkyl; hoặc

R^9 và R^{10} liên kết với nhau có thể tạo ra vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế chứa một hoặc nhiều dị nguyên tử; và

mỗi $R^{9'}$ và $R^{10'}$ độc lập với nhau là hydro hoặc (C_1-C_6)alkyl;

với điều kiện tất cả R^5-R^7 không thể là hydro; và

với điều kiện nếu một trong số các gốc R^5-R^7 là hydro và hai gốc còn lại trong số các gốc R^5-R^7 đều là clo, thì hai nguyên tử clo này không thể ở vị trí 3 và 4 của vòng phenyl.

Theo một phương án, R^5 là hydro. Theo phương án khác, R^5 là halogen. Theo phương án khác, R^5 là nitro. Theo phương án khác, R^5 là carbamoyl. Theo phương án khác, R^5 là amino. Theo phương án khác, R^5 là $-SO_2R^8$. Theo phương án khác, R^5 là $-CONR^9R^{10}$. Theo phương án khác, R^5 là $-(C_1\text{-}C_6)$alkyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, amino, hydroxyl, hoặc NR^9R^{10}. Theo phương án khác, R^5 là $-(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, amino, hydroxyl hoặc NR^9R^{10}.

Theo một phương án, R^6 là hydro. Theo phương án khác, R^6 là halogen. Theo phương án khác, R^6 là nitro. Theo phương án khác, R^6 là carbamoyl. Theo phương án khác, R^6 là amino. Theo phương án khác, R^6 là $-SO_2R^8$. Theo phương án khác, R^6 là $-CONR^9R^{10}$. Theo phương án khác, R^6 là $-(C_1\text{-}C_6)$alkyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, amino, hydroxyl, hoặc NR^9R^{10}. Theo phương án khác, R^6 là $-(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, amino, hydroxyl hoặc NR^9R^{10}.

Theo một phương án, R^7 là hydro. Theo phương án khác, R^7 là halogen. Theo phương án khác, R^7 là nitro. Theo phương án khác, R^7 là carbamoyl. Theo phương án khác, R^7 là amino. Theo phương án khác, R^7 là $-SO_2R^8$. Theo phương án khác, R^7 là $-CONR^9R^{10}$. Theo phương án khác, R^7 là $-(C_1\text{-}C_6)$alkyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, amino, hydroxyl, hoặc NR^9R^{10}. Theo phương án khác, R^7 là $-(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, amino, hydroxyl hoặc NR^9R^{10}.

Theo một phương án, R^8 là $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, tùy ý được thế bằng $(C_1\text{-}C_6)$alkyl hoặc $(C_6\text{-}C_{10})$aryl. Theo phương án khác, R^8 là amino, tùy ý được thế bằng $(C_1\text{-}C_6)$alkyl hoặc $(C_6\text{-}C_{10})$aryl. Theo phương án khác, R^8 là dị vòng có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng $(C_1\text{-}C_6)$alkyl hoặc $(C_6\text{-}C_{10})$aryl.

Theo một phương án, R^9 là hydro. Theo phương án khác, R^9 là aryl có 6 đến 10 cạnh. Theo phương án khác, R^9 là $-COO\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alkyl. Theo phương án khác, R^9 là $-(C_0\text{-}C_6)$alkyl-CHO. Theo phương án khác, R^9 là $-(C_0\text{-}C_6)$alkyl-COOH. Theo phương án khác, R^9 là $-(C_0\text{-}C_6)$alkyl-$NR^{9'}R^{10'}$. Theo phương án khác, R^9 là $-(C_0\text{-}C_6)$alkyl-(dị vòng có 5 đến 10 cạnh). Theo phương án khác, R^9 là $-(C_1\text{-}C_6)$alkyl-OH. Theo phương án khác, R^9 là -

(C_1-C_6)alkyl-O-(C_1-C_6)alkyl. Theo phương án khác, R^9 là (C_1-C_6)alkyl. Theo phương án khác, R^9 là (C_3-C_6)xycloalkyl.

Theo một phương án, R^{10} là hydro. Theo phương án khác, R^{10} là aryl có 6 đến 10 cạnh. Theo phương án khác, R^{10} là -COO-(C_1-C_6)alkyl. Theo phương án khác, R^{10} là -(C_0-C_6)alkyl-CHO. Theo phương án khác, R^{10} là -(C_0-C_6)alkyl-COOH. Theo phương án khác, R^{10} là -(C_0-C_6)alkyl-$NR^{9'}R^{10'}$. Theo phương án khác, R^{10} là -(C_0-C_6)alkyl-(dị vòng có 5 đến 10 cạnh). Theo phương án khác, R^{10} là -(C_1-C_6)alkyl-OH. Theo phương án khác, R^{10} là -(C_1-C_6)alkyl-O-(C_1-C_6)alkyl. Theo phương án khác, R^{10} là (C_1-C_6)alkyl. Theo phương án khác, R^{10} là (C_3-C_6)xycloalkyl.

Theo một phương án, R^9 và R^{10} liên kết với nhau tạo ra vòng có 5 đến 6 cạnh. Theo một phương án, vòng này chứa một hoặc nhiều dị nguyên tử. Theo một phương án, các dị nguyên tử này được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O.

Theo một phương án, $R^{9'}$ là hydro. Theo phương án khác, $R^{9'}$ là (C_1-C_6)alkyl.

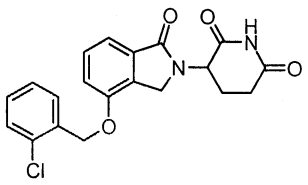
Theo một phương án, $R^{10'}$ là hydro. Theo phương án khác, $R^{10'}$ là (C_1-C_6)alkyl.

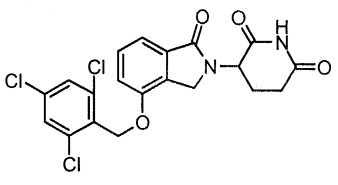
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất được tạo ra từ tổ hợp bất kỳ của R^5-R^{10} và $R^{9'}$-$R^{10'}$.

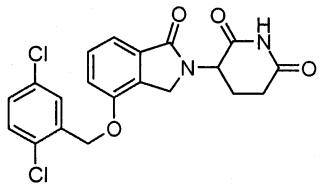
Theo một phương án, một trong số các gốc R^5-R^7 là hydro và hai gốc còn lại trong số các gốc R^5-R^7 là halogen. Theo một phương án, một trong số các gốc R^5-R^7 là hydro và hai gốc còn lại trong số các gốc R^5-R^7 là (C_1-C_6)alkoxy. Theo một phương án, một trong số các gốc R^5-R^7 là hydro và hai gốc còn lại trong số các gốc R^5-R^7 là (C_1-C_6)alkyl. Theo một phương án, R^5 là hydro, R^6 là halogen và R^7 là (C_1-C_6)alkoxy.

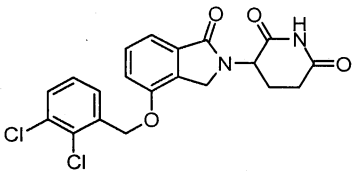
Theo một phương án, hai trong số các gốc R^5-R^7 là hydro và gốc còn lại trong số các gốc R^5-R^7 là halogen. Theo một phương án, hai trong số các gốc R^5-R^7 là hydro và gốc còn lại trong số các gốc R^5-R^7 là (C_1-C_6)alkoxy. Theo một phương án, hai trong số các gốc R^5-R^7 là hydro và gốc còn lại trong số các gốc R^5-R^7 là (C_1-C_6)alkyl.

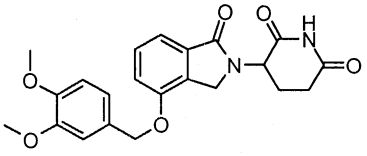
Theo một phương án, ví dụ cụ thể bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở:

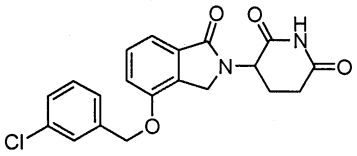


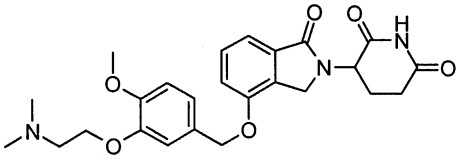


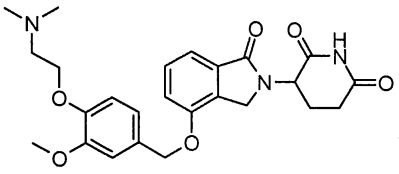


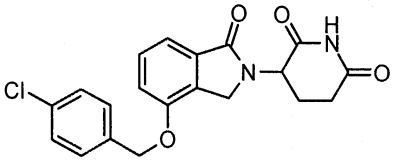


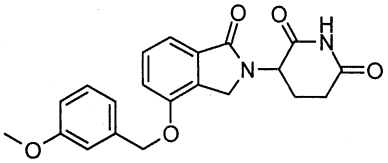


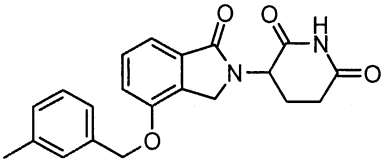


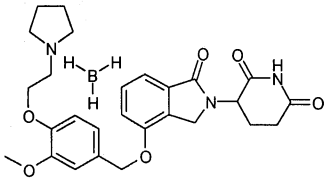


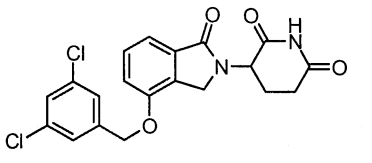


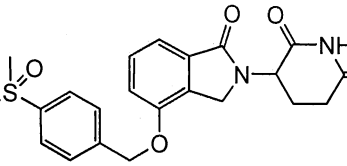


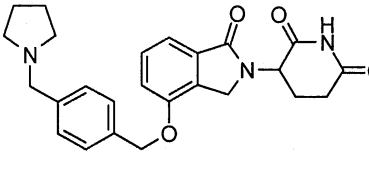


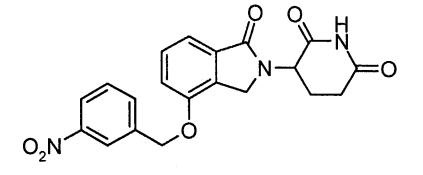


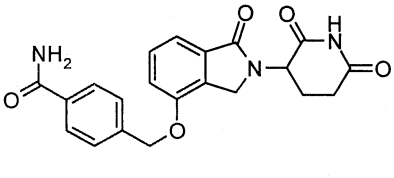


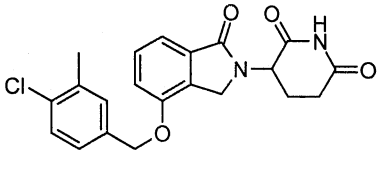


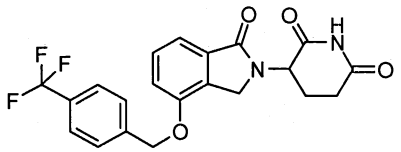


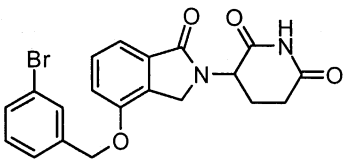


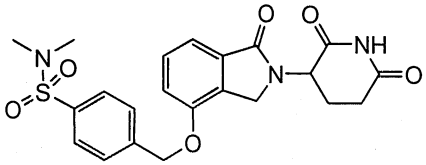


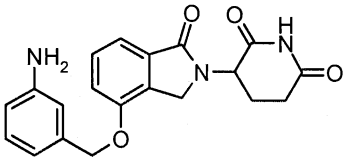


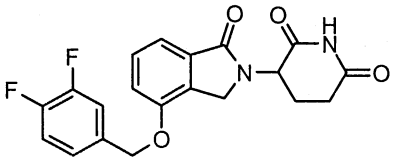


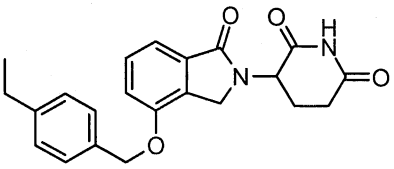


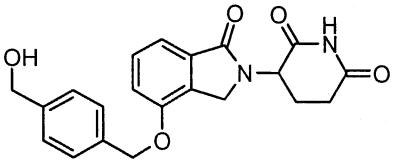


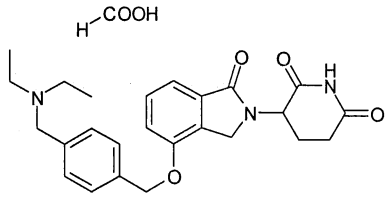


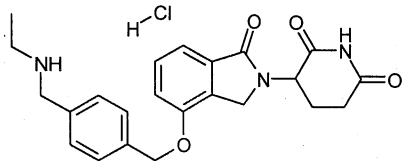


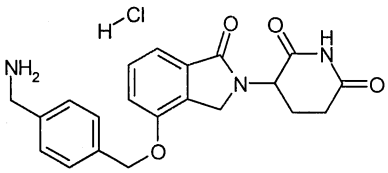


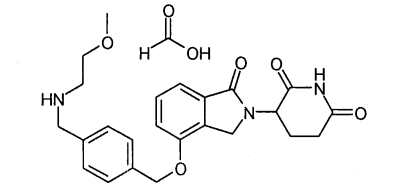


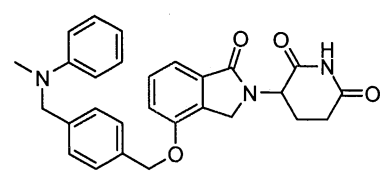


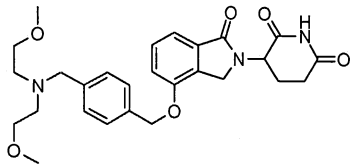


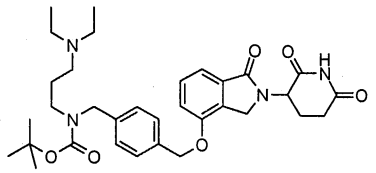


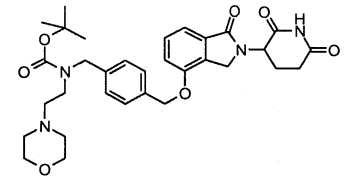


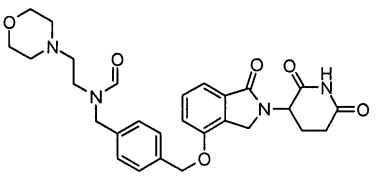


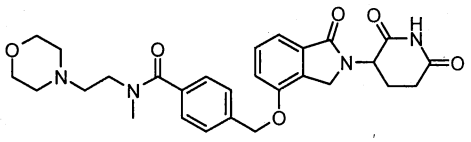


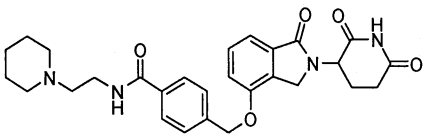


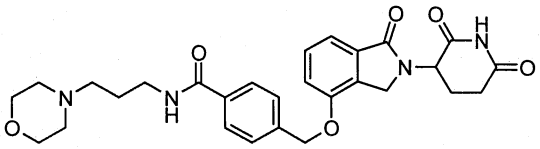


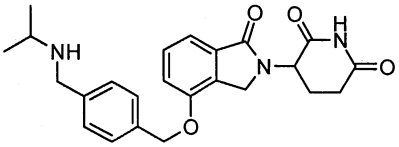


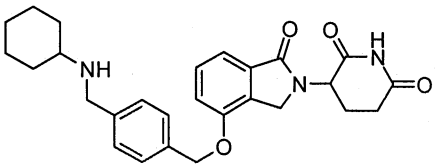


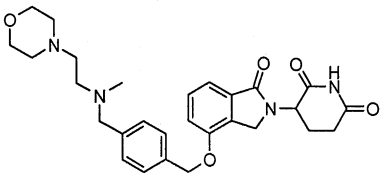


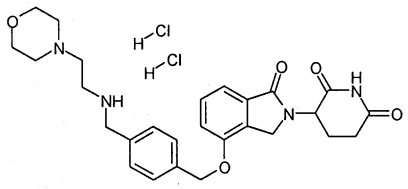


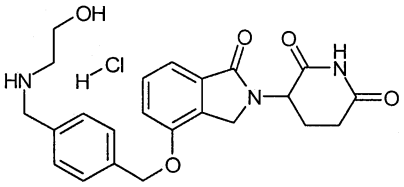


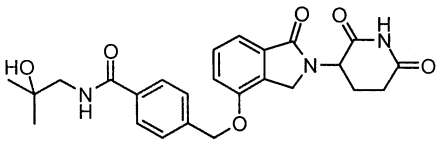


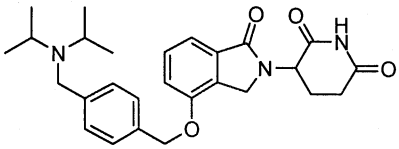


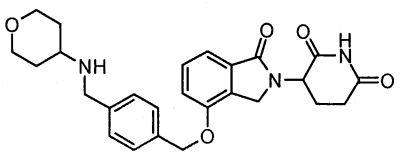


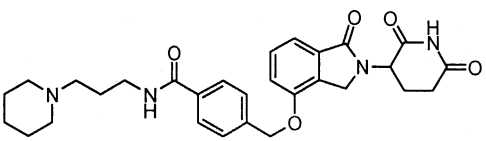


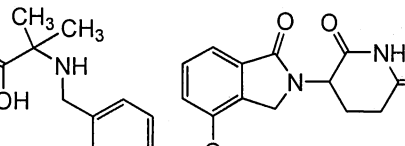


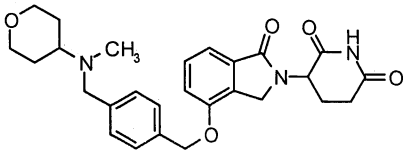


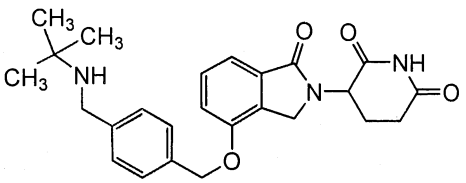


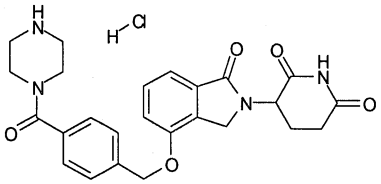


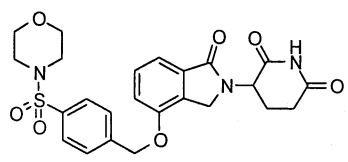


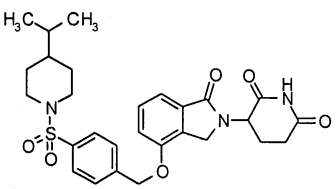


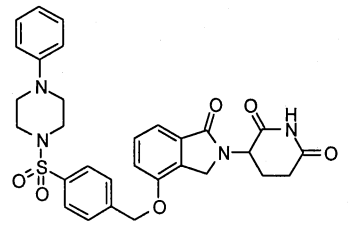


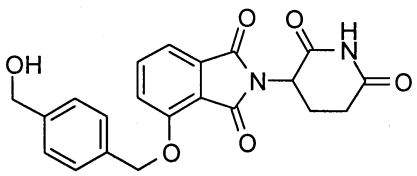


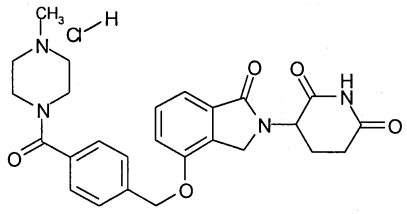






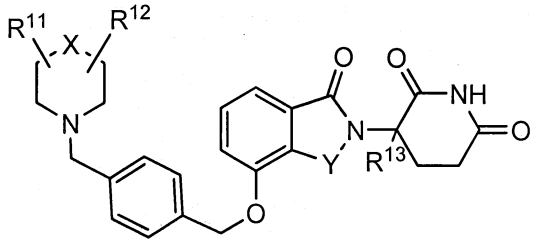






hoặc muối dược dụng, solvat hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV):



(IV)

hoặc muối dược dụng, solvat hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

X là N hoặc C;

Y là CH_2 hoặc C=O;

mỗi R^{11} và R^{12} độc lập với nhau là hydro, -(C_1-C_6)alkyl, -(C_1-C_6)alkyl-(C_3-C_6)xycloalkyl, -(C_1-C_6)alkoxy, -(C_6-C_{10})aryl, -CO(C_1-C_6)alkyl, -CO(C_3-C_6)xycloalkyl, -CO(C_6-C_{10})aryl, -COO(C_1-C_6)alkyl, halogen, hydroxyl, oxo, dị vòng có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl có 6 đến 10 cạnh, -NHCO(C_1-C_6)alkyl, -$(CH_2)_n$-phenyl, -SO_2(C_1-C_6)alkyl, -SO_2(C_3-C_6)xycloalkyl, -SO_2(C_6-C_{10})aryl hoặc -$NR^{14}R^{15}$, trong đó phần alkyl, aryl hoặc heteroaryl của mỗi nhóm trong số các nhóm này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, hydroxyl hoặc -(C_1-C_6)alkoxy;

R^{13} là hydro hoặc -(C_1-C_6)alkyl;

mỗi R^{14} và R^{15} độc lập với nhau là hydro hoặc -(C_1-C_6)alkyl; và

n bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

Theo một phương án, X là N. Theo phương án khác, X là C.

Theo một phương án, Y là CH_2. Theo phương án khác, Y là C=O.

Theo một phương án, R^{11} là hydro. Theo phương án khác, R^{11} là -(C_1-C_6)alkyl. Theo phương án khác, R^{11} là -(C_1-C_6)alkyl-(C_3-C_6)xycloalkyl. Theo phương án khác, R^{11} là -(C_1-C_6)alkoxy. Theo phương án khác, R^{11} là -(C_6-C_{10})aryl. Theo phương án khác, R^{11} là -CO(C_1-C_6)alkyl. Theo phương án khác, R^{11} là -CO(C_3-C_6)xycloalkyl. Theo phương án khác, R^{11} là -CO(C_6-C_{10})aryl. Theo phương án khác, R^{11} là -COO(C_1-C_6)alkyl. Theo phương án khác, R^{11} là halogen. Theo phương án khác, R^{11} là hydroxyl. Theo phương án khác, R^{11} là oxo. Theo phương án khác, R^{11} là dị vòng có 3 đến 10 cạnh. Theo phương án khác, R^{11} là heteroaryl có 6 đến 10 cạnh. Theo phương án khác, R^{11} là -NHCO(C_1-C_6)alkyl. Theo phương án khác, R^{11} là -$(CH_2)_n$-phenyl. Theo phương án khác, R^{11} là -SO_2(C_1-C_6)alkyl. Theo phương án khác, R^{11} là -SO_2(C_3-C_6)xycloalkyl. Theo phương án khác, R^{11} là -SO_2(C_6-C_{10})aryl. Theo phương án khác, R^{11} là -$NR^{14}R^{15}$. Theo phương án khác, phần alkyl, aryl hoặc heteroaryl của R^{11} được thế bằng một hoặc nhiều halogen, hydroxyl và/hoặc -(C_1-C_6)alkoxy.

Theo một phương án, R^{12} là hydro. Theo phương án khác, R^{12} là -(C_1-C_6)alkyl. Theo phương án khác, R^{12} là -(C_1-C_6)alkyl-(C_3-C_6)xycloalkyl. Theo phương án khác, R^{12} là -(C_1-C_6)alkoxy. Theo phương án khác, R^{12} là -(C_6-C_{10})aryl. Theo phương án khác, R^{12} là -CO(C_1-C_6)alkyl. Theo phương án khác, R^{12} là -CO(C_3-C_6)xycloalkyl. Theo phương án khác, R^{12} là -CO(C_6-C_{10})aryl. Theo phương án khác, R^{12} là -COO(C_1-C_6)alkyl. Theo phương án khác, R^{12} là halogen. Theo phương án khác, R^{12} là hydroxyl. Theo phương án khác, R^{12} là oxo. Theo phương án khác, R^{12} là dị vòng có 3 đến 10 cạnh. Theo phương án khác, R^{12} là heteroaryl có 6 đến 10 cạnh. Theo phương án khác, R^{12} là -NHCO(C_1-C_6)alkyl. Theo phương án khác, R^{12} là -$(CH_2)_n$-phenyl. Theo phương án khác, R^{12} là -SO_2(C_1-C_6)alkyl. Theo phương án khác, R^{12} là -SO_2(C_3-C_6)xycloalkyl. Theo phương án khác, R^{12} là -SO_2(C_6-C_{10})aryl. Theo phương án khác, R^{12} là -$NR^{14}R^{15}$. Theo phương án khác, phần alkyl, aryl hoặc heteroaryl của R^{12} được thế bằng một hoặc nhiều halogen, hydroxyl và/hoặc -(C_1-C_6)alkoxy.

Theo một phương án, R^{13} là hydro. Theo phương án khác, R^{13} là -(C_1-C_6)alkyl.

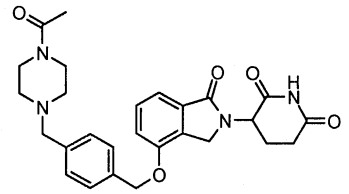
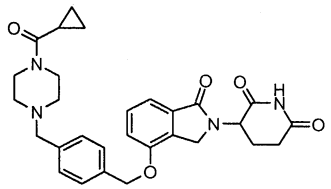
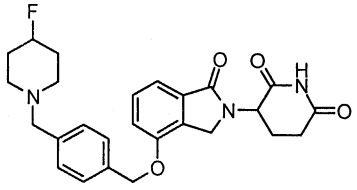
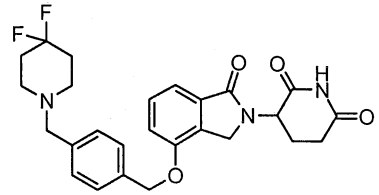
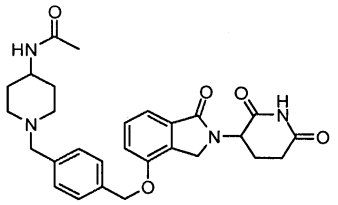
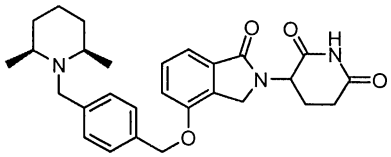
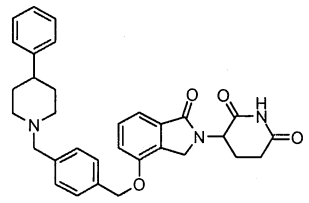
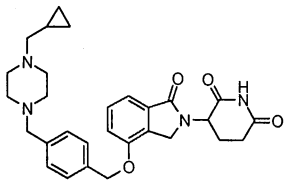
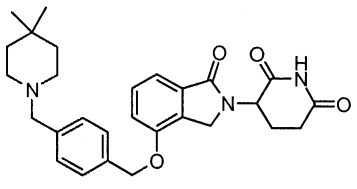
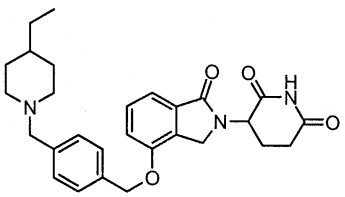
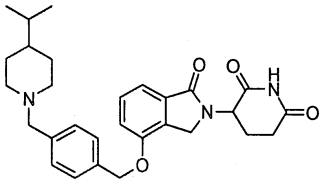
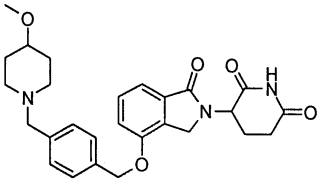
Theo một phương án, R^{14} là hydro. Theo phương án khác, R^{14} là -(C_1-C_6)alkyl.

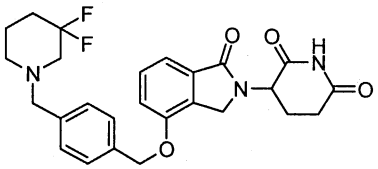
Theo một phương án, R^{15} là hydro. Theo phương án khác, R^{15} là -(C_1-C_6)alkyl.

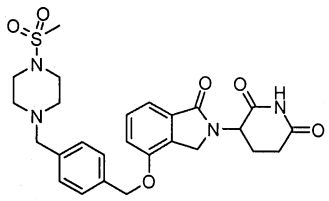
Theo một phương án, n bằng 0. Theo phương án khác, n bằng 1. Theo phương án khác, n bằng 2. Theo phương án khác, n bằng 3.

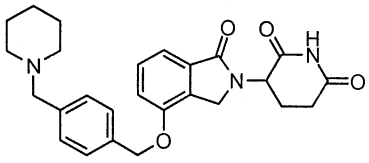
Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất được tạo ra từ tổ hợp bất kỳ của X, Y, R^{11}-R^{15} và n như được quy định nêu trên.

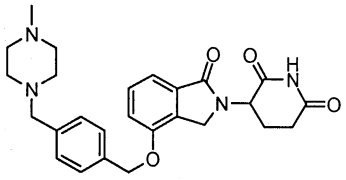
Theo một phương án, ví dụ cụ thể bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở:

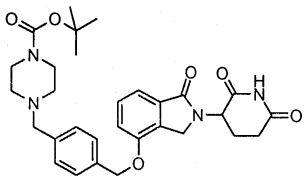













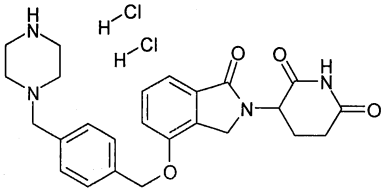


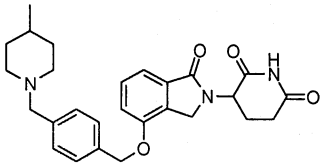


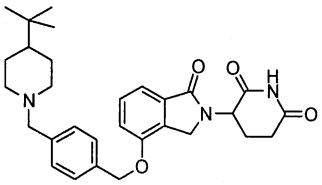


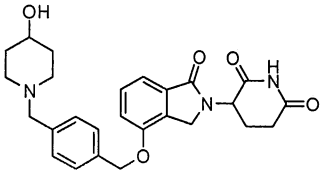


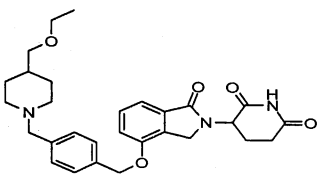


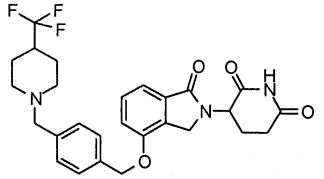


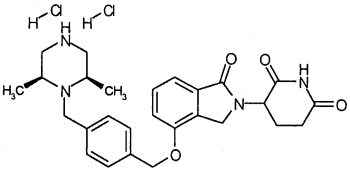


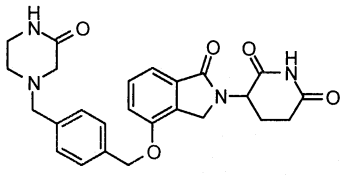


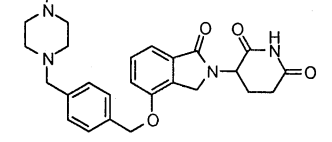


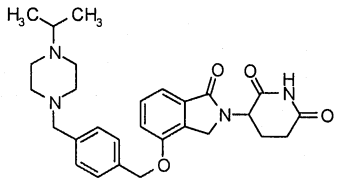


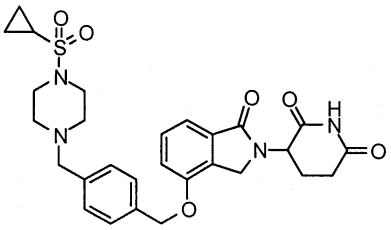


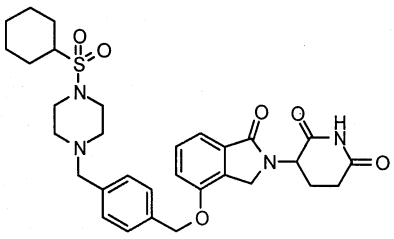


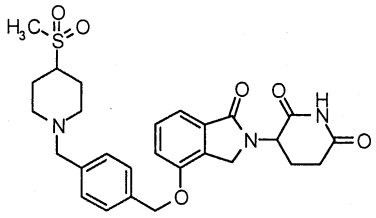


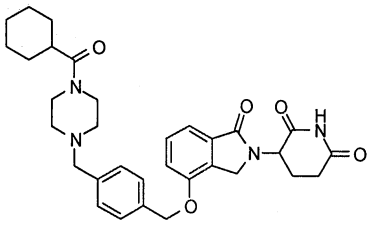


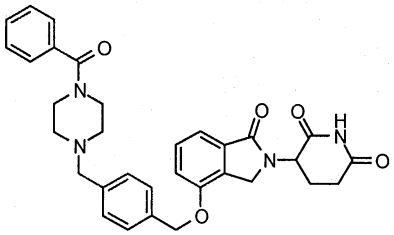


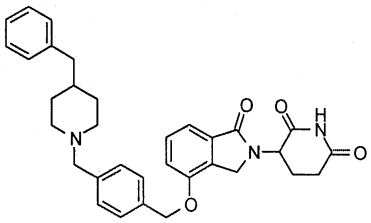


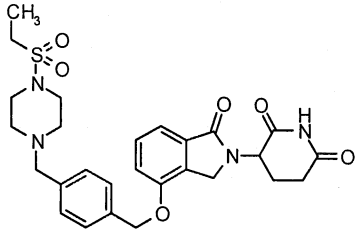


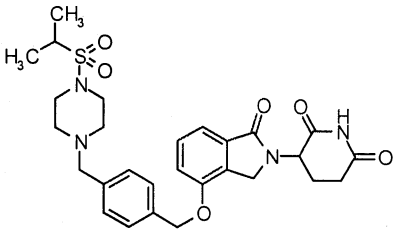


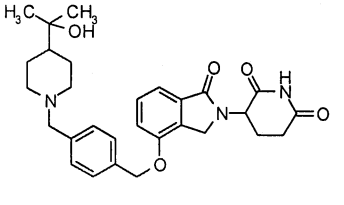


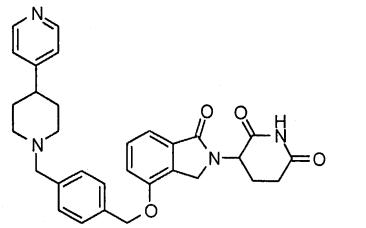


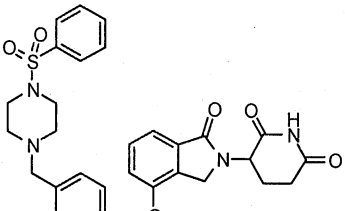


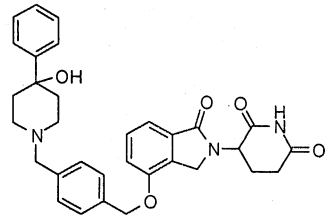


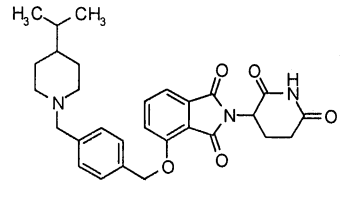


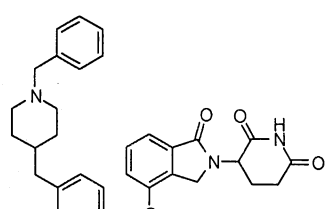


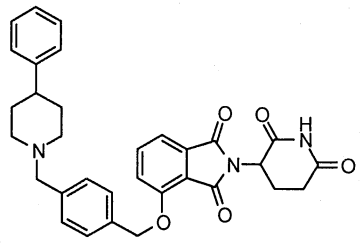


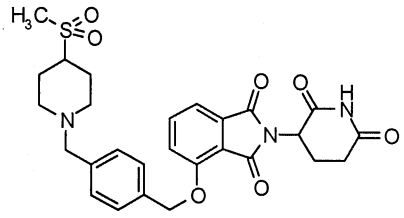


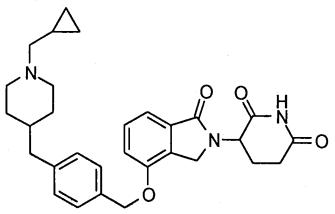


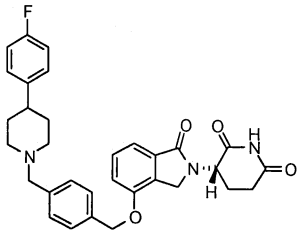


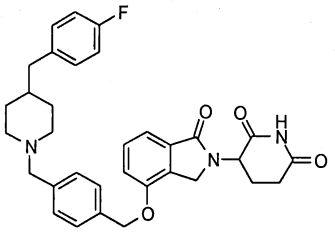


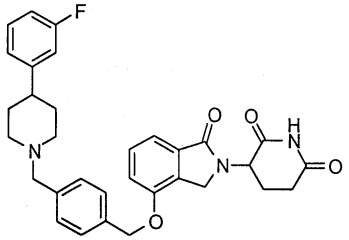


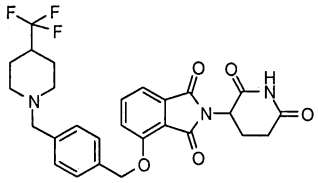


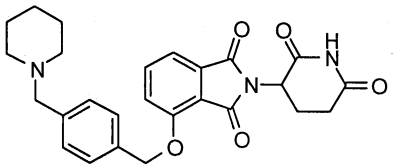


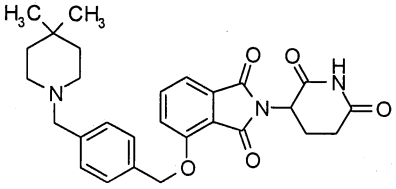


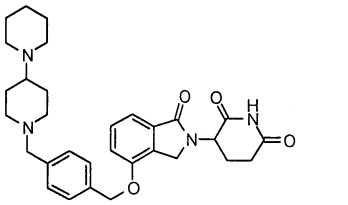


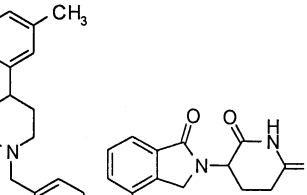


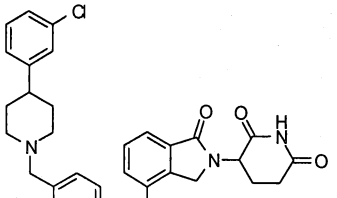


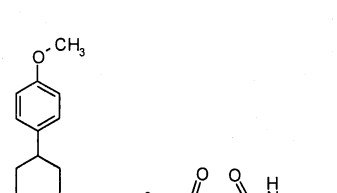


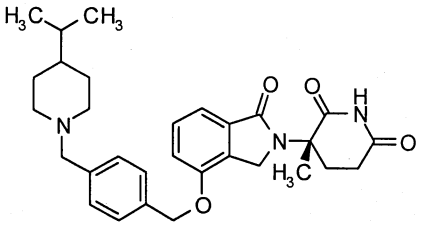


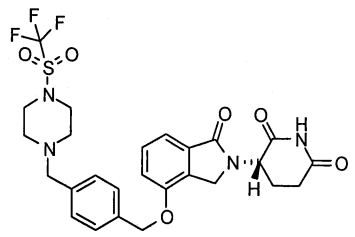


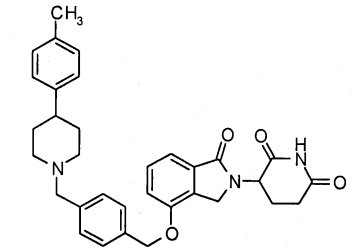


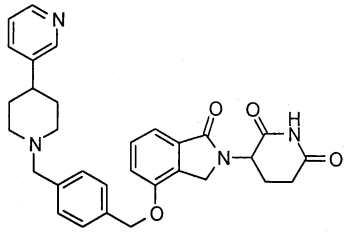


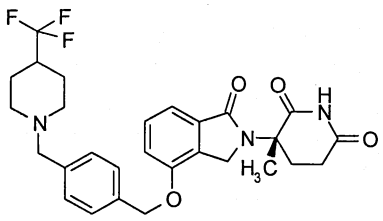


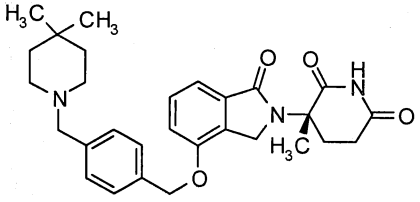


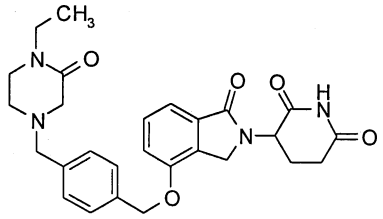


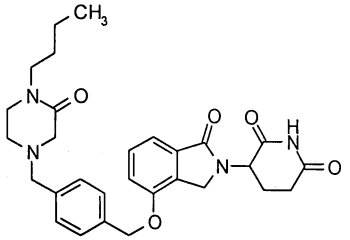


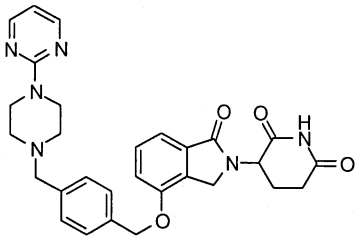


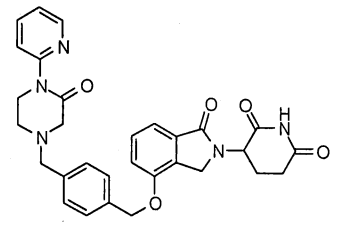


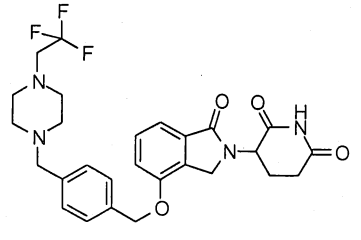


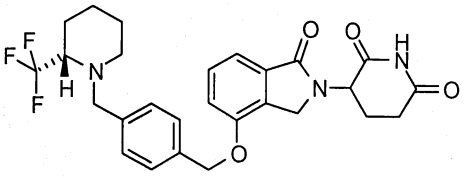


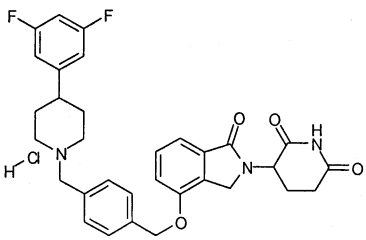


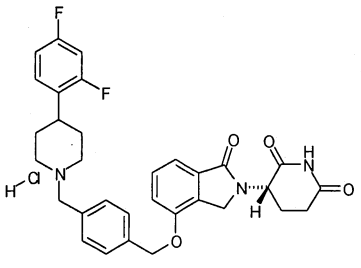


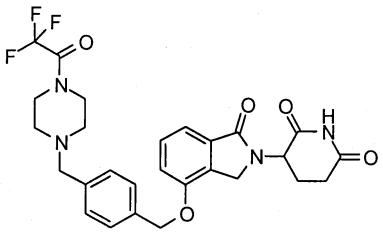


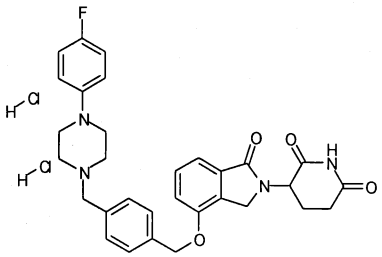


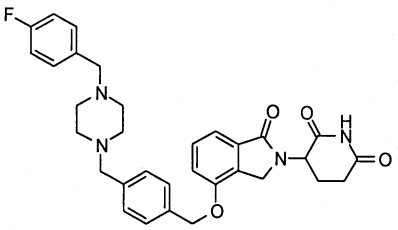


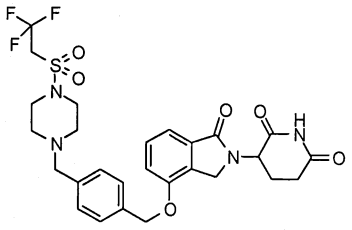


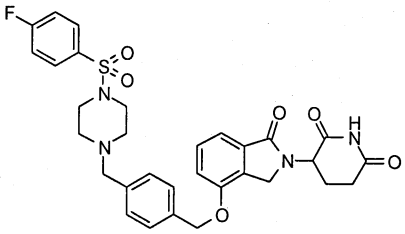


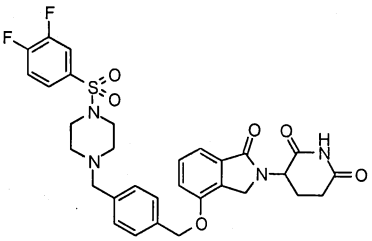


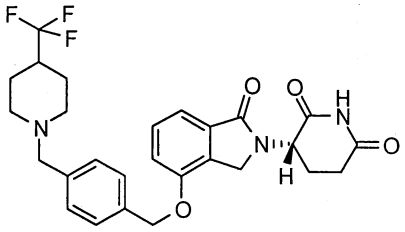


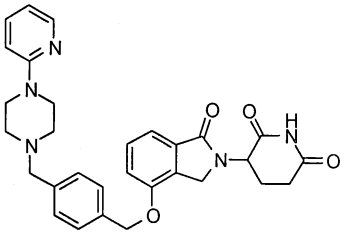


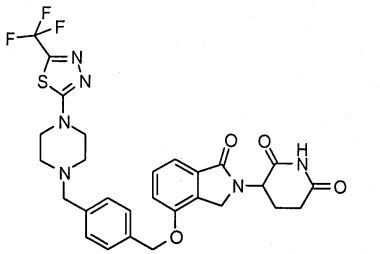


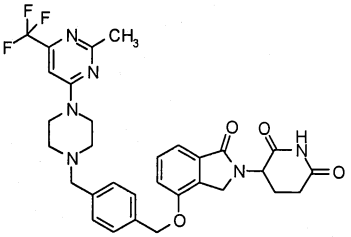


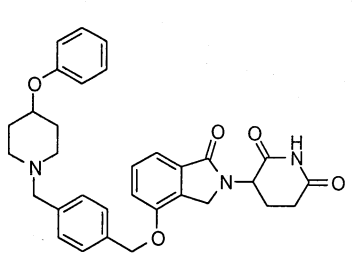


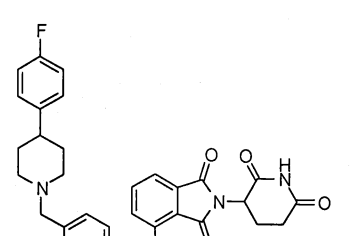


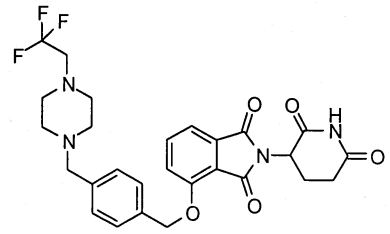
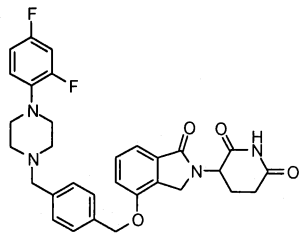
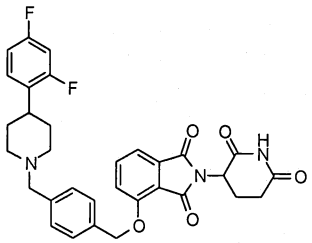
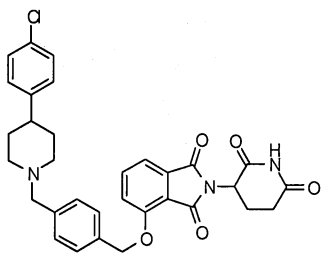
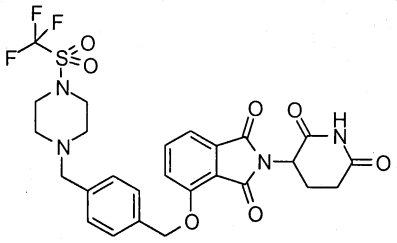
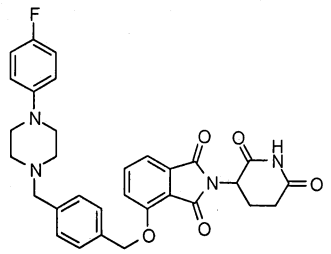






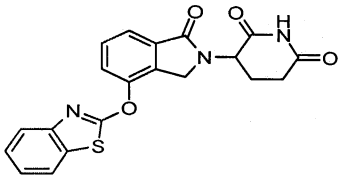
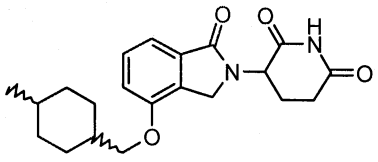
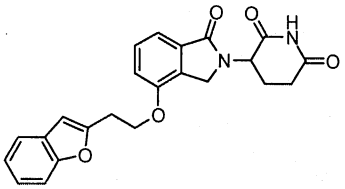
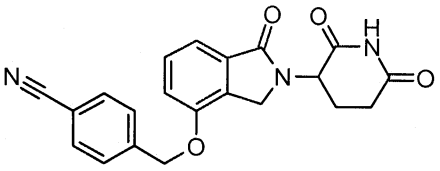
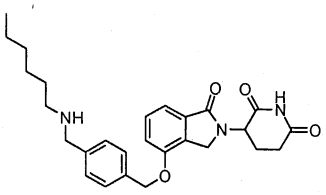
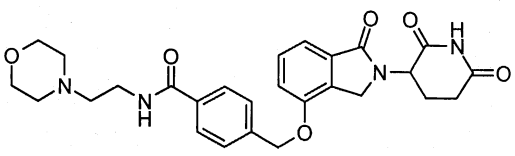
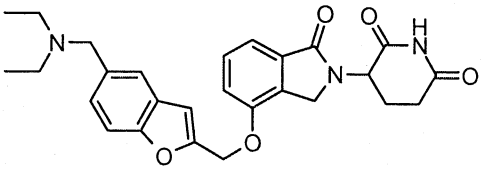
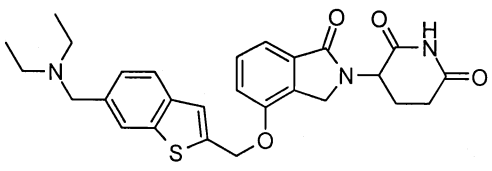


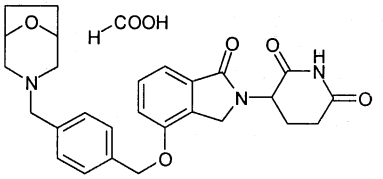
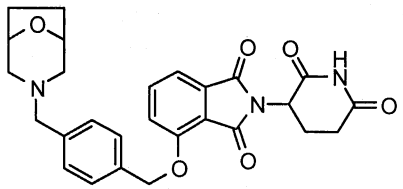
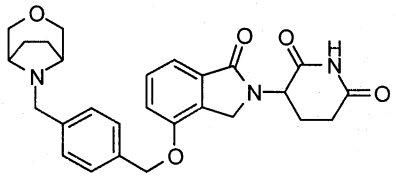


hoặc muối dược dụng, solvat hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức:

và axit hữu cơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit axetic, axit alginic, axit antranilic, axit benzensulfonic, axit benzoic, axit camphorsulfonic, axit xitric, axit etensulfonic, axit formic, axit fumaric, axit furoic, axit gluconic, axit glutamic, axit glucuronic, axit galacturonic, axit glyxidic, axit bromhydric, axit clohydric, axit isethionic, axit lactic, axit maleic, axit malic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit muxic, axit nitric, axit pamoic, axit pantothenic, axit phenylaxetic, axit propionic, axit phosphoric, axit salixylic, axit stearic, axit suxinic, axit sulfanilic, axit sulfuric, axit tartaric, axit p-toluensulfonic và các axit tương tự. Theo một phương án, thích hợp là axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric và axit sulfuric.

Như được sử dụng trong bản mô tả và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "solvat" được dùng để chỉ hợp chất còn chứa lượng dung môi theo hệ số tỷ lượng hoặc không theo hệ số tỷ lượng được liên kết bằng các lực nội phân tử không cộng hóa trị. Trong đó, nếu dung môi là nước, thì solvat là hydrat.

Như được sử dụng trong bản mô tả và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "tiền dược chất" được dùng để chỉ dẫn xuất của hợp chất có thể thủy phân, oxy hóa, hoặc phản ứng theo cơ chế khác ở các điều kiện sinh học (in vitro hoặc in vivo) để thu được hợp chất này. Ví dụ về các tiền dược chất bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hợp chất chứa các gốc có thể thủy phân sinh học như các amit có thể thủy phân sinh học, este có thể thủy phân sinh học, carbamat có thể thủy phân sinh học, cacbonat có thể thủy phân sinh học, ureit có thể thủy phân sinh học và phosphat có thể thủy phân sinh học. Ví dụ khác về tiền dược chất bao gồm hợp chất chứa các gốc -NO, $-NO_2$, -ONO, hoặc $-ONO_2$. Thông thường, các tiền dược chất có thể được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp đã biết, như các phương pháp được mô tả trong tài liệu: Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed. 1995) và Design of Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elselvier, New York 1985).

Như được sử dụng trong bản mô tả và trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ "carbamat có thể thủy phân sinh học", "cacbonat có thể thủy phân sinh học", "ureit có thể thủy phân sinh học" và "phosphat có thể thủy phân sinh học" được dùng để chỉ lần lượt gốc carbamat, cacbonat, ureit và phosphat, của một hợp chất hoặc: 1) không ảnh hưởng đến hoạt tính sinh học của hợp chất này, mà còn có thể làm tăng các đặc tính có lợi in vivo của hợp chất đó, như đặc tính hấp thu, thời gian tác dụng, hoặc khởi phát tác dụng;

hoặc 2) không có hoạt tính sinh học nhưng có thể được chuyển hóa in vivo thành hợp hoạt chất sinh học. Ví dụ về carbamat có thể thủy phân sinh học bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, carbamat chứa các gốc alkylamin mạch ngắn, etylendiamin được thế, axit amin, hydroxyalkylamin, amin dị vòng và dị vòng thơm và polyete amin.

Như được sử dụng trong bản mô tả và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "chất đồng phân lập thể" bao gồm tất cả các chất đồng phân đối ảnh/đồng phân lập thể tinh khiết và chất đồng phân đối ảnh/chất đồng phân lập thể được làm giàu được đề xuất trong bản mô tả.

Như được sử dụng trong bản mô tả và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "đồng phân lập thể tinh khiết" để chỉ hỗn hợp chứa một chất đồng phân lập thể của một hợp chất và hầu như không chứa chất đồng phân lập thể khác của hợp chất đó. Ví dụ, hỗn hợp đồng phân lập thể tinh khiết của hợp chất có một tâm không đối xứng sẽ hầu như không chứa chất đồng phân đối ảnh ngược của hợp chất đó. Hỗn hợp đồng phân lập thể tinh khiết của hợp chất có hai tâm không đối xứng sẽ hầu như không chứa chất đồng phân không đối quang khác của hợp chất này. Thông thường, hợp chất đồng phân lập thể tinh khiết chứa nhiều hơn khoảng 80% theo khối lượng một chất đồng phân lập thể của hợp chất này và ít hơn khoảng 20% theo khối lượng chất đồng phân lập thể khác của hợp chất đó, nhiều hơn khoảng 90% theo khối lượng một chất đồng phân lập thể của hợp chất này và ít hơn khoảng 10% theo khối lượng chất đồng phân lập thể khác của hợp chất đó, nhiều hơn khoảng 95% theo khối lượng một chất đồng phân lập thể của hợp chất này và ít hơn khoảng 5% theo khối lượng chất đồng phân lập thể khác của hợp chất đó, hoặc nhiều hơn khoảng 97% theo khối lượng một chất đồng phân lập thể của hợp chất này và ít hơn khoảng 3% theo khối lượng chất đồng phân lập thể khác của hợp chất đó, nhiều hơn khoảng 98% theo khối lượng một chất đồng phân lập thể của hợp chất này và ít hơn khoảng 2% theo khối lượng chất đồng phân lập thể khác của hợp chất đó, nhiều hơn khoảng 99% theo khối lượng một chất đồng phân lập thể của hợp chất này và ít hơn khoảng 1% theo khối lượng chất đồng phân lập thể khác của hợp chất đó.

Như được sử dụng trong bản mô tả và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "được làm giàu đồng phân lập thể" để chỉ hỗn hợp chứa nhiều hơn khoảng 55% theo khối lượng một chất đồng phân lập thể của hợp chất, nhiều hơn khoảng 60% theo khối lượng một

chất đồng phân lập thể của hợp chất, nhiều hơn khoảng 70% theo khối lượng, hoặc nhiều hơn khoảng 80% theo khối lượng một chất đồng phân lập thể của hợp chất.

Như được sử dụng trong bản mô tả và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "đồng phân đối ảnh tinh khiết" để chỉ hỗn hợp đồng phân lập thể tinh khiết của hợp chất có một tâm không đối xứng. Tương tự, thuật ngữ "được làm giàu đồng phân đối ảnh" để chỉ hỗn hợp được làm giàu đồng phân lập thể của hợp chất có một tâm không đối xứng.

Như được sử dụng trong bản mô tả và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "alkyl" được dùng để chỉ hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon như được quy định trong bản mô tả. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 15, 1 đến 10, 1 đến 6, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Các alkyl no, mạch thẳng đại diện bao gồm -metyl, -etyl, -n-propyl, -n-butyl, -n-pentyl và -n-hexyl; trong khi các alkyl no, mạch nhánh bao gồm -isopropyl, -sec-butyl, -isobutyl, -tert-butyl, -isopentyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 4-metylpentyl, 2-metylhexyl, 3-metylhexyl, 4-metylhexyl, 5-metylhexyl, 2,3-dimetylbutyl và các hợp chất tương tự. Thuật ngữ "alkyl" còn bao gồm xycloalkyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả, alkenyl được dùng để chỉ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa một hoặc nhiều liên kết đôi. Ví dụ về các mạch cacbon alkenyl có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon và theo một số phương án, có 1 đến 8 liên kết đôi và mạch cacbon alkenyl có 2 đến 16 nguyên tử cacbon, theo một số phương án, có chứa 1 đến 5 liên kết đôi.

Như được sử dụng trong bản mô tả, alkynyl được dùng để chỉ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa một hoặc nhiều liên kết ba. Mạch cacbon alkynyl có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon, theo một số phương án, có 1 đến 8 liên kết ba và mạch cacbon alkynyl có 2 đến 16 nguyên tử cacbon, theo một số phương án, có 1 đến 5 liên kết ba. Ví dụ về các nhóm alkenyl và alkynyl trong bản mô tả bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, eten, propen, buten, penten, axetylen và hexyne. Như được sử dụng trong bản mô tả, alkyl mạch ngắn, alkenyl mạch ngắn và alkynyl mạch ngắn để chỉ các mạch cacbon có từ 1 hoặc 2 nguyên tử cacbon đến khoảng 6 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "xycloalkyl" để chỉ loại alkyl mạch vòng và có từ 3 đến 15, 3 đến 9, 3 đến 6, hoặc 3 đến 5 nguyên tử cacbon, không chứa các liên kết đôi xen kẽ hoặc cộng hưởng giữa các

nguyên tử cacbon. Nhóm xycloalkyl có thể chứa từ 1 đến 4 vòng. Ví dụ về xycloalkyl không được thế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và adamantyl. Xycloalkyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế. Theo một số phương án, xycloalkyl có thể là xycloalkyl được dung hợp với nhóm aryl hoặc heteroaryl.

Như được sử dụng trong bản mô tả và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "heteroxycloalkyl" để chỉ xycloalkyl mà trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thay thế bằng các dị nguyên tử như, nhưng không chỉ giới hạn ở, N, S và O. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có từ 2 đến 14, 2 đến 8, 2 đến 7, 2 đến 5, hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl có thể là heteroxycloalkyl được dung hợp với nhóm aryl hoặc heteroaryl.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "aryl" để chỉ vòng thơm carboxyclic có từ 5 đến 14 nguyên tử trên vòng. Tất cả các nguyên tử trên vòng của nhóm aryl carboxyclic đều là nguyên tử cacbon. Các hợp chất có cấu trúc vòng aryl bao gồm hợp chất có một hoặc nhiều cấu trúc vòng như hợp chất có một, hai hoặc ba vòng cũng như các gốc carboxyclic được dung hợp với vòng benzo như 5,6,7,8-tetrahydronaphtyl và các hợp chất tương tự. Đặc biệt, nhóm aryl có thể là vòng đơn, vòng đôi hoặc vòng ba. Ví dụ cụ thể về các nhóm aryl bao gồm phenyl, antraxenyl, florenyl, indenyl, azulenyl, phenantrenyl và naphtyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả, "heteroaryl" để chỉ hệ vòng thơm đơn vòng hoặc đa vòng, theo một số phương án, hệ này bao gồm khoảng 5 đến 15 cạnh, trong đó một hoặc nhiều, theo một phương án là 1 đến 3 nguyên tử trên hệ vòng là dị nguyên tử, đó là một nguyên tố khác ngoài cacbon, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh. Nhóm heteroaryl có thể tùy ý được dung hợp với vòng benzen. Các nhóm heteroaryl bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, furyl, imidazolyl, indolinyl, pyrolidinyl, pyrimidinyl, tetrazolyl, thienyl, pyridyl, pyrolyl, N-metylpyrolyl, quinolinyl và isoquinolinyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả, "heteroxyclyl" để chỉ hệ vòng không thơm đơn vòng hoặc đa vòng, theo một phương án hệ này gồm 3 đến 10 cạnh, theo phương án khác gồm 4 đến 7 cạnh, theo một phương án khác nữa gồm 5 đến 6 cạnh, trong đó một hoặc nhiều, theo một số phương án là 1 đến 3 nguyên tử trên hệ vòng là dị nguyên tử, đó

là một nguyên tố khác ngoài cacbon, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh. Theo các phương án, trong đó (các) dị nguyên tử là nitơ, nguyên tử nitơ này tùy ý được thế bằng alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclylalkyl, axyl, guanidino, hoặc nguyên tử nitơ này có thể ở dạng bậc 4 để tạo thành nhóm amoni, trong đó các nhóm thế được lựa chọn như trên.

Như được sử dụng trong bản mô tả, "aralkyl" để chỉ nhóm alkyl mà trong đó một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng nhóm aryl.

Như được sử dụng trong bản mô tả, "heteroaralkyl" để chỉ nhóm alkyl mà trong đó một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng nhóm heteroaryl.

Như được sử dụng trong bản mô tả, "alkylaminocarbonyl" để chỉ hợp chất C(O)NHR mà trong đó nhóm R là alkyl, bao gồm alkyl mạch ngắn. Như được sử dụng trong bản mô tả, "dialkylaminocarbonyl" để chỉ hợp chất C(O)NR'R mà trong đó nhóm R' và R độc lập với nhau là alkyl, bao gồm alkyl mạch ngắn; "carboxamit" để chỉ các nhóm có công thức -NR'COR mà trong đó R' và R độc lập với nhau là alkyl, bao gồm alkyl mạch ngắn.

Như được sử dụng trong bản mô tả, "arylaminocarbonyl" để chỉ hợp chất -C(O)NHR mà trong đó nhóm R là aryl, bao gồm aryl mạch ngắn như phenyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả, "halo", "halogen" hoặc "halide" để chỉ F, Cl, Br hoặc I.

Trong đó số lượng của nhóm thế bất kỳ được đề cập là không cụ thể (ví dụ "haloalkyl"), có thể có một hoặc nhiều nhóm thế. Ví dụ, "haloalkyl" có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tố halogen giống hoặc khác nhau.

Cần lưu ý rằng nếu có sự sai khác giữa công thức cấu tạo được thể hiện và tên đưa ra cho công thức cấu tạo đó, thì công thức cấu tạo được ưu tiên sử dụng hơn. Ngoài ra, nếu hóa học lập thể của một công thức cấu tạo hoặc một phần của công thức đó không được chỉ ra, ví dụ bằng đường nét đậm hoặc nét đứt, công thức cấu tạo hoặc phần công thức cấu tạo đó được hiểu là bao hàm bất kỳ hoặc tất cả các đồng phân lập thể của nó.

Hiệu quả sử dụng các hợp chất theo sáng chế trong điều trị, phòng ngừa và kiểm soát bệnh

Hợp chất được đề xuất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat (ví dụ hydrat), tiền dược chất, clathrat, hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng trong điều trị, phòng ngừa và/hoặc kiểm soát nhiều bệnh hoặc rối loạn khác nhau.

Ví dụ về các bệnh hoặc các rối loạn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư, các rối loạn đi kèm với sự tạo mạch, chứng đau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hội chứng đau vùng phức hợp (Complex Regional Pain Syndrome:CRPS), thoái hoá điểm vàng (Macular Degeneration:MD) và các hội chứng đi kèm, các bệnh về da, các rối loạn ở phổi, các rối loạn đi kèm amiăng, các bệnh do ký sinh trùng gây ra, các rối loạn do suy giảm miễn dịch, các rối loạn CNS, tổn thương CNS, xơ vữa động mạch và các rối loạn đi kèm, rối loại giấc ngủ và các rối loạn đi kèm, bệnh hemoglobin và các rối loạn đi kèm (ví dụ, bệnh thiếu máu), các rối loạn đi kèm TNFα và các bệnh và nhiều rối loạn khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả và trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ "điều trị," "việc điều trị" và "sự điều trị" chỉ việc loại trừ hoặc cải thiện bệnh hoặc rối loạn, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng đi kèm đến bệnh hoặc rối loạn. Theo một số phương án, các thuật ngữ này chỉ việc làm hạn chế đến mức thấp nhất sự lan rộng hoặc trầm trọng thêm của bệnh hoặc rối loạn nhờ sử dụng một hoặc nhiều tác nhân điều trị hoặc phòng ngừa bệnh cho đối tượng mắc bệnh hoặc có rối loạn này.

Như được sử dụng trong bản mô tả, trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "phòng ngừa" chỉ phép điều trị với hoặc sử dụng hợp chất được đề xuất theo sáng chế, có hoặc không có hoạt chất bổ sung khác, trước khi khởi phát triệu chứng, cụ thể là người bệnh có nguy cơ mắc bệnh ung thư và/hoặc các rối loạn khác được mô tả trong sáng chế. Thuật ngữ "sự phòng ngừa" bao gồm sự ức chế hoặc làm giảm triệu chứng của bệnh cụ thể. Theo một số phương án, người bệnh có tiền sử gia đình mắc bệnh cụ thể là đối tượng cần phác đồ điều trị dự phòng này. Ngoài ra, người bệnh có tiền sử tái phát triệu chứng bệnh cũng là đối tượng cần điều trị dự phòng. Trong phạm vi này, thuật ngữ "phòng ngừa" có thể được sử dụng thay thế cho thuật ngữ "đều trị dự phòng."

Như được sử dụng trong bản mô tả và trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ "kiểm soát," "việc kiểm soát" và "sự kiểm soát" chỉ việc phòng ngừa hoặc làm chậm sự tiến triển, lan rộng hoặc trầm trọng thêm của bệnh hoặc rối loạn, hoặc của một hoặc nhiều

triệu chứng của nó. Trong một số trường hợp, các tác dụng có lợi mà đối tượng có được từ tác nhân phòng hoặc điều trị bệnh không dẫn đến việc trị khỏi bệnh hoặc rối loạn.

Như được sử dụng trong bản mô tả và trừ khi có quy định khác, "lượng có hiệu quả điều trị bệnh" của hợp chất là lượng đủ để mang lại hiệu quả điều trị bệnh trong việc điều trị hoặc kiểm soát bệnh hoặc rối loạn, hoặc để làm chậm hoặc giảm đến mức thấp nhất một hoặc nhiều triệu chứng đi kèm với bệnh hoặc rối loạn. Lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất chỉ lượng thuốc điều trị bệnh, dùng riêng hoặc kết hợp với các phép trị liệu khác, mang lại hiệu quả điều trị trong việc điều trị hoặc kiểm soát bệnh hoặc rối loạn. Thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị bệnh" có thể bao hàm lượng có tác dụng cải thiện toàn bộ liệu pháp, làm giảm hoặc tránh các triệu chứng hoặc nguyên nhân gây bệnh hoặc rối loạn, hoặc tăng cường hiệu quả điều trị bệnh của thuốc điều trị khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả và trừ khi có quy định khác, "lượng có hiệu quả phòng ngừa" của hợp chất là lượng đủ để ức chế hoặc làm giảm triệu chứng của bệnh hoặc phòng ngừa sự tái phát bệnh. Lượng có hiệu quả phòng ngừa của hợp chất chỉ lượng thuốc điều trị bệnh, dùng riêng hoặc kết hợp với các thuốc khác, mang lại hiệu quả phòng bệnh trong việc ức chế hoặc làm giảm triệu chứng của bệnh hoặc phòng ngừa sự tái phát bệnh. Thuật ngữ "lượng có hiệu quả phòng ngừa" có thể bao gồm lượng có tác dụng cải thiện toàn bộ việc phòng bệnh hoặc tăng cường hiệu quả phòng bệnh của thuốc phòng bệnh khác.

Ví dụ về bệnh ung thư và các tình trạng bệnh lý tiền ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh và các tình trạng bệnh lý được mô tả trong các patent Mỹ số 6,281,230 và 5,635,517 của Muller et al., trong nhiều công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ khác nhau của Zeldis, bao gồm các công bố số 2004/0220144A1, ngày 04/11/2004 (Treatment of Myelodysplastic Syndrome); 2004/0029832A1, ngày 12/02/2004 (Treatment of Various Types of Cancer); và 2004/0087546, ngày 06/05/2004 (Treatment of Myeloproliferative Diseases). Ví dụ còn bao gồm các bệnh và các tình trạng bệnh lý được nêu trong công bố đơn quốc tế số WO 2004/103274, ngày 2/12/2004.

Ví dụ cụ thể về bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư da, như u melanin; hạch bạch huyết; ung thư vú; ung thư cổ tử cung; ung thư tử cung; ung thư đường dạ dày-ruột; ung thư phổi; ung thư buồng trứng; ung thư tuyến tiền liệt; ung thư đại tràng; ung thư trực tràng; ung thư miệng; ung thư não; ung thư đầu và cổ; ung

thư họng; ung thư tinh hoàn; ung thư thận; ung thư tuyến tụy; ung thư xương; ung thư lá lách; ung thư gan; ung thư bàng quang; ung thư thanh quản; ung thư đường hô hấp; và ung thư có liên quan đến bệnh AIDS. Các hợp chất còn hữu hiệu để điều trị các bệnh ung thư máu và tủy xương, như đa u tủy và các bệnh bạch cầu cấp tính và mạn tính, ví dụ, bệnh bạch cầu nguyên bào limpho, bệnh bạch cầu tạo nên tủy xương, bệnh bạch cầu limpho bào và bệnh bạch cầu tủy bào. Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị, phòng ngừa hoặc kiểm soát các khối u nguyên phát hoặc di căn.

Các loại bệnh ung thư cụ thể khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u ác tính tiến triển, chứng thoái hóa dạng tinh bột, u nguyên bào thần kinh, u màng não, u tế bào quanh mao mạch, đa căn não, nhiều dạng u nguyên bào xốp, u nguyên bào xốp, u thần kinh đệm thân não, u não ác tính tiên lượng kém, u thần kinh đệm ác tính, u thần kinh đệm ác tính tái phát, u tế bào hình sao mất biệt hóa, u tế bào thần kinh đệm ít gai mất biệt hóa, u thần kinh nội tiết, ung thư biểu mô tuyến trực tràng, ung thư đại tràng-trực tràng Dukes C & D, caxinom đại tràng-trực tràng không cắt được, caxinom tế bào gan di căn, sacom Kaposi, bệnh bạch cầu nguyên tủy bào cấp tính kiểu nhân, bệnh bạch cầu limpho bào mạn tính (chronic lymphocytic leukemia - CLL), u limpho Hodgkin, u limpho không Hodgkin, u limpho tế bào T ở da, u limpho tế bào B ở da, u limpho tế bào B lớn lan tỏa, u limpho nang mức thấp, u melanin di căn (u melanin khu trú, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u melanin ở mắt), u trung biểu mô ác tính, hội chứng u trung biểu mô tràn dịch màng phổi ác tính, caxinom màng bụng, caxinom thanh dịch dạng nhú, sacom phụ khoa, sacom mô mềm, bệnh cứng bì, viêm mạch ở da, mô bào tế bào Langerhans, sacom cơ trơn, hóa xương loạn sản xơ tiến triển, ung thư tuyến tiền liệt kháng hormon, sacom mô mềm có rủi ro cao khi cắt, caxinom tế bào gan không cắt được, globulin-huyết lớn Waldenstrom, bệnh u tủy âm ỉ, u tủy không đau, ung thư vòi Fallope, ung thư tuyến tiền liệt không phụ thuộc androgen, ung thư tuyến tiền liệt không di căn giai đoạn IV phụ thuộc androgen, ung thư tuyến tiền liệt không nhạy với hormon, ung thư tuyến tiền liệt không nhạy với hóa trị liệu, caxinom tuyến giáp dạng nhú, caxinom tuyến giáp dạng nang, caxinom tuyến giáp do viêm tủy và u mềm cơ trơn. Theo phương án cụ thể, bệnh ung thư là di căn. Theo phương án khác, bệnh ung thư là bệnh khó điều trị hoặc kháng lại hóa trị hoặc xạ trị.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, hoặc chất đồng phân lập thể của nó là hữu dụng trong điều trị, phòng ngừa hoặc kiểm soát các dạng

bệnh bạch cầu khác nhau như bệnh bạch cầu limpho bào mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, bệnh bạch cầu limpho bào cấp tính, bệnh bạch cầu ở tủy xương cấp tính và bệnh bạch cầu nguyên tủy bào cấp tính, bao gồm các bệnh bạch cầu tái phát, khó chữa hoặc kháng, được bộc lộ trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2006/0030594, ngày 9/02/2006.

Thuật ngữ "bệnh bạch cầu" chỉ các khối u ác tính ở các mô tạo máu. Bệnh bạch cầu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh bạch cầu limpho bào mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, bệnh bạch cầu limpho bào cấp tính, bệnh bạch cầu ở tủy xương cấp tính và bệnh bạch cầu nguyên tủy bào cấp tính. Bệnh bạch cầu có thể là tái phát, khó chữa hoặc kháng lại liệu pháp thông thường. Thuật ngữ "tái phát" chỉ trường hợp người bệnh đã có sự thuyên giảm bệnh bạch cầu sau khi điều trị, lại xuất hiện lại các tế bào bệnh bạch cầu trong tủy và giảm các tế bào máu bình thường. Thuật ngữ "khó điều trị hoặc kháng" chỉ trường hợp trong đó người bệnh, ngay cả sau khi điều trị tích cực, vẫn có các tế bào bệnh bạch cầu còn lại trong tủy của họ.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, hoặc chất đồng phân lập thể của nó là hữu dụng điều trị, phòng ngừa hoặc kiểm soát các dạng u limpho khác nhau, bao gồm u limpho không Hodgkin (Non-Hodgkin's lymphoma - NHL). Thuật ngữ "u limpho" chỉ nhóm các khối u không đồng nhất phát sinh ở các hệ bạch huyết và hệ lưới nội mô. "NHL" chỉ sự tăng sinh đơn dòng ác tính của các tế bào limpho ở các vị trí của hệ miễn dịch, bao gồm các hạch bạch huyết, tủy xương, lá lách, gan và đường dạ dày-ruột. Ví dụ về NHL bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u limpho tế bào vỏ (mantle cell lymphoma - MCL), u limpho bào ở giai đoạn biệt hóa trung gian, u limpho bào trung gian (intermediate lymphocytic lymphoma - ILL), u limpho bào kém biệt hóa lan tỏa (diffuse poorly differentiated lymphocytic lymphoma - PDL), u limpho trung bào, u limpho tế bào được tách nhỏ lan tỏa (diffuse small-cleaved cell lymphoma - DSCCL), u limpho dạng nang và loại u bạch huyết tế bào vỏ bất kỳ có thể quan sát được bằng kính hiển vi (u limpho lớp vỏ và mầm, dạng hạch, lan tỏa).

Ví dụ về các bệnh và rối loạn đi kèm, hoặc được đặc trưng bởi, sự tạo mạch không mong muốn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh do virut, bệnh di truyền, bệnh dị ứng, bệnh do vi khuẩn, bệnh tạo mạch mới ở mắt, bệnh tạo mạch mới ở màng mạch, bệnh tạo mạch mới ở võng mạc và chứng đỏ da (sự tạo mạch

mới ở góc). Ví dụ cụ thể về các bệnh và rối loạn đi kèm với hoặc đặc trưng bởi, sự tạo mạch không mong muốn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm khớp, bệnh lạc nội mạc tử cung, bệnh Crohn, suy tim, suy tim tiến triển, suy thận, có nội độc tố trong máu, hội chứng sốc do độc tố, viêm xương khớp, sao chép retrovirut, suy nhược, viêm màng não, xơ hóa do silic đioxit, xơ hóa do amiăng, rối loạn thú y, chứng tăng canxi huyết liên quan đến u ác tính, đột quỵ, sốc tuần hoàn, viêm quanh răng, viêm lợi, thiếu máu đại hồng cầu, thiếu máu kháng điều trị và hội chứng khuyết đoạn 5q.

Ví dụ về chứng đau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các chứng đau được nêu trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2005/0203142, ngày 15/09/2005. Các dạng đau cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng đau nhận cảm, đau do bệnh thần kinh, đau hỗn hợp giữa đau nhận cảm và thần kinh, chứng đau nội tạng, chứng đau nửa đầu, chứng đau đầu và chứng đau sau phẫu thuật.

Ví dụ về chứng đau nhận cảm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đau do bỏng hóa chất hoặc nhiệt, vết cắt ở da, vết đụng giập ở da, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, chứng đau gân và chứng đau cân cơ.

Ví dụ về đau do bệnh thần kinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, CRPS typ I, CRPS typ II, chứng loạn dưỡng giao cảm phản xạ (reflex sympathetic dystrophy-RSD), chứng loạn dưỡng mạch-thần kinh phản xạ, chứng loạn dưỡng phản xạ, hội chứng đau duy trì giao cảm, chứng hỏa thống, chứng teo xương Sudeck, chứng loạn dưỡng thần kinh gây đau, hội chứng tay vai, chứng loạn dưỡng sau chấn thương, đau dây thần kinh sinh ba, đau sau khi mắc bệnh mụn rộp, đau do ung thư, chứng đau chi ảo tưởng, đau xơ cơ, hội chứng mệt mỏi mạn tính, đau do tổn thương dây thần kinh cột sống, đau xuyên tâm sau đột quỵ, bệnh thần kinh rễ, bệnh thần kinh do đái tháo đường, đau sau đột quỵ, bệnh thần kinh do giang mai và các tình trạng bệnh lý thần kinh gây đau khác như các bệnh do các loại thuốc như vincristin và velcad gây ra.

Như được sử dụng trong bản mô tả, các thuật ngữ "hội chứng đau vùng phức hợp" (Complex Regional Chứng đau Syndrome - CRPS) và "CRPS và các hội chứng đi kèm" chỉ rối loạn đau mạn tính được đặc trưng bởi một hoặc nhiều yếu tố sau: đau, cả tự phát hoặc được gợi ra, bao gồm đau nhẹ (đáp ứng đau đối với kích thích thường không gây đau) và đau quá mức (đáp ứng quá mức đối với kích thích thường chỉ đau nhẹ); chứng đau không tương xứng với trường hợp gây ra (ví dụ, đau dữ dội nhiều năm sau khi bị

bong gân ở mắt cá chân); chứng đau theo vùng không chỉ giới hạn ở nơi có sự phân bố thần kinh ngoại vi; và rối loạn điều hòa tự thân (ví dụ, phù, thay đổi lưu lượng máu và tăng tiết mồ hôi) kèm theo các thay đổi ở da do dinh dưỡng (sự phát triển bất thường của tóc và móng và chứng loét da).

Ví dụ về thoái hóa điểm vàng (macular degeneration-MD) và các hội chứng đi kèm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh và các hội chứng được mô tả trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2004/0091455, ngày 13/05/2004. Ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, MD teo (khô), MD tiết dịch (ướt), bệnh ở điểm vàng do tuổi tác (age-related maculopathy-ARM), sự tạo mạch mới ở màng mạch (choroidal neovascularisation-CNVM), sự bong biểu mô sắc tố ở võng mạc (pigment epithelium detachment-PED) và teo biểu mô sắc tố ở võng mạc (retinal pigment epithelium-RPE).

Ví dụ về các bệnh về da bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh được nêu trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2005/0214328A1, ngày 29/9/2005. Ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng dày sừng và các triệu chứng đi kèm, các bệnh hoặc các rối loạn về da được đặc trưng bởi sự sinh trưởng quá mức của biểu bì, mụn trứng cá và nếp nhăn.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "chứng dày sừng" chỉ tổn thương bất kỳ trên biểu bì nhận thấy được do có sự phát triển quá giới hạn của lớp sừng, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở chứng dày sừng quang hóa, chứng dày sừng tiết bã nhờn, u gai sừng, viêm nang lông dày sừng (bệnh Darier), chứng dày sừng nang đảo ngược, chứng dày lớp sừng gan bàn tay-bàn chân (keratosis palmaris et plantaris - PPK), chứng dày sừng gan bàn tay và gan bàn chân), chứng dày sừng nang lông và chứng dày sừng stucco. Thuật ngữ "chứng dày sừng quang hóa" còn để chỉ chứng dày sừng tuổi già, chứng dày sừng lão suy, mụn cơm tuổi già, mụn cơm do tiếp xúc với mặt trời, chứng dày sừng do mặt trời, chứng dày sừng lớp da hoặc u sừng. Thuật ngữ "chứng dày sừng tiết bã nhờn" còn để chỉ mụn cơm tiết bã nhờn, mụn cơm tuổi già, hoặc u nhú tế bào nền. Chứng dày sừng được đặc trưng bởi một hoặc nhiều triệu chứng sau: xuất hiện đám xù xì, có vảy, các nốt sần ban đỏ, các mảng da, các gai hoặc các u nhỏ trên bề mặt lộ ra bên ngoài (ví dụ, mặt, tay, tai, cổ, chân và ngực), các u lồi chất sừng chỉ vết sừng ở da, tăng sừng hóa, chứng giãn mao mạch, bệnh sợi đàn hồi, các nốt ruồi nhiễm sắc tố, bong lớp gai, chứng á sừng, chứng loạn sừng, bệnh u nhú, tăng sắc tố ở các tế bào nền, không điển hình

tế bào, các hình dạng nguyên phân, sự dính chặt tế bào-tế bào bất thường, sự thâm nhiễm viêm dày đặc và có lượng nhỏ caxinom tế bào vảy.

Ví dụ về các bệnh hoặc các rối loạn về da được đặc trưng bởi sự phát triển quá mức của biểu bì bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các tình trạng, các bệnh hoặc các rối loạn bất kỳ nhận thấy được do có sự phát triển quá mức của biểu bì, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, sự nhiễm trùng kèm theo virut u nhú, chứng dày sừng do asen, triệu chứng Leser-Trélat, loạn u sừng dạng mụn cơm (warty dyskeratoma - WD), bệnh tắc nang lông (trichostasis spinulosa-TS), chứng đỏ da dày sừng variabilis (erythrokeratođermia variabilis - EKV), thai nhi mắc bệnh vảy cá (bệnh vảy cá ở thai nhi), bệnh ở các khối đệm đầu xương bàn tay, u gai sắc tố đen ở da, bệnh sừng hóa lỗ chân lông, bệnh vảy nến, caxinom tế bào vảy, bệnh u nhú tạo lưới và hội lưu (confluent and reticulated papillomatosis - CRP), mụn cơm có cuống, vết sừng ở da, bệnh cowden (hội chứng đa mô thừa), nốt sần đen da (đermatosis papulosa nigra - DPN), hội chứng nơvi biểu bì (epiđermal nevus syndrome - ENS), bệnh vảy cá thông thường, bệnh truyền nhiễm u mềm, ngứa sần cục và chứng đen dày lớp gai (acanthosis nigricans - AN).

Ví dụ về các rối loạn ở phổi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các rối loạn được nêu trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2005/0239842A1, ngày 27/10/2005. Ví dụ cụ thể bao gồm chứng tăng huyết áp ở phổi và các rối loạn đi kèm. Ví dụ về tăng huyết áp ở phổi và các rối loạn đi kèm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tăng huyết áp phổi nguyên phát (primary pulmonary hypertension - PPH); tăng huyết áp phổi thứ phát (secondary pulmonary hypertension - SPH); PPH gia đình; PPH rải rác; tăng huyết áp tiền mao mạch phổi; tăng huyết áp ở động mạch chính ở phổi (pulmonary arterial hypertension - PAH); tăng huyết áp động mạch ở phổi; tăng huyết áp tự phát ở phổi; bệnh động mạch phổi do huyết khối (thrombotic pulmonary arteriopathy - TPA); bệnh phát sinh đám rối động mạch phổi do huyết khối; tăng huyết áp phổi chức loại I đến IV; và tăng huyết áp phổi do, liên quan đến, hoặc thứ phát của, loạn chức năng tâm thất trái, bệnh ở van hai lá, viêm màng ngoài tim co thắt, hẹp động mạch chủ, bệnh cơ tim, xơ hóa trung thất, dẫn lưu tĩnh mạch phổi bất thường, bệnh tắc tĩnh mạch phổi, bệnh mạch có chất keo, bệnh tim bẩm sinh, nhiễm virut HIV, các thuốc và độc tố như fenfluramin, bệnh tim bẩm sinh, tăng huyết áp tĩnh mạch phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh tế bào khe phổi, rối loạn thở khi ngủ, rối loạn giảm thông khí trong phế nang, thường xuyên ở độ cao, bệnh phổi sơ sinh, loạn sản mao dẫn-phế nang, bệnh tế bào hình liềm, rối loạn

huyết khối khác, nghẽn mạch huyết khối mạn tính, bệnh mô liên kết, luput bao gồm luput da và toàn thân, bệnh do ký sinh trùng Schistosoma, bệnh sarcoit hoặc bệnh u mạch mao mạch ở phổi.

Ví dụ về các rối loạn liên quan đến amiăng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các các rối loạn được nêu trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2006/0100529, ngày 12/05/2005. Ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u trung biểu mô, bệnh bụi do amiăng, tràn dịch màng phổi ác tính, tràn dịch tiết dịch lành tính, sơ cứng màng phổi, vôi hóa màng phổi, làm dày màng phổi lan tỏa, xẹp phổi cuộn tròn, các khối xơ hóa và bệnh ung thư phổi.

Ví dụ về các bệnh do ký sinh trùng gây ra bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh được nêu trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2006/0154880, ngày 13/07/2006. Các bệnh do ký sinh trùng gây ra bao gồm các bệnh và các rối loạn do các ký sinh trùng trùng nội bào ở người gây ra như, nhưng không chỉ giới hạn ở, P. falcifarium, P. ovale, P. vivax, P. malariae, L. donovari, L. infantum, L. aethiopica, L. major, L. tropica, L. mexicana, L. braziliensis, T. Gondii, B. microti, B. divergens, B. coli, C. parvum, C. cayetannsis, E. histolytica, I. belli, S. mansonii, S. haematobium, Trypanosoma ssp., Toxoplasma ssp. và O. volvulus. Bản mô tả còn bộc lộ các bệnh và rối loạn khác do các ký sinh trùng trùng nội bào không phải ở người gây ra như, nhưng không chỉ giới hạn ở, Babesia bovis, Babesia canis, Banesia Gibsoni, Besnoitia darlingi, Cytauxzoon felis, Eimeria ssp., Hammondia ssp. và Theileria ssp.. Ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sốt rét, nhiễm kí sinh trùng babesia, bệnh trypanosoma, bệnh leishmania, bệnh toxoplasma, viêm não-màng não, viêm giác mạc, bệnh do nhiễm amip, bệnh do Giardia, nhiễm bào tử ẩn, bào tử đều, bào tử vòng, bào tử nhỏ, bệnh giun đũa, bệnh giun tóc, bệnh giun móc, bệnh giun lươn, bệnh toxocara (ấu trùng di trú nội tạng), bệnh giun xoắn, bệnh giun chỉ bạch huyết, bệnh giun chỉ onchocerca, bệnh giun chỉ, bệnh do sán lá Schistosoma và viêm da gây ra bởi Schistosoma ở động vật.

Ví dụ về các rối loạn do suy giảm miễn dịch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các rối loạn được nêu trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 11/289,723, nộp ngày 30/11/2005. Ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thiếu hụt adenosin deaminnaza, thiếu hụt kháng thể với Ig bình thường hoặc cao, chứng thất điều hòa giãn mạch, hội chứng tế bào limpho trần, suy giảm miễn dịch thay đổi thường gặp, thiếu hụt Ig

kèm IgM tăng, mất đoạn chuỗi nặng Ig, thiếu hụt IgA, suy giảm miễn dịch do u tuyến ức, loạn sinh dạng lưới, hội chứng Nezelof, thiếu hụt lớp phụ IgG chọn lọc, giảm gama globulin-huyết tạm thời ở trẻ em, hội chứng Wistcott-Aldrich, không gama globulin-huyết liên kết với nhiễm sắc thể X, suy giảm miễn dịch hỗn hợp trầm trọng liên kết với nhiễm sắc thể X.

Ví dụ về các rối loạn CNS bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các rối loạn CNS được nêu trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2005/0143344, ngày 30/06/2005. Ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, đa xơ cứng các rối loạn thần kinh miễn dịch khác như hội chứng Tourette, chứng hoang tưởng, hoặc các rối loạn nhận thức xảy ra trong một thời gian ngắn và rối loạn gây quên, hoặc suy giảm trí nhớ gián đoạn xảy ra mà không có sự suy giảm khác của hệ thần kinh trung ương.

Ví dụ về các tổn thương CNS và các hội chứng đi kèm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các các tổn thương CNS được nêu trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2006/0122228, ngày 08/06/2006. Ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tổn thương/tổn hại CNS và các hội chứng đi kèm, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tổn thương não nguyên phát, tổn thương não thứ phát, tổn thương não do chấn thương, tổn thương não giữa, tổn thương sợi trục lan tỏa, tổn thương đầu, chấn động, hội chứng sau chấn động, đụng giập và rách não, khối tụ máu dưới màng cứng, khối tụ máu ở biểu bì, động kinh sau chấn thương, trạng thái thực vật kéo dài, SCI hoàn toàn, SCI không hoàn toàn, SCI cấp tính, SCI dưới mức cấp tính, SCI mạn tính, hội chứng dây thần kinh trung ương, hội chứng Brown-Sequard, hội chứng dây trước, hội chứng nón tủy, hội chứng đuôi ngựa, choáng do thần kinh, sốc tủy sống, thay đổi nhận thức, đau đầu, buồn nôn, nôn, mất trí nhớ, hoa mắt - chóng mặt, chứng song thị, nhìn mờ, dễ xúc động, rối loạn giấc ngủ, dễ bị kích thích, mất khả năng tập trung, trạng thái bồn chồn, suy giảm hành vi, thiếu hụt nhận thức và động kinh.

Bệnh hoặc các rối loạn khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh do virut, bệnh di truyền, bệnh dị ứng và bệnh tự miễn. Ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, HIV, bệnh viêm gan, hội chứng khó thở ở người lớn, bệnh tiêu xương, bệnh viêm phổi mạn tính, viêm da, xơ hóa nang, sốc do nhiễm trùng máu, nhiễm trùng máu, sốc do nội độc tố, sốc tuần hoàn máu, hội chứng nhiễm trùng máu, tổn thương do tái

tưới máu não sau thiếu máu cục bộ, viêm màng não, bệnh vảy nến, bệnh xơ hóa, chứng suy mòn, bệnh vật chủ kháng lại mảnh ghép, thải loại mảnh ghép, bệnh tự miễn, viêm đốt sống dạng thấp, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, viêm ruột, đa xơ cứng, luput ban đỏ toàn thân, ENL ở bệnh phong, tổn hại do xạ trị, bệnh ung thư, bệnh hen, hoặc tổn thương phế nang do nồng độ oxy cao.

Ví dụ về bệnh xơ vữa động mạch và các tình trạng bệnh lý kèm theo bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh và các tình trạng bệnh lý được bộc lộ trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2002/0054899, ngày 9/5/2002. Ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tất cả các dạng tình trạng bệnh lý đi kèm với xơ vữa động mạch, bao gồm tái phát hẹp sau khi can thiệp mạch như tái tạo hình lòng mạch, đặt ống thanh dẫn, mở mạch bị chẹn và ghép. Tất cả các hình thức can thiệp mạch trong phạm vi của sáng chế bao gồm can thiệp hệ tim mạch và thận, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tái tạo hình lòng mạch ở thận, can thiệp vào động mạch vành dưới da (percutaneous coronary intervention - PCI), tái tạo hình lòng mạch động mạch vành dưới da (percutaneous transluminal coronary angioplasty - PTCA), tạo hình động mạch cảnh dưới da (carotid percutaneous transluminal angioplasty - PTA), ghép nối ống tắt cầu động mạch vành, tái tạo hình lòng mạch bằng đặt ống thanh dẫn, can thiệp vào các động mạch vùng xương chậu, các động mạch đùi hoặc vùng kheo qua ống ngoại vi dưới da và can thiệp phẫu thuật nhờ sử dụng các miếng ghép nhân tạo được tẩm thuốc. Bảng dưới đây liệt kê các động mạch chính có thể cần được điều trị. Tất cả các động mạch này đều được dự tính trong bản mô tả này :

Bảng 1

Động mạch	Vùng cơ thể được cung cấp máu
Nách	Vai và nách
Cánh tay	Cánh tay trên
Cánh tay-đầu	Đầu, cổ và cánh tay
Bụng	Chia ra thành các động mạch ở dạ dày trái, lách và gan
Động mạch cảnh chung	Cổ
Xương chậu	Chia ra thành các động mạch bên trong và bên ngoài xương chậu
Động mạch vành	Tim

Đùi sâu	Bắp đùi
Ngón	Ngón tay
Xương mu bàn chân	Bàn chân
Động mạch cảnh bên ngoài	Cổ và các vùng bên trong đầu
Xương chậu ngoài	Động mạch đùi
Đùi	Bắp đùi
Dạ dày	Dạ dày
Gan	Gan, túi mật, tuyến tụy và tá tràng
Màng treo tràng dưới	Đại tràng trở xuống, trực tràng và thành xương chậu
Động mạch cảnh bên trong	Cổ và các vùng bên trong đầu
Xương chậu trong	Trực tràng, bàng quang tiết niệu, cơ quan sinh dục ngoài, các cơ mông, tử cung và âm đạo
Dạ dày trái	Thực quản và dạ dày
Xương cùng giữa	Xương cùng
Buồng trứng	Các buồng trứng
Cung gan bàn tay	Tay
Xương mác	Bắp chân
Vùng kheo	Đầu gối
Xương chày sau	bắp chân
Phổi	Phổi
Xương quay	Cẳng tay
Thận	Thận
Lách	Dạ dày, tuyến tụy và lá lách
Dưới đòn	Vai
Màng treo ruột trên	Tuyến tụy, ruột non, đại tràng ngang và trở lên
Tinh hoàn	Tinh hoàn
Xương trụ	Cẳng tay

Ví dụ về rối loạn chức năng ngủ và các hội chứng đi kèm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các rối loạn và hội chứng được bộc lộ trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2005/0222209A1, ngày 6/10/2005. Ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ

giới hạn ở, ngáy, ngạt khi ngủ, mất ngủ, cơn ngủ kịch phát, hội chứng chân không nghỉ, ác mộng khi ngủ, mộng du và loạn chức năng ngủ kết hợp với các tình trạng viêm hoặc thần kinh mạn tính. Các tình trạng viêm hoặc thần kinh mạn tính, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hội chứng đau vùng phức hợp, đau lưng thấp mạn tính, đau xương cơ, viêm khớp, bệnh thần kinh rễ, đau do ung thư, đau xơ cơ, hội chứng mệt mỏi mạn tính, đau nội tạng, đau bàng quang, viêm tụy mạn tính, đau do bệnh thần kinh (tiểu đường, sau khi bị bệnh mụn rộp, chấn thương hoặc viêm) và các rối loạn thoái hóa thần kinh như Bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, xơ cứng cột bên teo cơ, đa xơ cứng, bệnh Huntington, vận động chậm; cứng cơ; run do hội chứng Parkinson; dáng đi do hội chứng Parkinson; cứng vận động; suy nhược; kém trí nhớ lâu dài, hội chứng Rubinstein-Taybi (Rubinstein-Taybi syndrome - RTS); sa sút trí tuệ; mất ổn định tư thế; rối loạn giảm năng vận động; rối loạn synuclein; teo đa hệ thống; thoái hóa vân chất xám; teo trám cầu tiểu não; hội chứng Shy-Drager; bệnh ở dây thần kinh vận động với các đặc tính của hội chứng Parkinson; sa sút trí tuệ thân Lewy; rối loạn bệnh Tau; liệt trên nhân nặng dần; thoái hóa có bản chất corticoit; sa sút trí tuệ trán thái dương; rối loạn bệnh dạng tinh bột; kém nhận thức nhẹ; bệnh Alzheimer với hội chứng Parkinson; bệnh Wilson; bệnh Hallervorden-Spatz; bệnh Chediak-Hagashi; SCA-3 mất điều hòa dây sống tiểu não; Hội chứng Parkinson rối loạn trương lực liên kết với nhiễm sắc thể X; bệnh prion; rối loạn tăng vận động; chứng múa giật; chứng múa vung; run do rối loạn trương lực; Xơ cứng cột bên teo cơ (Amyotrophic Lateral Sclerosis - ALS); giật rung cơ và chấn thương CNS.

Ví dụ về bệnh hemoglobin và các rối loạn đi kèm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh và các rối loạn được nêu trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2005/0143420A1, ngày 30/06/2005. Ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh hemoglobin, thiếu máu hồng cầu hình liềm và các rối loạn khác bất kì liên quan đến sự biệt hóa các tế bào CD34+.

Ví dụ về các rối loạn đi kèm TNFα bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các rối loạn được nêu trong công bố đơn quốc tế số WO 98/03502 và WO 98/54170. Ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhiễm nội độc tố huyết hoặc hội chứng sốc do độc; chứng suy mòn; hội chứng suy hô hấp ở người lớn; bệnh tiêu xương như bệnh viêm khớp; chứng tăng canxi huyết; phản ứng của vật chủ chống lại mảnh ghép; sốt rét thể não; viêm; phát triển khối u; bệnh sưng viêm phổi mạn tính; tổn thương do truyền dịch; nhồi máu cơ tim; đột quỵ; sốc tuần hoàn; viêm khớp dạng thấp; bệnh Crohn; nhiễm virut

HIV và AIDS; các rối loạn khác như viêm khớp dạng thấp, viêm đốt sống thấp khớp, viêm xương khớp và các tình trạng viêm khớp khác, sốc nhiễm trùng, nhiễm trùng, sốc do nội độc tố, bệnh vật chủ chống lại mảnh ghép, suy nhược, bệnh Crohn, viêm đại tràng gây loét, đa xơ cứng, luput ban đỏ toàn thân, ENL ở bệnh phong, HIV, AIDS và các bệnh nhiễm trùng cơ hội ở bệnh AIDS; các rối loạn đi kèm như sốc do nhiễm trùng, nhiễm trùng, sốc do nội độc tố, sốc huyết động lực và hội chứng nhiễm trùng, tổn thương do truyền lại máu sau thiếu máu cục bộ, sốt rét, nhiễm mycobacteria, viêm màng não, bệnh vảy nến, suy tim sung huyết, bệnh xơ hóa, chứng suy mòn, thải loại mảnh ghép, tình trạng ung thư hoặc sinh u, bệnh hen suyễn, bệnh tự miễn, tổn hại do bức xạ và tổn thương phế nang tăng oxy; bệnh truyền nhiễm virut, như bệnh gây ra bởi virut herpes; bệnh viêm kết mạc do virut; hoặc bệnh viêm da dị ứng.

Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng trong các ứng dụng miễn dịch khác nhau, cụ thể là, sử dụng hợp chất theo sáng chế kết hợp với vacxin, ví dụ dưới dạng tá dược cho vacxin. Mặc dù các phương pháp và các cách bất kỳ sử dụng hợp chất theo sáng chế kết hợp với vacxin được dự tính trong bản mô tả, ví dụ không giới hạn về việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế dưới dạng tá dược cho vacxin theo chế độ dùng được bộc lộ trong Đơn tạm thời Mỹ số 60/712,823, nộp ngày 01/09/2005. Các phương án này cũng bộc lộ việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế kết hợp với các vacxin để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư hoặc các bệnh truyền nhiễm và các ứng dụng khác của các hợp chất theo sáng chế như nhưng không chỉ giới hạn ở việc làm giảm hoặc làm mất sự mẫn cảm của các phản ứng dị ứng.

Liều dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể của nó, thay đổi phụ thuộc vào các yếu tố như: chỉ định cụ thể để điều trị, phòng ngừa, hoặc kiểm soát; tuổi và tình trạng của người bệnh; và lượng của hoạt chất thứ hai được sử dụng, nếu có. Nhìn chung, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, clathrat, chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó, có thể được dùng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 500mg mỗi ngày và có thể được điều chỉnh theo cách thông thường (ví dụ, lượng giống nhau được sử dụng mỗi ngày của giai đoạn điều trị, phòng ngừa và kiểm soát), theo đợt điều trị (ví dụ, một tuần dùng, một tuần nghỉ), hoặc theo lượng tăng hoặc giảm trong suốt đợt điều trị, phòng ngừa hoặc kiểm soát. Theo các phương án khác, liều dùng có thể từ 1mg đến 300mg, từ 0,1mg đến 150mg, từ 1mg đến 200mg, từ 10mg

đến 100mg, từ 0,1mg đến 50mg, từ 1mg đến 50mg, từ 10mg đến 50mg, từ 20mg đến 30mg, hoặc từ 1mg đến 20mg.

Các hoạt chất thứ hai

Hợp chất được đề xuất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, tiền dược chất, clathrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó, có thể được sử dụng kết hợp với các dược chất khác ("các hoạt chất thứ hai") trong phương pháp và dược phẩm được đề xuất theo sáng chế. Một số hỗn hợp có thể có tác dụng hiệp đồng trong điều trị các bệnh hoặc rối loạn cụ thể và tình trạng bệnh lý và triệu chứng đi kèm các bệnh hoặc rối loạn này. Hợp chất được đề xuất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, clathrat, chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó, cũng có thể có tác dụng làm giảm các tác dụng không mong muốn do sử dụng một số hoạt chất thứ hai và ngược lại.

Một hoặc nhiều dược chất hoặc hoạt chất thứ hai có thể được sử dụng trong phương pháp và dược phẩm theo sáng chế. Hoạt chất thứ hai có thể là các hợp chất phân tử lớn (ví dụ protein) hoặc có thể là hợp chất phân tử nhỏ (ví dụ các hợp chất tổng hợp vô cơ, hữu cơ kim loại, hoặc hữu cơ).

Ví dụ về hoạt chất phân tử lớn bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, các yếu tố tăng trưởng tạo máu, xytokin, kháng thể đơn dòng và đa dòng. Ví dụ cụ thể về hoạt chất này là các kháng thể đơn dòng kháng CD40 (ví dụ, SGN-40); thuốc ức chế histon deaxetlyaza (ví dụ, SAHA và LAQ 824); thuốc ức chế protein-90 sốc nhiệt (ví dụ, 17-AAG); thuốc ức chế thụ thể 1 của kinaza - yếu tố tăng trưởng tương tự insulin; thuốc ức chế thụ thể kinaza-yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (ví dụ, PTK787); thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng insulin; thuốc ức chế axit lysophosphatidic axyltransreraza; thuốc ức chế IkB kinaza; thuốc ức chế p38MAPK; thuốc ức chế EGFR (ví dụ, gefitinib và erlotinib HCL); kháng thể HER-2 (ví dụ, trastuzumab (Herceptin®) và pertuzumab (Omnitarg™)); kháng thể VEGFR (ví dụ, bevacizumab (Avastin™)); thuốc ức chế VEGFR (ví dụ, thuốc ức chế kinaza đặc hiệu flk-1, SU5416 và ptk787/zk222584); thuốc ức chế PI3K (ví dụ, wortmannin); thuốc ức chế C-Met (ví dụ, PHA-665752); kháng thể đơn dòng (ví dụ, rituximab (Rituxan®), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) và G250); và kháng thể kháng TNF-α. Ví dụ về hoạt chất phân tử nhỏ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các thuốc kháng ung thư và thuốc kháng sinh (ví dụ, clarithromyxin).

Các hoạt chất thứ hai cụ thể có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế thay đổi phụ thuộc vào chỉ định điều trị, phòng ngừa hoặc kiểm soát cụ thể.

Ví dụ, để điều trị, phòng ngừa hoặc kiểm soát bệnh ung thư, các hoạt chất thứ hai bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở: semaxanib; xyclosporin; etanerxept; doxyxyclin; bortezomib; lapatinib (Tykerb®); axivixin; aclarubixin; acodazol hydroclorua; acronin; adozelesin; aldesleukin; altretamin; ambomyxin; ametantron axetat; amsacrin; anastrozol; anthramyxin; asparaginaza; asperlin; azaxitidin; azetepa; azotomyxin; batimastat; benzodepa; bicalutamit; bisantren hydroclorua; bisnafit dimesylat; bizelesin; bleomyxin sulfat; brequinar natri; bropirimin; busulfan; cactinomyxin; calusteron; caraxemit; carbetime; cacboplatin; carmustin; carubixin hydroclorua; carzelesin; xedefingol; xelecoxib; clorambuxil; xirolemyxin; xisplatin; cladribin; crisnatol mesylat; xyclophosphamit; xytarabin; dacarbazin; dactinomyxin; daunorubixin hydroclorua; dexitabin; dexormaplatin; dezaguanin; dezaguanin mesylat; diaziquon; doxetaxel; doxorubixin; doxorubixin hydroclorua; droloxifen; droloxifen xitrat; dromostanolone propionat; duazomyxin; edatrexat; eflornithin hydroclorua; elsamitruxin; enloplatin; enpromat; epipropidin; epirubixin hydroclorua; erbulozol; esorubixin hydroclorua; estramustin; estramustin phosphat natri; etanidazol; etoposit; etoposit phosphat; etoprin; fadrozol hydroclorua; fazarabin; fenretinit; floxuridin; fludarabin phosphat; flouraxil; fluroxitabin; fosquidon; fostriexin natri; gemxitabin; gemxitabin hydroclorua; hydroxyure; idarubixin hydroclorua; ifosfamit; ilmofosin; iproplatin; irinotexan; irinotexan hydroclorua; lanreotit axetat; letrozol; leuprolide axetat; liarozol hydroclorua; lometrexol natri; lomustin; losoxantron hydroclorua; masoprocol; maytansin; meclorethamin hydroclorua; megestrol axetat; melengestrol axetat; melphalan; menogaril; mercaptopurin; methotrexat; methotrexat natri; metoprin; meturedepa; mitindomit; mitocarxin; mitocromin; mitogillin; mitomalxin; mitomyxin; mitosper; mitotan; mitoxantron hydroclorua; axit mycophenolic; nocodazol; nogalamyxin; ormaplatin; oxisuran; paclitaxel; pegaspargaza; peliomyxin; pentamustin; peplomyxin sulfat; perfosfamit; pipobroman; piposulfan; piroxantron hydroclorua; plicamyxin; plomestan; porfime natri; porfiromyxin; prednimustin; procarbazin hydroclorua; puromyxin; puromyxin hydroclorua; pyrazofurin; riboprin; safingol; safingol hydroclorua; semustin; simtrazen; sparfosat natri; sparsomyxin; spirogermanium hydroclorua; spiromustin; spiroplatin; streptonigrin; streptozoxin; sulofenur; talisomyxin;

tecogalan natri; taxoter; tegafur; teloxantron hydroclorua; temoporfin; teniposit; teroxiron; testolacton; thiamiprin; thioguanin; thiotepa; tiazofurin; tirapazamin; toremifene xitrat; trestolone axetat; trixiribin phosphat; trimetrexat; trimetrexat glucuronat; triptorelin; tubulozol hydroclorua; uraxil từ hạt cải; uredepa; vapreotit; verteporfin; vinblastin sulfat; vincristin sulfat; vindesin; vindesin sulfat; vinepidin sulfat; vinglyxinat sulfat; vinleurosin sulfat; vinorelbin tartrat; vinrosidin sulfat; vinzolidin sulfat; vorozol; zeniplatin; zinostatin; và zorubixin hydroclorua.

Các hoạt chất thứ hai khác bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở: 20-epi-1,25 dihydroxyvitamin D3; 5-ethynyluraxil; abirateron; aclarubixin; axylfulven; adexypenol; adozelesin; aldesleukin; các chất đối kháng ALL-TK; altretamin; ambamustin; amidox; amifostin; axit aminolevulinic; amrubixin; amsacrin; anagrelit; anastrozol; andrographolit; các chất ức chế tạo mạch; chất đối kháng D; chất đối kháng G; antarelix; kháng protein-1 tạo hình lưng; kháng androgen, caxinom tuyến tiền liệt; kháng estrogen; kháng neoplaston; các oligonucleotit đối nghĩa; aphidicolin glyxinat; chất điều biến gen của quá trình chết của tế bào theo chương trình; các chất điều hòa quá trình chết của tế bào theo chương trình; axit apurinic; ara-CDP-DL-PTBA; arginin deaminaza; asulacrin; atamestan; atrimustin; axinastatin 1; axinastatin 2; axinastatin 3; azasetron; azatoxin; azatyrosin; các chất dẫn xuất baccatin III; balanol; batimastat; các chất đối kháng BCR/ABL; benZoclorin; benzoylstaurosporin; các chất dẫn xuất beta lactam; beta-alethin; betaclamyxin B; axit betulinic; các chất ức chế bFGF; bicalutamit; bisantren; bisaziridinylspermin; bisnafit; bistraten A; bizelesin; breflat; bropirimin; budotitan; buthionin sulfoximin; calxipotriol; calphostin C; các chất dẫn xuất camptothexin; capexitabin; carboxamit-amino-triazol; carboxyamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; chất ức chế có nguồn gốc từ sụn; carzelesin; các chất ức chế casein kinaza (ICOS); castanospermin; xecropin B; xetrorelix; clorln; cloquinoxalin sulfonamit; xicaprost; cis-porphyrin; cladribin; các chất tương tự clomifen; clotrimazol; collismyxin A; collismyxin B; combretastatin A4; chất tương tự combretastatin; conagenin; crambesxidin 816; crisnatol; cryptophyxin 8; các chất dẫn xuất cryptophyxin A; curaxin A; xyclopentanthraquinon; xycloplatam; xypemyxin; xytarabinocfosfat; yếu tố hủy bào; xytostatin; dacliximab; dexitabin; dehydrodidemnin B; deslorelin; dexamethason; dexifosfamit; dexrazoxan; dexverapamil; diaziquon; didemnin B; didox; dietylnorspermin; dihydro-5-azaxytidin; dihydrotaxol, 9-; dioxamyxin; diphenyl

spiromustin; doxetaxel; docosanol; dolasetron; doxifluridin; doxorubixin; droloxifen; dronabinol; duocarmycin SA; ebselen; ecomustin; edelfosin; edrecolomab; eflornithin; elemen; emitefur; epirubixin; epristerit; estramustin; các chất chủ vận estrogen; các chất đối kháng estrogen; etanidazol; etoposit phosphat; exemestan; fadrozol; fazarabin; fenretinit; filgrastim; finasterit; flavopiridol; flezelastin; fluasteron; fludarabin; flodaunorunixin hydroclorua; forfenimex; formestan; fostriexin; fotemustin; gadolinium texaphyrin; gali nitrat; galoxitabin; ganirelix; các chất ức chế gelatinaza; gemxitabin; các chất ức chế glutathion; hepsulfam; heregulin; hexametylen bisaxetamit; hyperixin; axit ibandronic; idarubixin; idoxifen; idramanton; ilmofosin; ilomastat; imatinib (Gleevec®), imiquimod; các peptit kích thích miễn dịch; chất ức chế thụ thể 1 yếu tố tăng trưởng giống insulin; các chất chủ vận interferon; interferon; interleukin; iobenguane; iododoxorubixin; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladin; isobengazol; isohomohalicondrin B; itasetron; jasplakinolit; kahalalit F; lamellarin-N triaxetat; lanreotit; leinamyxin; lenograstim; lentinan sulfat; leptolstatin; letrozol; chất ức chế bệnh bạch cầu; alpha interferon bạch cầu; leuprolit+estrogen+progesteron; leuprorelin; levamisol; liarozol; chất tương tự polyamin mạch thẳng; peptit disaccharit ưa béo; các hợp chất platin ưa béo; lissoclinamit 7; lobaplatin; lombrixin; lometrexol; lonidamin; losoxantron; loxoribin; lurtotexan; lutetium texaphyrin; lysofyllin; các peptit thủy phân; maitansin; mannostatin A; marimastat; masoprocol; maspin; các chất ức chế matrilysin; các chất ức chế metalloproteinaza nền; menogaril; merbaron; meterelin; methioninaza; metoclopramit; chất ức chế MIF; mifepriston; miltefosin; mirimostim; mitoguazon; mitolactol; chất tương tự mitomyxin; mitonafit; yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi mitotoxin -saporin; mitoxantron; mofaroten; molgramostim; Erbitux, kích thích tố sinh dục màng đệm ở người; monophosphoryl lipit A+ sk thành tế bào vi khuẩn myobacteria; mopidamol; chất kháng ung thư từ hạt cải; mycaperoxit B; chất chiết từ thành tế bào vi khuẩn mycobacteria; myriaporon; N-axetyldinalin; các benzamit được thế ở vị trí N; nafarelin; nagrestip; naloxon+pentazoxin; napavin; naphterpin; nartograstim; nedaplatin; nemorubixin; axit neridronic; nilutamit; nisamyxin; chất điều biến oxit nitric; nitroxit chất chống oxi hóa; nitrullyn; oblimersen (Genasense®); O6-benzylguanin; octreotit; okixenon; oligonucleotit; onapriston; ondansetron; ondansetron; oraxin; chất cảm ứng xytokin dùng đường uống; ormaplatin; osateron; oxaliplatin; oxaunomyxin; paclitaxel; chất tương tự paclitaxel; các chất dẫn xuất paclitaxel; palauamin; palmitoylrhizoxin; axit

pamidronic; panaxytriol; panomifen; parabactin; pazelliptin; pegaspargaza; peldesin; pentosan polysulfat natri; pentostatin; pentrozol; perflubron; perfosfamit; rượu perillyl; phenazinomyxin; phenylaxetat; các chất ức chế phosphataza; pixibanil; pilocarpin hydroclorua; pirarubixin; piritrexim; plaxetin A; plaxetin B; chất ức chế yếu tố hoạt hóa plasminogen; phức của platin; các hợp chất của platin; phức platin-triamin; porfime natri; porfiromyxin; prednison; propyl bis-acridon; prostaglandin J2; các chất ức chế proteasom; chất điều biến miệc dịch trên cơ sở protein A; chất ức chế protein kinaza C; các chất ức chế protein kinaza C, vi tảo; các chất ức chế protein tyrosin phosphataza; các chất ức chế purin nucleosit phosphorylaza; purpurin; pyrazoloacridin; liên hợp hemoglobin polyoxyetylen được pyridoxyl hóa; các chất đối kháng raf; raltitrexed; ramosetron; các chất ức chế ras farnesyl protein transferaza; các chất ức chế ras; chất ức chế ras-GAP; retelliptin khử metyl hóa; rhenium Re 186 etidronat; rhizoxin; ribozym; RII retinamit; rohitukin; romurtit; roquinimex; rubiginon B1; ruboxyl; safingol; saintopin; SarCNU; sarcophytol A; sargramostim; chất mô phỏng Sdi 1; semustin; chất ức chế 1 có nguồn gốc từ sự lão hóa; oligonucleotit có nghĩa; các chất ức chế quá trình dẫn truyền tín hiệu; sizofiran; sobuzoxan; natri borocaptat; natri phenylaxetat; solverol; protein liên kết somatomedin; sonermin; axit sparfosic; spicamyxin D; spiromustin; splenopentin; spongistatin 1; squalamin; stipiamit; các chất ức chế stromelysin; sulfinosin; chất đối kháng peptit kích hoạt mạch quá mức ở ruột; suradista; suramin; swainsonin; tallimustin; tamoxifen methiodua; tauromustin; tazaroten; tecogalan natri; tegafur; tellurapyrylium; các chất ức chế telomeraza; temoporfin; teniposit; tetraclodecaoxit; tetrazomin; thaliblastin; thiocoralin; thrombopoietin; thrombopoietin mimetic; thymalfasin; chất kích thích thụ thể thymopoietin; thymotrinan; hormon kích thích tuyến giáp; thiếc etyl etiopurpurin; tirapazamin; titanoxen biclorua; topsentin; toremifen; các chất ức chế dịch mã; tretinoin; triaxetyluridin; trixiribin; trimetrexat; triptorelin; tropisetron; turosterit; các chất ức chế tyrosin kinaza; tyrphostin; các chất ức chế UBC; ubenimex; chất ức chế sự tăng trưởng có nguồn gốc từ xoang niệu sinh dục; các chất đối kháng thụ thể urokinaza; vapreotit; variolin B; velaresol; veramin; verdin; verteporfin; vinorelbin; vinxaltin; vitaxin; vorozol; zanoteron; zeniplatin; zilascorb; và zinostatin stimalamer.

Các hoạt chất thứ hai cụ thể bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, 2-metoxyestradiol, telomestatin, các chất cảm ứng sự chết tế bào theo chương trình ở các tế bào đa u tủy (ví dụ, TRAIL), statin, semaxanib, xyclosporin, etanercept, doxyxyclin,

bortezomib, oblimersen (Genasense®), remicade, doxetaxel, xelecoxib, melphalan, dexamethason (Decadron®), steroit, gemxitabin, xisplatin, temozolomit, etoposit, xyclophosphamit, temodar, cacboplatin, procarbazin, gliadel, tamoxifen, topotexan, methotrexat, Arisa®, taxol, taxoter, flouraxil, leucovorin, irinotexan, xeloda, CPT-11, interferon alpha, interferon alpha pegyl hóa (ví dụ PEG INTRON-A), capexitabin, xisplatin, thiotepa, fludarabin, cacboplatin, daunorubixin dạng liposom, xytarabin, doxetaxol, paxilitaxel, vinblastin, IL-2, GM-CSF, dacarbazin, vinorelbin, axit zoldronic, palmitronat, biaxin, busulphan, prednison, bisphosphonat, asen trioxit, vincristin, doxorubixin (Doxil®), paclitaxel, ganxiclovir, adriamyxin, estramustin natri phosphat (Emcyt®), sulindac và etoposit.

Theo phương án khác, ví dụ về các hoạt chất thứ hai cụ thể theo chỉ định để điều trị, phòng ngừa hoặc kiểm soát bệnh có thể được tìm thấy trong các tài liệu xem sau: các patent Mỹ số 6,281,230 và 5,635,517; các công bố đơn Mỹ số 2004/0220144, 2004/0190609, 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0154880, 2006/0122228,and 2005/0143344; và đơn tạm thời Mỹ số 60/631,870.

Ví dụ về các hoạt chất thứ hai có thể được sử dụng để điều trị, phòng ngừa và/hoặc kiểm soát chứng đau bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, các thuốc điều trị thông thường được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau như thuốc chống trầm cảm, thuốc chống co giật, thuốc chống tăng huyết áp, thuốc chống chứng lo âu, các tác nhân chẹn kênh canxi, thuốc giãn cơ, thuốc giảm đau không chứa thuốc ngủ, thuốc giảm đau opioit, thuốc chống viêm, thuốc ức chế cox-2, các tác nhân điều biến miễn dịch, các thuốc kích thích hoặc thuốc đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin alpha, các thuốc ức chế miễn dịch, các corticosteroit, hyperbaric oxy, ketamin, các thuốc gây mê khác, các thuốc đối kháng NMDA, và các thuốc điều trị bệnh khác được tìm thấy, ví dụ, trong tài liệu Physician's Desk Reference 2003. Ví dụ cụ thể bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, axit salixylic axetat (Aspirin®), xelecoxib (Celebrex®), Enbrel®, ketamin, gabapentin (Neurontin®), phenytoin (Dilantin®), carbamazepin (Tegretol®), oxcarbazepin (Trileptal®), axit valproic (Depakene®), morphin sulfat, hydromorphon, prednison, griseofulvin, penthonium, alendronat, dyphenhydramit, guanethidin, ketorolac (Acular®), thyrocalxitonin, dimetylsulfoxit (DMSO), clonidin (Catapress®), bretylium, ketanserin, reserpin, droperidol, atropin, phentolamin, bupivacain, lidocain, axetaminophen,

nortriptylin (Pamelor®), amitriptylin (Elavil®), imipramin (Tofranil®), doxepin (Sinequan®), clomipramin (Anafranil®), fluoxetin (Prozac®), sertralin (Zoloft®), naproxen, nefazodon (Serzone®), venlafaxin (Effexor®), trazodon (Desyrel®), bupropion (Wellbutrin®), mexiletin, nifedipin, propranolol, tramadol, lamotrigin, vioxx, ziconotit, ketamin, dextromethorphan, benzodiazepin, baclofen, tizanidin và phenoxybenzamin.

Ví dụ về các hoạt chất thứ hai có thể được sử dụng để điều trị, phòng ngừa và/hoặc kiểm soát bệnh thoái hoá điểm vàng và các hội chứng đi kèm bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, steroit, thuốc làm nhạy sáng, integrin, thuốc chống oxy hóa, interferon, dẫn xuất của xanthin, hormon sinh trưởng, yếu tố dinh dưỡng thần kinh, thuốc điều hòa sự tạo mạch mới, kháng thể kháng-VEGF, prostaglandin, thuốc kháng sinh, estrogen thực vật, hợp chất kháng viêm hoặc hợp chất chống tạo mạch, hoặc hỗn hợp của chúng. Ví dụ cụ thể bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, verteporfin, purlytin, an angiostatic steroit, rhuFab, interferon-2α, pentoxifylline, tin etiopurpurin, motexafin, lucentis, lutetium, 9-flo-11,21-dihydroxy-16, 17-1-metyletylidinbis(oxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion, latanoprost (xem patent Mỹ số 6,225,348), tetraxyclin và các chất dẫn xuất của nó, rifamyxin và các chất dẫn xuất của nó, macrolit, metronidazol (các patent Mỹ số 6,218,369 và 6,015,803), genistein, genistin, 6'-O-Mal genistin, 6'-O-Ac genistin, daidzein, daidzin, 6'-O-Mal daidzin, 6'-O-Ac daidzin, glycitein, glyxitin, 6'-O-Mal glyxitin, biochanin A, formononetin (U.S. Patent No. 6,001,368), triamxinolon axetomit, dexamethason (patent Mỹ số 5,770,589), thalidomit, glutathion (patent Mỹ số 5,632,984), yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi bazơ (bFGF), yếu tố tăng trưởng chuyển dạng b (TGF-b), yếu tố dinh dưỡng thần kinh có nguồn gốc từ não (BDNF), yếu tố hoạt hóa plasminogen typ 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetech Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant và mô cấy RETISERT (Bausch & Lomb).

Ví dụ về các hoạt chất thứ hai có thể được sử dụng để điều trị, phòng ngừa và/hoặc kiểm soát các bệnh về da bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc làm tróc lớp sừng da, retinoit, axit α-hydroxy, các thuốc kháng sinh, colagen, độc tố botulinum, interferon, steroit và các thuốc điều biến miễn dịch. Ví dụ cụ thể bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, 5-flouraxil, masoprocol, axit tricloaxetic, axit salixylic, axit lactic, amoni lactat, ure, tretinoin, isotretinoin, các thuốc kháng sinh, colagen, độc tố botulinumum, interferon, corticosteroit, axit transretinoic và colagen như colagen từ nhau thai người, colagen từ

nhau thai động vật, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Xymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast và Isolagen.

Ví dụ về các hoạt chất thứ hai có thể được sử dụng để điều trị, phòng ngừa và/hoặc kiểm soát tăng áp động mạch phổi và các rối loạn đi kèm bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc chống đông máu, thuốc lợi tiểu, glycosit cho tim, thuốc chẹn kênh canxi, thuốc gây giãn mạch, thuốc tương tự prostaxyclin, các thuốc đối kháng endothelin, các thuốc ức chế phosphodiesteraza (ví dụ các thuốc ức chế PDE V), các thuốc ức chế endopeptidaza, các thuốc làm giảm nồng độ lipit, các thuốc ức chế thromboxan và các thuốc điều trị khác đã biết làm giảm áp lực động mạch phổi. Ví dụ cụ thể bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, warfarin (Coumadin®), thuốc lợi tiểu, glycosit cho tim, digoxin-oxy, diltiazem, nifedipin, thuốc gây giãn mạch như prostaxyclin (ví dụ prostaglandin I2 (PGI2), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostinil (Remodulin®), oxit nitric (NO), bosentan (Tracleer®), amlodipin, epoprostenol (Floran®), treprostinil (Remodulin®), prostaxyclin, tadalafil (Cialis®), simvastatin (Zocor®), omapatrilat (Vanlev®), irbesartan (Avapro®), pravastatin (Pravachol®), digoxin, L-arginine, iloprost, betaprost và sildenafil (Viagra®).

Ví dụ về các hoạt chất thứ hai có thể được sử dụng để điều trị, phòng ngừa và/hoặc kiểm soát các rối loạn đi kèm amiăng bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, antraxyclin, platin, tác nhân alkyl hóa, oblimersen (Genasense®), xisplatin, xyclophosphamit, temodar, cacboplatin, procarbazin, gliadel, tamoxifen, topotexan, methotrexat, taxoter, irinotexan, capexitabin, xisplatin, thiotepa, fludarabin, cacboplatin, liposomal daunorubixin, xytarabin, doxetaxol, paxilitaxel, vinblastin, IL-2, GM-CSF, dacarbazin, vinorelbin, axit zoldronic, palmitronat, biaxin, busulphan, prednison, bisphosphonat, asen trioxit, vincristin, doxorubixin (Doxil®), paclitaxel, ganxiclovir, adriamyxin, bleomyxin, hyaluronidaza, mitomyxin C, mepacrin, thiotepa, tetraxyclin và gemxitabin.

Ví dụ về các hoạt chất thứ hai có thể được sử dụng để điều trị, phòng ngừa và/hoặc kiểm soát các bệnh do ký sinh trùng gây ra bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, cloquin, quinin, quinidin, pyrimethamin, sulfadiazin, doxyxyclin, clindamyxin, mefloquin, halofantrin, primaquin, hydroxycloquin, proguanil, atovaquon, azithromyxin, suramin, pentamidin, melarsoprol, nifurtimox, benznidazol, amphoterixin B, các hợp chất antimon hóa trị năm (ví dụ natri stiboglucuronat), interfereon gamma, itraconazol, hỗn hợp chứa

promastigot và BCG chết, leucovorin, corticosteroit, sulfonamit, spiramyxin, IgG (serology), trimethoprim và sulfamethoxazol.

Ví dụ về các hoạt chất thứ hai có thể được sử dụng để điều trị, phòng ngừa và/hoặc kiểm soát các rối loạn do suy giảm miễn dịch bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở: các thuốc kháng sinh (chữa bệnh hoặc phòng bệnh) như, nhưng không chỉ giới hạn ở, ampixilin, tetraxyxlin, penixilin, xephalosporin, streptomyxin, kanamyxin và erythromyxin; các thuốc khác virut như, nhưng không chỉ giới hạn ở, amantadin, rimantadin, axyclovir và ribavirin; globulin miễn dịch; plasma; các thuốc tăng cường miễn dịch như, nhưng không chỉ giới hạn ở, levamisol và isoprinosin; các tác nhân sinh học như, nhưng không chỉ giới hạn ở, gammaglobulin, chất chuyển, interleukin và interferon; các hormon như, nhưng không chỉ giới hạn ở, hormon tuyến ức; và các tác nhân miễn dịch khác như, nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc kích thích tế bào B (ví dụ BAFF/BlyS), xytokin (ví dụ IL-2, IL-4 và IL-5), các yếu tố sinh trưởng (ví dụ TGF-α), các kháng thể (ví dụ kháng-CD40 và IgM), các oligonucleotit chứa motip CpG không được metyl hóa và các vacxin (ví dụ các vacxin peptit khối u và virut).

Ví dụ về các hoạt chất thứ hai có thể được sử dụng để điều trị, phòng ngừa và/hoặc kiểm soát các rối loạn CNS bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở: opioit; thuốc kích thích hoặc thuốc đối kháng dopamin, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, Levodopa, L-DOPA, cocain, α-metyl-tyrosin, reserpin, tetrabenazin, benzotropin, pargylin, fenodolpam mesylat, cabergolin, pramipexol dihydroclorua, ropinorol, amantadin hydroclorua, selegilin hydroclorua, carbidopa, pergolit mesylat, Sinemet CR và Symmetrel; thuốc ức chế MAO, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, iproniazit, clorgylin, phenelzin và isocarboxazit; thuốc ức chế COMT, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tolcapon và entacapon; thuốc ức chế cholinesteraza, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, physostigmin saliclat, physostigmin sulfat, physostigmin bromua, meostigmin bromua, neostigmin metylsulfat, ambenonim clorua, edrophonium clorua, tacrin, pralidoxim clorua, obidoxim clorua, trimedoxim bromua, diaxetyl monoxim, endrophonium, pyridostigmin và demecarium; các chất chống viêm, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, naproxen natri, diclofenac natri, diclofenac kali, xelecoxib, sulindac, oxaprozin, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofen, ketoprofen, nabumeton, refecoxib, methotrexat, leflunomit, sulfasalazin, các muối của vàng, Globulin miễn dịch Rho-D, mycophenylat mofetil, xyclosporin, azathioprin, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, axit salixylic, axetylaxit

salixylic, metyl salixylat, diflunisal, salsalat, olsalazin, sulfasalazin, axetaminophen, indomethaxin, sulindac, axit mefenamic, meclofenamat natri, tolmetin, ketorolac, diclofenac, flurbinprofen, oxaprozin, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, phenylbutazon, oxyphenbutazon, antipyrin, aminopyrin, apazon, zileuton, aurothioglucoza, vàng natri thiomalat, auranofin, methotrexat, colchixin, allopurinol, probenexit, sulfinpyrazon và benzbromaron hoặc betamethason và các glucocorticoit khác; và thuốc chống nôn, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoclopromit, domperidon, proclorperazin, promethazin, clorpromazin, trimethobenzamit, ondansetron, granisetron, hydroxyzin, axetylleuxin monoetanolamin, alizaprit, azasetron, benzquinamit, bietanautin, bromoprit, buclizin, cleboprit, xyclizin, dimenhydrinat, diphenidol, dolasetron, meclizin, metalatal, metopimazin, nabilon, oxyperndyl, pipamazin, scopolamin, sulpirit, tetrahydrocannabinol, thietylperazin, thioproperazin, tropisetron và hỗn hợp của chúng.

Ví dụ về các hoạt chất thứ hai có thể được sử dụng để điều trị, phòng ngừa và/hoặc kiểm soát các tổn thương CNS và các hội chứng đi kèm bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, các thuốc điều biến miễn dịch, các thuốc ức chế miễn dịch, các thuốc chống tăng huyết áp, các thuốc chống co giật, các thuốc hủy fibrin, các thuốc hủy tiểu cầu, các thuốc chống loạn thần, các thuốc chống trầm cảm, benzodiazepin, buspiron, amantadin và các thuốc thông thường hoặc đã biết khác được sử dụng cho các người bệnh có tổn thương/tổn hại CNS và các hội chứng đi kèm. Ví dụ cụ thể bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở: steroit (ví dụ glucocorticoit, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylprednisolon, dexamethason và betamethason); thuốc chống viêm, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, naproxen natri, diclofenac natri, diclofenac kali, xelecoxib, sulindac, oxaprozin, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofen, ketoprofen, nabumeton, refecoxib, methotrexat, leflunomit, sulfasalazin, muối của vàng, globulin miễn dịch RHo-D, mycophenylat mofetil, xyclosporin, azathioprin, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, axit salixylic, axetylaxit salixylic, metyl salixylat, diflunisal, salsalat, olsalazin, sulfasalazin, axetaminophen, indomethaxin, sulindac, axit mefenamic, meclofenamat natri, tolmetin, ketorolac, diclofenac, flurbinprofen, oxaprozin, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, phenylbutazon, oxyphenbutazon, antipyrin, aminopyrin, apazon, zileuton, aurothioglucoza, vàng natri thiomalat, auranofin, methotrexat, colchixin, allopurinol, probenexit, sulfinpyrazon và benzbromaron; chất

tương tự AMP vòng (cAMP) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, db-cAMP; chất bao gồm thuốc metylphenidat, chứa l-threo-metylphenidat, d-threo-metylphenidat, dl-threo-metylphenidat, l-erythro-metylphenidat, d-erythro-metylphenidat, dl-erythro-metylphenidat và hỗn hợp của chúng; và thuốc lợi tiểu như, nhưng không chỉ giới hạn ở, manitol, furosemit, glyxerol và ure.

Ví dụ về hoạt chất thứ hai có thể được sử dụng để điều trị, phòng ngừa và/hoặc kiểm soát rối loạn chức năng ngủ và các hội chứng đi kèm bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc, thuốc chống động kinh (gabapentin, pregabalin, carbamazepin, oxcarbazepin, levitiraxetam, topiramat), thuốc chống loạn nhịp, thuốc chẹn kênh natri, thuốc ức chế chất trung gian gây viêm chọn lọc, thuốc opioit, hợp chất điều biến miễn dịch thứ hai, thuốc kết hợp và các thuốc thông thường hoặc đã biết khác được sử dụng trong liệu pháp điều trị giấc ngủ. Ví dụ cụ thể bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, Neurontin, oxycontin, morphin, topiramat, amitryptilin, nortryptilin, carbamazepin, Levodopa, L-DOPA, cocain, α-metyl-tyrosin, reserpin, tetrabenazin, benzotropin, pargylin, fenodolpam mesylat, cabergolin, pramipexol dihydroclorua, ropinorol, amantadin hydroclorua, selegilin hydroclorua, carbidopa, pergolit mesylat, Sinemet CR, Symmetrel, iproniazit, clorgylin, phenelzin, isocarboxazit, tolcapon, entacapon, physostigmin saliclat, physostigmin sulfat, physostigmin bromua, meostigmin bromua, neostigmin metylsulfat, ambenonim clorua, edrophonium clorua, tacrin, pralidoxim clorua, obidoxim clorua, trimedoxim bromua, diaxetyl monoxim, endrophonium, pyridostigmin, demecarium, naproxen natri, diclofenac natri, diclofenac kali, xelecoxib, sulindac, oxaprozin, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofen, ketoprofen, nabumeton, refecoxib, methotrexat, leflunomit, sulfasalazin, muối của vàng, globulin miễn dịch RHo-D, mycophenylat mofetil, xyclosporin, azathioprin, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, axit salixylic, axetylaxit salixylic, metyl salixylat, diflunisal, salsalat, olsalazin, sulfasalazin, axetaminophen, indomethaxin, sulindac, axit mefenamic, meclofenamat natri, tolmetin, ketorolac, diclofenac, flurbinprofen, oxaprozin, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, phenylbutazon, oxyphenbutazon, antipyrin, aminopyrin, apazon, zileuton, aurothioglucoza, vàng natri thiomalat, auranofin, methotrexat, colchixin, allopurinol, probenexit, sulfinpyrazon, benzbromaron, betamethason và các glucocorticoit khác, metoclopromit, domperidon, proclorperazin, promethazin,

clorpromazin, trimethobenzamit, ondansetron, granisetron, hydroxyzin, axetylleuxin monoetanolamin, alizaprit, azasetron, benzquinamit, bietanautin, bromoprit, buclizin, cleboprit, xyclizin, dimenhydrinat, diphenidol, dolasetron, meclizin, metalatal, metopimazin, nabilon, oxyperndyl, pipamazin, scopolamin, sulpirit, tetrahydrocannabinol, thietylperazin, thioproperazin, tropisetron và hỗn hợp của chúng.

Ví dụ về các hoạt chất thứ hai có thể được sử dụng để điều trị, phòng ngừa và/hoặc kiểm soát bệnh hemoglobin và các rối loạn đi kèm bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở: interleukin, như IL-2 (bao gồm IL-II tái tổ hợp ("rIL2") và canarypox IL-2), IL-10, IL-12 và IL-18; interferon, như interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-n1, interferon alfa-n3, interferon beta-I a và interferon gamma-I b; và G-CSF; hydroxyure; butyrat hoặc các chất dẫn xuất butyrat; nitơ oxit; hydroxy ure; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; xem Patent Mỹ số 5,800,819); các chất đối kháng kênh Gardos như clotrimazol và các chất dẫn xuất triaryl metan; Deferoxamin; protein C; và các dịch truyền máu hoặc thay máu như Hemospan™ hoặc Hemospan™ PS (Sangart).

Việc sử dụng hợp chất được đề xuất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, clathrat, chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó và các hoạt chất thứ hai cho người bệnh có thể xảy ra đồng thời hoặc lần lượt theo cùng đường hoặc các đường đưa thuốc khác nhau. Sự thích hợp của đường đưa thuốc cụ thể được dùng đối với hoạt chất cụ thể sẽ phụ thuộc vào chính hoạt chất đó (ví dụ, liệu hợp chất này có thể được đưa vào qua đường uống mà không phân hủy trước khi đi vào máu hay không) và bệnh được điều trị. Một trong các đường dùng đối với các hợp chất theo sáng chế là đường uống. Các đường dùng đối với các dược chất hoặc các hoạt chất thứ hai đã được người có hiểu biết trung bình trong trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến. Xem, ví dụ, Physicians' Desk Reference (60^{th} ed., 2006).

Theo một phương án, hoạt chất thứ hai được đưa vào theo đường tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da một lần hoặc hai lần mỗi ngày với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 1000mg, từ 5 đến 500mg, từ 10 đến 350mg, hoặc từ 50 đến khoảng 200mg. Lượng cụ thể của hoạt chất thứ hai phụ thuộc vào chất cụ thể được sử dụng, loại bệnh được điều trị hoặc kiểm soát, mức độ trầm trọng và tình trạng của bệnh và lượng hợp chất theo sáng chế và hoạt chất bổ sung tùy ý bất kì được sử dụng đồng thời cho người bệnh.

Như được đề cập trong bản mô tả này, sáng chế bao hàm cả phương pháp để làm giảm, điều trị và/hoặc phòng ngừa các tác dụng không mong muốn hoặc bất lợi đi kèm với liệu pháp thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, liệu pháp hormon, liệu pháp sinh học và liệu pháp miễn dịch. Các hợp chất theo sáng chế và các hoạt chất khác có thể được dùng cho người bệnh trước, trong, hoặc sau khi xuất hiện tác dụng bất lợi đi kèm với liệu pháp thông thường.

Điều trị theo đợt

Theo một số phương án, các chất phòng ngừa hoặc điều trị bệnh theo sáng chế được dùng theo đợt cho người bệnh. Trị liệu từng đợt bao gồm việc sử dụng hoạt chất trong một thời gian, sau đó nghỉ (tức là, gián đoạn việc dùng thuốc) một thời gian và lặp lại việc dùng theo thứ tự này. Trị liệu từng đợt có thể làm giảm sự phát triển tính kháng với một hoặc nhiều liệu pháp, tránh hoặc giảm tác dụng phụ của một trong số các liệu pháp và/hoặc cải thiện hiệu quả điều trị.

Do đó, theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được dùng hằng ngày theo một liều hoặc các liều được chia nhỏ trong một đợt điều trị bốn đến sáu tuần với quãng thời gian nghỉ là một tuần hoặc hai tuần. Việc trị liệu từng đợt còn cho phép tần xuất, số lượng và khoảng thời gian của các đợt điều trị được tăng lên. Do đó, một phương án khác của sáng chế đề xuất việc dùng hợp chất theo sáng chế trong nhiều đợt hơn là thông thường khi nó được sử dụng riêng một mình. Theo một phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế được dùng trong số đợt điều trị nhiều hơn thường gây độc tính giới hạn liều ở người bệnh mà đang không sử dụng hoạt chất thứ hai.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được dùng hằng ngày và liên tục trong ba hoặc bốn tuần với liều nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 500mg mỗi ngày, sau đó nghỉ một hoặc hai tuần. Theo các phương án khác, liều có thể nằm trong khoảng từ 1mg đến 300mg, từ 0,1mg đến 150mg, từ 1mg đến 200mg, từ 10mg đến 100mg, từ 0,1mg đến 50mg, từ 1mg đến 50mg, từ 10mg đến 50mg, từ 20mg đến 30mg, hoặc từ 1mg đến 20mg, sau đó nghỉ.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế và hoạt chất thứ hai được dùng qua đường uống, trong đó việc dùng hợp chất theo sáng chế được thực hiện từ 30 đến 60 phút trước khi dùng hoạt chất thứ hai, trong đợt điều trị bốn đến sáu tuần. Theo một phương án

khác, hỗn hợp của hợp chất theo sáng chế và hoạt chất thứ hai được dùng bằng cách truyền tĩnh mạch trong 90 phút mỗi đợt điều trị.

Thông thường, số đợt điều trị trong đó việc điều trị kết hợp được dùng cho người bệnh sẽ nằm trong khoảng từ một đến 24 đợt điều trị, từ hai đến 16 đợt điều trị, hoặc từ bốn đến ba đợt điều trị.

Dược phẩm và các dạng bào chế

Dược phẩm có thể được sử dụng ở dạng bào chế liều đơn vị, riêng lẻ. Dược phẩm và các dạng bào chế theo sáng chế chứa hợp chất được đề xuất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, chất đồng phân lập thể, clathrat, hoặc tiền dược chất của nó. Dược phẩm và các dạng bào chế có thể còn chứa một hoặc nhiều tá dược.

Dược phẩm và các dạng bào chế theo sáng chế cũng có thể chứa một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung. Ví dụ về các hoạt chất bổ sung, hoặc hoạt chất thứ hai tùy ý là như được nêu trên đây.

Dạng liều đơn vị theo sáng chế thích hợp để dùng qua đường uống, qua niêm mạc (ví dụ, mũi, dưới lưỡi, âm đạo, má, hoặc trực tràng), đường tiêm (ví dụ, tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm tĩnh mạch nhanh, tiêm bắp, hoặc tiêm động mạch), khu trú (ví dụ, dạng nhỏ mắt hoặc các chế phẩm khác dùng cho mắt), qua chân bì hoặc qua da cho người bệnh. Ví dụ về các dạng bào chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nén; viên nén thuôn dài; viên nang, như viên nang gelatin mềm, dẻo; viên nhộng; viên ngậm; viên hình thoi; thuốc tán; thuốc đạn; thuốc bột; sol khí (ví dụ, ống xịt hoặc xông qua mũi); gel; các dạng bào chế lỏng thích hợp để dùng qua đường uống hoặc qua niêm mạc cho người bệnh, bao gồm hỗn dịch (ví dụ, hỗn dịch lỏng trong nước hoặc không có nước, nhũ tương dầu trong nước, hoặc nhũ tương lỏng dạng nước trong dầu), dung dịch và cồn ngọt; các dạng bào chế lỏng thích hợp để dùng theo đường tiêm cho người bệnh; thuốc nhỏ mắt hoặc các chế phẩm khác dùng cho mắt thích hợp để sử dụng khu trú; và các chất rắn vô trùng (ví dụ, các chất rắn tinh thể hoặc vô định hình) có thể được hoàn nguyên để tạo ra các dạng bào chế lỏng thích hợp để dùng đường tiêm cho người bệnh

Thông thường, dược phẩm, hình dạng và dạng bào chế sẽ thay đổi phụ thuộc vào việc sử dụng chúng. Ví dụ, dạng bào chế được sử dụng trong phép điều trị cấp tính có thể chứa một hoặc nhiều hoạt chất với lượng nhiều hơn dạng bào chế được dùng trong việc

điều trị mạn tính cho cùng một bệnh. Tương tự, dạng bào chế dùng đường tiêm có thể chứa một hoặc nhiều hoạt chất với lượng ít hơn so với dạng bào chế dùng qua đường uống được dùng để điều trị cùng một bệnh. Các phương án này và các phương án khác theo đó các dạng bào chế cụ thể được dùng sẽ thay đổi khác nhau sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing, Easton PA (2000).

Theo một phương án, các dược phẩm và các dạng bào chế chứa một hoặc nhiều tá dược. Các tá dược thích hợp là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong ngành dược và ví dụ không giới hạn về các tá dược thích hợp được đề cập trong bản mô tả này. Liệu một tá dược cụ thể có thích hợp để đưa vào dược phẩm hoặc dạng bào chế hay không phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau đã biết trong lĩnh vực này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đường mà dạng bào chế được dùng cho người bệnh. Ví dụ, các dạng bào chế dùng qua đường uống như viên nén có thể chứa các tá dược không thích hợp để sử dụng trong các dạng bào chế dùng theo đường tiêm. Sự thích hợp của tá dược cụ thể cũng có thể phụ thuộc vào hoạt chất cụ thể trong dạng bào chế. Ví dụ, việc phân rã của một số hoạt chất có thể được đẩy nhanh bởi các tá dược như lactoza, hoặc khi được tiếp xúc với nước. Hoạt chất chứa các amin bậc một hoặc bậc hai nhạy cảm đặc biệt đối với sự phân rã được đẩy nhanh này. Vì vậy, sáng chế đề xuất các dược phẩm và các dạng bào chế chứa ít, nếu có, các mono- hoặc di-sacarit khác không phải lactoza. Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "không chứa lactoza" chỉ lượng lactoza có mặt, nếu có, không đủ để làm tăng đáng kể tốc độ phân rã của hoạt chất.

Các dược phẩm không chứa lactoza có thể chứa các tá dược đã biết trong lĩnh vực này và được liệt kê, ví dụ, trong Dược điển Mỹ (U.S. Pharmacopeia (USP) 25-NF20 (2002)). Nhìn chung, các dược phẩm không chứa lactoza chứa hoạt chất, chất kết dính/chất độn và chất làm trơn với các lượng dược dụng và tương hợp dược dụng. Theo một phương án, các dạng bào chế không chứa lactoza chứa hoạt chất, xenluloza vi tinh thể, tinh bột được tiền gelatin hóa và magie stearat.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm và dạng bào chế khan chứa hoạt chất, vì nước có thể tạo điều kiện phân hủy một số hợp chất. Ví dụ, việc bổ sung nước (ví dụ, 5%) được chấp nhận rộng rãi trong ngành dược như là biện pháp để mô phỏng việc bảo quản lâu dài để xác định các đặc tính như thời hạn sử dụng hoặc sự ổn định của chế phẩm qua thời

gian. Xem, ví dụ, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. Thực tế, nước và nhiệt đẩy nhanh sự phân rã của một số hợp chất. Do đó, ảnh hưởng của nước lên chế phẩm có thể là rất quan trọng vì hơi ẩm và/hoặc độ ẩm thường được bắt gặp trong quá trình sản xuất, gia công, đóng gói, bảo quản, vận chuyển và sử dụng chế phẩm.

Các dược phẩm và các dạng bào chế khan theo sáng chế có thể được bào chế nhờ sử dụng các thành phần có độ ẩm thấp hoặc khan và các điều kiện có độ ẩm thấp hoặc ít ẩm. Mong muốn rằng, các dược phẩm và các dạng bào chế chứa lactoza và ít nhất một hoạt chất chứa amin bậc một hoặc bậc hai tốt hơn là khan nếu tiếp xúc đáng kể với hơi ẩm và/hoặc độ ẩm trong quá trình sản xuất, đóng gói và/hoặc bảo quản.

Dược phẩm dạng khan nên được bào chế và bảo quản để duy trì tính khan của nó. Do đó theo một phương án, các dược phẩm dạng khan, được đóng gói nhờ sử dụng các vật liệu đã biết để ngăn cản việc tiếp xúc với nước để chúng có thể được chứa trong các bộ kit chế phẩm thích hợp. Ví dụ về bao gói thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, giấy kim loại gói kín, chất dẻo, vật chứa liều đơn vị (ví dụ, lọ nhỏ), vỉ phồng và bao gói dạng màng vỉ.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm và dạng bào chế chứa một hoặc nhiều hợp chất làm giảm tốc độ phân rã hoạt chất. Các hợp chất này, được gọi là "các chất ổn định," bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất chống oxy hóa như axit ascorbic, các dung dịch đệm pH, hoặc các dung dịch đệm muối.

Tương tự như các lượng và loại tá dược, lượng và loại cụ thể của hoạt chất trong dạng bào chế có thể khác nhau phụ thuộc vào các yếu tố như, nhưng không chỉ giới hạn ở, đường dùng thuốc cho người bệnh. Theo một phương án, các dạng bào chế chứa hợp chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,10 đến 500mg. Theo các phương án khác, các dạng bào chế thường chứa hợp chất theo sáng chế với lượng khoảng 0,1, 1, 2, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, hoặc 500mg.

Theo các phương án khác, các dạng bào chế chứa hoạt chất thứ hai với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 1000mg, từ 5 đến 500mg, từ 10 đến 350mg, hoặc từ 50 đến 200mg. Tất nhiên, lượng cụ thể của hoạt chất thứ hai sẽ phụ thuộc vào chất cụ thể được sử dụng, loại bệnh hoặc rối loạn được điều trị hoặc kiểm soát và (các) lượng của hợp chất theo sáng chế và các hoạt chất bổ sung tùy ý bất kỳ được dùng đồng thời cho người bệnh.

Dạng bào chế dùng qua đường uống

Dược phẩm thích hợp để dùng qua đường uống có thể được đề xuất dưới dạng các dạng bào chế riêng biệt, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nén (ví dụ, viên nhai), viên nén thuôn dài, viên nang và các chất lỏng (ví dụ, xi-rô thơm). Các dạng bào chế này chứa hoạt chất với các lượng được định trước và có thể được bào chế bằng các phương pháp trong ngành dược đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến. Xem tổng quan, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing, Easton PA (2000).

Các dạng bào chế dùng qua đường uống theo sáng chế được bào chế bằng cách kết hợp hoạt chất trong một hỗn hợp được trộn nhuyễn với ít nhất một tá dược theo các kỹ thuật pha trộn dược phẩm thông thường. Các tá dược có thể có nhiều dạng khác nhau phụ thuộc vào dạng bào chế mong muốn để sử dụng. Ví dụ, các tá dược thích hợp để sử dụng trong các dạng bào chế lỏng hoặc sol khí dùng qua đường uống bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nước, glycol, dầu, rượu, chất thơm, chất bảo quản và chất tạo màu. Ví dụ về các tá dược thích hợp để sử dụng ở các dạng bào chế rắn dùng qua đường uống (ví dụ, bột, viên nén, viên nang và viên nén thuôn dài) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột, đường, xenluloza vi tinh thể, chất pha loãng, chất tạo hạt, chất làm trơn, chất kết dính và chất gây rã.

Theo một phương án, các dạng bào chế dùng qua đường uống là viên nén hoặc viên nang khi sử dụng các tá dược rắn. Theo một phương án khác, viên nén có thể được bao bởi các kỹ thuật chuẩn dùng nước hoặc không dùng nước. Các dạng bào chế này có thể được bào chế bằng phương pháp dược học bất kỳ. Nhìn chung, các dược phẩm và các dạng bào chế được bào chế bằng cách nhào trộn đồng nhất và nhuyễn các hoạt chất với các chất mang lỏng, các chất mang rắn mịn, hoặc cả hai và sau đó nếu cần, tạo hình sản phẩm thành dạng mong muốn.

Ví dụ, viên nén có thể được bào chế bằng cách nén hoặc dập khuôn. Viên nén được nén có thể được bào chế bằng cách nén trong máy thích hợp hoạt chất ở dạng chảy tự do như bột hoặc hạt, tùy ý được trộn với tá dược. Viên nén được dập khuôn có thể được tạo ra bằng cách đúc khuôn trong máy thích hợp hỗn hợp của hợp chất dạng bột được làm ẩm bằng chất pha loãng lỏng trơ.

Ví dụ về các tá dược có thể được dùng ở các dạng bào chế dùng qua đường uống theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất kết dính, chất độn, chất gây rã và chất làm trơn. Chất kết dính thích hợp để sử dụng trong các dược phẩm và các dạng bào chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, hoặc các tinh bột khác, gelatin, gôm tự nhiên hoặc tổng hợp như gôm arabic, natri alginat, axit alginic, các alginat khác, bột nhựa tragacan, gôm guar, xenluloza và các dẫn xuất của nó (ví dụ, etyl xenluloza, xenluloza axetat, canxi xenluloza carboxymetyl, natri carboxymetyl xenluloza), polyvinyl pyroliđon, metyl xenluloza, tinh bột được tiền gelatin hóa, hydroxypropyl metyl xenluloza, (ví dụ, các hợp chất số 2208, 2906, 2910), xenluloza vi tinh thể và các hỗn hợp của nó.

Các dạng thích hợp của xenluloza vi tinh thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất được bán trên thị trường với nhãn hiệu AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (của FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) và các hỗn hợp của chúng. Chất kết dính đặc biệt là hỗn hợp của xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza được bán trên thị trường với nhãn hiệu AVICEL RC-581. Các tá dược hoặc các chất phụ gia có độ ẩm thấp hoặc khan thích hợp bao gồm AVICEL-PH-103™ và tinh bột 1500 LM.

Ví dụ về chất độn thích hợp để sử dụng trong các dược phẩm và các dạng bào chế được đề cập trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bột talc, canxi cacbonat (ví dụ, dạng hạt hoặc dạng bột), xenluloza vi tinh thể, xenluloza dạng bột, dextrat, cao lanh, manitol, axit silixic, sorbitol, tinh bột, tinh bột được tiền gelatin hóa và các hỗn hợp của nó. Theo một phương án, chất kết dính hoặc chất độn trong các dược phẩm, có mặt với hàm lượng từ 50 đến 99 phần trăm khối lượng của dược phẩm hoặc dạng bào chế.

Chất gây rã có thể được sử dụng trong các dược phẩm để làm cho viên nén phân rã khi được tiếp xúc với môi trường nước. Viên nén chứa quá nhiều chất gây rã có thể phân rã trong khi bảo quản, trong khi các viên chứa quá ít chất gây rã sẽ không phân rã ở tốc độ mong muốn hoặc trong các điều kiện mong muốn. Do đó, lượng chất gây rã vừa đủ là không quá nhiều hoặc quá ít để làm thay đổi bất lợi đến sự giải phóng hoạt chất có thể được sử dụng để tạo ra các dạng bào chế rắn dùng qua đường uống. Lượng chất gây rã được sử dụng thay đổi dựa vào dạng bào chế và người có hiểu biết trung bình trong trong

lĩnh vực kỹ thuật này hoàn toàn có thể hiểu được. Theo một phương án, các dược phẩm chứa chất gây rã với hàm lượng từ 0,5 đến 15 phần trăm khối lượng, hoặc từ 1 đến 5 phần trăm khối lượng.

Chất gây rã có thể được dùng trong các dược phẩm và các dạng bào chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, aga-aga, axit alginic, canxi cacbonat, xenluloza vi tinh thể, natri croscarmeloza, crospovidon, kali polacrilin, tinh bột natri glycolat, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột sắn, các loại tinh bột khác, tinh bột được tiền gelatin hóa, các loại tinh bột khác, đất sét, các algin khác, các xenluloza khác, gôm và các hỗn hợp của chúng.

Chất làm trơn có thể được dùng trong các dược phẩm và các dạng bào chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, canxi stearat, magie stearat, dầu khoáng, dầu khoáng nhẹ, glyxerin, sorbitol, manitol, polyetylen glycol, các glycol khác, axit stearic, natri lauryl sulfat, bột talc, dầu thực vật được hydro hóa (ví dụ, dầu lạc, dầu hạt bông, dầu hướng dương, dầu vừng, dầu oliu, dầu ngô và dầu đậu nành), kẽm stearat, etyl oleat, etyl lareat, aga và các hỗn hợp của nó. Chất làm trơn bổ sung bao gồm, ví dụ, silicagel syloit (AEROSIL200, do W.R. Grace Co. thuộc Baltimore, MD sản xuất), sol khí đông tụ của silic oxit tổng hợp (do Degussa Co. thuộc Plano, TX tiếp thị), CAB-O-SIL (sản phẩm silic đioxit sinh nhiệt do Cabot Co. thuộc Boston, MA bán) và các hỗn hợp của nó. Nếu được sử dụng, chất làm trơn có thể được sử dụng với lượng khoảng dưới 1 phần trăm trọng lượng của các dược phẩm hoặc các dạng bào chế mà chúng được đưa vào.

Theo một phương án, dạng bào chế rắn dùng qua đường uống chứa hợp chất theo sáng chế, lactoza khan, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrolidon, axit stearic, keo silic oxit khan và gelatin.

Dạng bào chế giải phóng có kiểm soát

Hoạt chất như hợp chất theo sáng chế có thể được đưa vào theo phương thức giải phóng có kiểm soát hoặc bằng các thiết bị phân phối đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hệ giải phóng có kiểm soát được nêu trong các patent Mỹ số 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; và 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556 và 5,733,566. Các dạng bào chế này có thể được dùng để tạo ra sự giải phóng có kiểm soát hoặc giải phóng chậm một hoặc nhiều hoạt chất nhờ sử dụng, ví dụ, hydropropylmetyl xenluloza, các nền polyme khác, gel, màng thấm qua

được, hệ thẩm thấu, vỏ bao gồm nhiều lớp, vi hạt, liposom, vi cầu, hoặc tổ hợp của nó để tạo ra sự giải phóng mong muốn ở các tỷ lệ khác nhau. Các chế phẩm giải phóng có kiểm soát thích hợp đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm các chế phẩm được đề cập trong bản mô tả này, có thể được chọn dễ dàng để sử dụng với hoạt chất theo sáng chế. Do đó, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế bao gồm các dạng bào chế liều đơn vị để dùng qua đường uống như, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nén, viên nang, viên nang được bao bằng gelatin và viên nén thuôn dài được bào chế thích hợp để giải phóng có kiểm soát.

Tất cả các sản phẩm dược giải phóng có kiểm soát có mục đích chung là cải thiện liệu pháp dùng thuốc so với kết quả đạt được bởi các sản phẩm tương ứng không có kiểm soát. Lý tưởng là việc sử dụng chế phẩm giải phóng có kiểm soát được thiết kế tối ưu trong điều trị y học được đặc trưng bởi lượng chất thuốc nhỏ nhất được dùng để điều trị hoặc kiểm soát tình trạng bệnh lý trong khoảng thời gian ngắn nhất. Các ưu điểm của các chế phẩm giải phóng có kiểm soát bao gồm kéo dài hoạt tính của thuốc, giảm tần suất dùng thuốc và làm tăng khả năng tuân thủ điều trị của người bệnh. Ngoài ra, các chế phẩm giải phóng có kiểm soát có thể được dùng để tác động lên thời gian bắt đầu có tác dụng hoặc các đặc tính khác, như nồng độ thuốc trong máu và do đó có thể tác động lên sự xuất hiện các tác dụng phụ (ví dụ, tác dụng có hại).

Hầu hết các chế phẩm giải phóng có kiểm soát được thiết kế để giải phóng ban đầu một lượng thuốc (hoạt chất) nhanh chóng tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn và giải phóng từ từ và liên tục các lượng thuốc khác để duy trì mức độ điều trị hoặc phòng bệnh có hiệu quả trong suốt thời gian dài. Để duy trì mức thuốc không đổi trong cơ thể, thuốc phải được giải phóng ra khỏi dạng bào chế ở tốc độ thay thế được lượng thuốc đã được chuyển hóa và bài tiết khỏi cơ thể. Việc giải phóng có kiểm soát hoạt chất có thể được kích thích bởi các điều kiện khác nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, độ pH, nhiệt độ, enzym, nước, hoặc các hợp chất hoặc các điều kiện sinh lý khác.

Theo một số phương án, thuốc có thể được đưa vào bằng cách truyền tĩnh mạch, bơm thẩm thấu có thể cấy được, miếng dán trên da, liposom, hoặc các đường đưa thuốc khác. Theo một phương án, có thể sử dụng bơm (xem, Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). Theo phương án khác, có thể sử dụng các vật liệu polyme. Theo

một phương án khác, hệ giải phóng có kiểm soát có thể được đặt ở vị trí thích hợp trong đối tượng được xác định bởi bác sĩ, do đó chỉ yêu cầu một phần của liều toàn thân (xem, ví dụ Goodson, Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Các hệ giải phóng có kiểm soát khác được đề cập trong phần tổng quan bởi tác giả Langer (Science 249:1527-1533 (1990)). Hoạt chất có thể được phân tán trong nền chất rắn trơ, ví dụ polymetylmetacrylat, polybutylmetacrylat, polyvinylclorua hóa dẻo hoặc không hóa dẻo, nylon hóa dẻo, polyetylenterephtalat hóa dẻo, cao su thiên nhiên, polyisopren, polyisobutylen, polybutadien, polyetylen, etylen-vinylaxetat copolyme, cao su silicon, polydimetylsiloxan, copolyme cacbonat silicon, polyme ưa nước như hydrogel của este của axit acrylic và metacrylic, colagen, polyvinylalcohol liên kết ngang và polyvinyl axetat liên kết ngang thủy phân một phần, được bao quanh bởi màng polyme bên ngoài, ví dụ polyetylen, polypropylen, copolyme etylen/propylen, copolyme etylen/etyl acrylat, copolyme etylen/vinylaxetat, cao su silicon, polydimetyl siloxan, cao su neopren, polyetylen clo hóa, polyvinylclorua, copolyme vinylclorua với vinyl axetat, vinyliden clorua, etylen và propylen, ionome polyetylen terephtalat, cao su butyl cao su epiclohydrin, copolyme etylen/vinyl alcohol, terpolyme etylen/vinyl axetat/vinyl alcohol và copolyme etylen/vinyloxyetanol, trong tan trong các dịch cơ thể. Sau đó hoạt chất này khuếch tán qua màng polyme bên ngoài trong giai đoạn kiểm soát tố độ giải phóng. Tỷ lệ phần trăm của hoạt chất trong các chế phẩm dùng qua đường tiêm này phụ thuộc chủ yếu vào bản chất cụ thể của hoạt chất đó cũng như nhu cầu của đối tượng sử dụng.

Dạng bào chế dùng theo đường tiêm

Các dạng bào chế dùng theo đường tiêm có thể được sử dụng cho người bệnh theo nhiều đường khác nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch (bao gồm tiêm tĩnh mạch nhanh), tiêm bắp và tiêm động mạch. Theo một số phương án, việc sử dụng dạng bào chế dùng theo đường tiêm vượt qua sự bảo vệ tự nhiên của người bệnh chống lại các chất độc và do đó, theo các phương án này, các dạng bào chế dùng theo đường tiêm là vô khuẩn hoặc có thể diệt khuẩn được trước khi sử dụng cho người bệnh. Ví dụ về các dạng bào chế dùng theo đường tiêm bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, các dung dịch sẵn để tiêm, sản phẩm khô sẵn để hòa tan được hoặc tạo hỗn dịch được trong các chất dẫn thuốc dược dụng để tiêm truyền, hỗn dịch sẵn để tiêm truyền và dạng nhũ tương.

Các chất dẫn thuốc thích hợp có thể được sử dụng để tạo ra dạng bào chế dùng đường tiêm là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở: Nước để tiêm USP; các chất dẫn thuốc chứa nước như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung dịch tiêm natri clorua, dung dịch tiêm Ringer, dung dịch tiêm dextroza, dung dịch tiêm dextroza và dung dịch tiêm natri clorua và dung dịch tiêm Lactated Ringer; các chất dẫn thuốc trộn lẫn được với nước như, nhưng không chỉ giới hạn ở, etyl alcohol, polyetylen glycol và polypropylen glycol; và các chất dẫn thuốc không chứa nước như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu vừng, etyl oleat, isopropyl myristat và benzyl benzoat.

Các hợp chất làm tăng độ hòa tan của một hoặc nhiều hoạt chất được đề cập trong bản mô tả này cũng có thể được đưa vào các dạng bào chế dùng theo đường tiêm. Ví dụ, xyclodextrin và dẫn xuất của nó có thể được dùng để làm tăng độ hòa tan của hợp chất theo sáng chế. Xem, ví dụ, patent Mỹ số 5,134,127.

Dạng bào chế dùng khu trú và qua niêm mạc

Các dạng bào chế dùng khu trú và qua niêm mạc theo sáng chế bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, khí dung, sol khí, dung dịch, nhũ tương, hỗn dịch, dạng nhỏ mắt hoặc các chế phẩm khác dùng cho mắt, hoặc các dạng khác đã được biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th và 18th và 20th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980, 1990 và 2000); và Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Các dạng bào chế thích hợp để điều trị các mô niêm mạc trong khoang miệng có thể được bào chế dưới dạng nước súc miệng hoặc gel dùng cho miệng.

Các tá dược thích hợp (ví dụ các chất mang và chất pha loãng) và các chất khác có thể được dùng để tạo ra các dạng bào chế dùng khu trú và qua niêm mạc được bao gồm trong bản mô tả này là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong ngành dược và tùy thuộc vào mô cụ thể mà dược phẩm hoặc dạng bào chế sẽ được đưa vào. Theo một phương án, các tá dược bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, nước, axeton, etanol, etylen glycol, propylen glycol, butan-1,3-diol, isopropyl myristat, isopropyl palmitat, dầu khoáng và hỗn hợp của chúng để tạo thành dung dịch, nhũ tương hoặc gel, không có độc tố và dược dụng. Các chất làm ẩm hoặc chất giữ độ ẩm cũng có thể được bổ sung vào các dược phẩm và các dạng bào chế. Ví dụ về các thành phần bổ sung là đã biết trong lĩnh

vực kỹ thuật này. Xem, ví dụ Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th,18th và 20th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980, 1990 và 2000).

Độ pH của dược phẩm hoặc dạng bào chế cũng có thể được điều chỉnh để cải thiện sự phân phối của một hoặc nhiều hoạt chất. Ngoài ra, độ phân cực của dung môi chất mang, nồng độ ion của nó, hoặc trương lực có thể được điều chỉnh để cải thiện sự phân phối thuốc. Các hợp chất như stearat cũng có thể được thêm vào các dược phẩm hoặc các dạng bào chế để thay đổi tính ưa nước hoặc ưa béo của một hoặc nhiều hoạt chất để cải thiện sự phân phối thuốc. Theo các phương án khác, các stearat đóng vai trò làm chất dẫn lipit đối với chế phẩm, chất nhũ hóa hoặc chất hoạt động bề mặt, hoặc làm chất tăng cường sự phân phối thuốc hoặc sự thâm nhập của thuốc. Theo các phương án khác, các muối, solvat, tiền dược chất, chlathrat hoặc chất đồng phân lập thể của các hoạt chất có thể được sử dụng để điều chỉnh thêm các đặc tính của dược phẩm thu được.

Kit

Theo một phương án, các hoạt chất theo sáng chế không được dùng cho người bệnh đồng thời hoặc bởi cùng đường đưa thuốc. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất kit có thể đơn giản hóa việc dùng các lượng thích hợp của hoạt chất.

Theo một phương án, kit chứa dạng bào chế của hợp chất theo sáng chế. Các kit có thể còn chứa các hoạt chất bổ sung như oblimersen (Genasense®), melphalan, G-CSF, GM-CSF, EPO, topotexan, dacarbazin, irinotexan, taxotere, IFN, chất ức chế COX-2, pentoxifylin, xiprofloxaxin, dexametason, IL2, IL8, IL18, Ara-C, vinorelbin, isotretinoin, axit 13 cis-retinoic, hoặc biến thể hoặc dẫn xuất của nó có hoạt tính dược lý, hoặc tổ hợp của nó. Ví dụ về các hoạt chất bổ sung bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hoạt chất được đề cập trong bản mô tả này (thảm khảo, ví dụ, phần: các hoạt chất thứ hai).

Theo các phương án khác, các kit có thể còn chứa các dụng cụ được sử dụng để đưa các hoạt chất. Ví dụ về các dụng cụ này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bơm tiêm, túi nhỏ giọt, miếng dán và dụng cụ để xông.

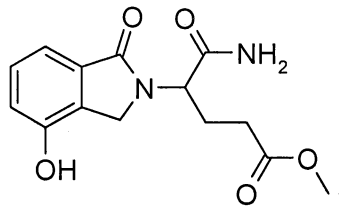
Các kit có thể còn chứa các tế bào hoặc máu để cấy ghép cũng như các chất dẫn dược dụng có thể được dùng để phân phối một hoặc nhiều hoạt chất. Ví dụ, nếu hoạt chất được cung cấp dưới dạng rắn thì cần phải được hoàn nguyên để dùng theo đường tiêm, kit có thể bao gồm hộp chứa được đóng kín chứa chất dẫn thuốc thích hợp mà trong đó

hoạt chất có thể được hòa tan để tạo thành dung dịch vô trùng không chứa hạt thích hợp để dùng theo đường tiêm. Ví dụ về các chất dẫn dược dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nước để tiêm USP; các chất dẫn chứa nước như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dịch tiêm chứa natri clorua, dịch tiêm Ringer, dịch tiêm chứa dextroza, dịch tiêm chứa natri clorua và dextroza và dịch tiêm Lactated Ringer; các chất dẫn thuốc có thể trộn lẫn với nước như, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu etylic, polyetylen glycol và polypropylen glycol; và các chất dẫn thuốc không chứa nước như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu vừng, etyl oleat, isopropyl myristat và benzyl benzoat.

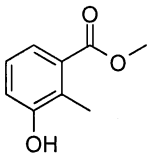
Ví dụ thực hiện sáng chế

Một số phương án về đối tượng yêu cầu bảo hộ được minh họa bằng ví dụ không giới hạn sau đây.

5.1 METYL ESTE CỦA AXIT 4-CARBAMOYL-4-(4-HYDROXY-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-BUTYRIC



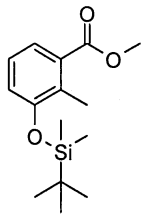
5.1.1 Metyl este của axit 3-Hydroxy-2-metyl-benzoic



Bổ sung axit 3-hydroxy-2-metylbenzoic (105g, 690mmol) vào MeOH (800mL) trong bình đáy tròn ba cổ dung tích 2L được trang bị bộ ngưng tụ, nhiệt kế và thanh khuấy, sau đó bổ sung MeOH (250mL). Bổ sung H_2SO_4 (10mL, 180mmol) vào dung dịch trên. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 62°C trong 17 giờ. Loại bỏ dung môi phản ứng trong chân không. Phần cặn còn lại (200mL) được bổ sung từ từ vào nước (600mL) ở nhiệt độ trong phòng và chất rắn màu trắng được tạo ra. Khuấy huyền phù này trong bình nước đá trong 30 phút và lọc. Rửa chất rắn này bằng nước (5 x 250mL) và làm khô để tạo ra metyl este của axit 3-hydroxy-2-metyl-benzoic dưới dạng chất rắn màu

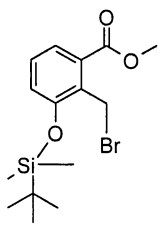
trắng (100g, hiệu suất 87%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm: LCMS MH = 167; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,28 (s, 3H, CH_3), 3,80 (s, 3H, CH_3), 6,96 - 7,03 (m, 1H, Ar), 7,09 (t, J = 7,8 Hz, 1H, Ar), 7,14 - 7,24 (m, 1H, Ar), 9,71 (s, 1H, OH).

5.1.2 Metyl este của axit 3-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-2-metyl-benzoic



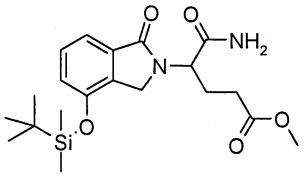
Bổ sung DMF (300mL), metyl 3-hydroxy-2-metylbenzoat (90g, 542mmol) và imidazol (92g, 1,354mmol) vào bình RB ba cổ dung tích 1L được trang bị thanh khuấy và nhiệt kế. Bổ sung từng phần TBDMS-Cl (90g, 596mmol) vào dung dịch trên để kiểm soát nhiệt độ bên trong nằm trong khoảng 15 đến 19°C trong thời gian 20 phút và sau khi bổ sung xong, nhiệt độ bên trong giảm xuống dưới 1°C. Bỏ bình nước đá và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung vào nước đá (500mL) và dung dịch thu được chia thành hai phần (700mL x 2). Mỗi phần được chiết bằng EtOAc (700mL). Mỗi lớp hữu cơ được rửa bằng nước lạnh (350mL) và nước muối (350mL). Gom các lớp hữu cơ và làm khô bằng $MgSO_4$. Các lớp hữu cơ sau khi được gom lại được cô để tạo ra metyl este của axit 3-(tert -butyl-dimetyl-silanyloxy)-2-metyl-benzoic dưới dạng dầu màu nâu sáng (160g, hiệu suất thô 100%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm: LCMS MH = 281; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ -0,21 (s, 6H, CH_3, CH_3), 0,73 - 0,84 (m, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 2,10 (s, 3H, CH_3), 3,60 (s, 3H, CH_3), 6,82 (dd, 1H, Ar), 6,97 (t, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,13 (dd, J = 1,1, 7,7 Hz, 1H, Ar).

5.1.3 Metyl este của axit 2-bromometyl-3-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-benzoic



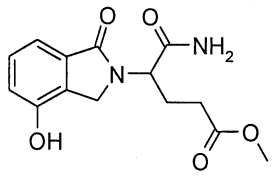
Bổ sung NBS (49,8g, 280mmol) vào metyl 3-(tert-butyl dimetylsilyloxy)-2-metylbenzoat (78,4g, 280mmol) trong metyl axetat (500mL) ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra huyền phù có mầu cam. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng thu được trong khay dầu ở nhiệt độ 40°C và chiếu sáng bằng bóng đèn 300 wt ở nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và rửa bằng dung dịch Na_2SO_3 (2 x 600mL, nồng độ bão hòa 50%), nước (500mL) và nước muối (600mL). Làm khô lớp hữu cơ này bằng $MgSO_4$ và loại màu bằng than củi. Cô lớp hữu cơ này để tạo ra metyl este của axit 2-bromometyl-3-(tert -butyl-dimetyl-silanyloxy)-benzoic dưới dạng dầu màu nâu sáng (96g, hiệu suất thô 91%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm: LCMS M-Br = 279; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,05 - 0,11 (m, 6H, CH_3, CH_3), 0,82 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 3,65 (s, 3H, CH_3), 4,74 (s, 2H, CH_2), 6,94 (dd, J = 1,3, 8,1 Hz, 1H, Ar), 7,10 - 7,20 (m, 1H, Ar), 7,21 - 7,29 (m, 1H, Ar).

5.1.4 Metyl este của axit 4-carbamoyl-butyric



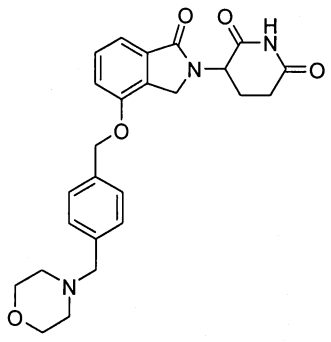
Bổ sung metyl 4,5-diamino-5-oxopentanoat hydroclorua (70,4g, 358mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 2-(bromometyl)-3-(tert -butyldimetylsilyloxy)benzoat (137,5g, 325mmol) trong axetonitril (1100mL) trong bình đáy tròn dung tích 2L. Bổ sung DIPEA (119mL, 683mmol) vào huyền phù này thông qua phễu bổ sung trong thời gian 10 phút và khuấy huyền phù này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi gia nhiệt hỗn hợp này trong khay dầu ở nhiệt độ 40°C trong 23 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. Phần cặn còn lại được khuấy trong ete (600mL) và chất rắn màu trắng được kết tủa. Lọc hỗn hợp này và rửa chất rắn bằng ete (400mL). Rửa dịch lọc bằng HCl (1N, 200mL), $NaHCO_3$ (bão hòa 200mL) và nước muối (250mL). Lớp dung dịch axit và bazơ được giữ phân tách riêng biệt. Sau đó rửa chất rắn này thêm nữa bằng ete (250mL) và chất lỏng này được rửa bằng dung dịch axit và dung dịch bazơ nêu trên. Gom hai lớp hữu cơ này và cô trong chân không để tạo ra metyl este của axit 4-[4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric dưới dạng dầu màu nâu (152g, hiệu suất thô 115%, độ tinh khiết 77% đo bằng H NMR). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm: LCMS MH = 407.

5.1.5 Metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric



Bổ sung từng phần K_2CO_3 (19,89g, 144mmol) vào dung dịch lạnh được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(tert-butyldimetylsilyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (152g, 288mmol) trong DMF (500mL) và nước (55mL), trong thời gian 5 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá. Bổ sung từ từ HCl (12M, 23,99mL, 288mmol) vào hỗn hợp này. Sau khi bổ sung xong, axetonitril (280mL) được bổ sung vào hỗn hợp này và chất rắn được kết tủa. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và lọc. Rửa chất rắn này bằng axetonitril (50mL x 4). Cô dịch lọc trong chân không cao để tạo ra dầu màu vàng (168g). Hòa tan dầu này trong axetonitril (600mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Lọc hỗn hợp này và rửa chất rắn này bằng axetonitril (25mL x 2). Cô dịch lọc trong chân không cao để tạo ra dầu màu vàng (169g), hợp chất này được bổ sung vào hỗn hợp chứa nước (1200mL) và ete (1000mL). Khuấy hỗn hợp này trong 3 phút và các lớp được phân tách. Cô dung dịch nước trong chân không cao và phần cặn còn lại được khuấy trong axetonitril (160mL) và chất rắn màu trắng được tạo ra sau khi khuấy qua đêm. Lọc hỗn hợp này để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng (46g, hiệu suất 54%). Cô dịch lọc và phần cặn còn lại được kết tinh thêm trong axetonitril (60mL) để tạo ra thêm metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng(11,7g, hiệu suất 14%). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký ISCO để tạo ra thêm metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol -2-yl)-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng (13,2g, hiệu suất 15%). Tổng lượng sản phẩm thu được là 70,9g với hiệu suất 83%: LCMS MH = 293; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,95 - 2,34 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,51 (s, 3H, CH_3), 4,32 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,49 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,73 (dd, J = 4,7, 10,2 Hz, 1H, CHH), 6,99 (dd, J = 0,8, 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,10 - 7,23 (m, 2H, Ar, NHH), 7,25 - 7,38 (m, 1H, Ar), 7,58 (s, 1H, NHH), 10,04 (s, 1H, OH).

5.2 3-[4-(4-MORPHOLIN-4-YLMETYL-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION



5.2.1. Quy trình tổng hợp 1

Bước 1: Bổ sung triphenyl phosphin (được liên kết polyme 1,6mmol/g, 12g, 18,8mmol) vào dung dịch chứa 3-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion (2,5g, 8,56mmol) trong THF (60mL) được. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Diisopropyl azodicarboxylat (3,96mL, 18,8mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. (4-Morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-metanol (2,62g,12,4mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và cô dịch lọc. Tinh chế dầu thu được trên cột silicagel, rửa giải bằng metylen clorua và metanol (gradient, sản phẩm ra ở metanol 6%) để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (2,2g, hiệu suất 54%). Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Bổ sung kali tert-butoxit (0,51g, 4,57mmol) vào dung dịch THF (50mL) chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (2,2g, 4,57mmol) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút và dừng phản ứng bằng HCl 1N (5mL, 5mmol), sau đó bằng $NaHCO_3$ bão hòa (25mL). Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (2 X 50mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (30mL), nước muối (30mL), làm khô bằng $MgSO_4$ và cô. Bổ sung EtOAc (10mL) vào chất rắn thu được, sau đó bổ sung hexan (10mL) trong điều kiện khuấy. Lọc huyền phù này để tạo ra 3-[4-(4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (1,5g, hiệu suất 73%). HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, gradient đến 95/5

axetonitril/H_3PO_4 0,1% trong 5 phút,: t_R = 4,78 phút (97,5%); nhiệt độ nóng chảy: 210-212°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,86 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,29 - 2,38 (m, 4H, CH_2,CH_2), 2,44 (dd, J = 4,3, 13,0 Hz, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,82 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,46 (s, 2H, CH_2), 3,52 - 3,61 (m, 4H, CH_2,CH_2), 4,18 - 4,51 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,27 - 7,38 (m, 5H, Ar), 7,40 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH) ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,21, 45,09, 51,58, 53,14, 62,10, 66,17, 69,41, 114,97, 115,23, 127,64, 128,99, 129,81, 129,95, 133,31, 135,29, 137,68, 153,50, 168,01, 170,98, 172,83; LCMS: 465; Tính toán theo phân tích đối với $C_{25}H_{27}N_3O_5$ + 0,86 H_2O: C, 64,58; H, 6,23; N, 9,04; Phân tích được: C, 64,77; H, 6,24; N, 8,88.

5.2.2 Quy trình tổng hợp 2

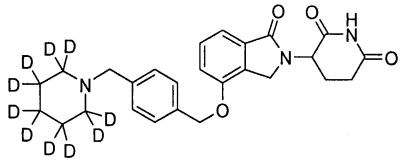
Bước 1: Nạp metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (30g, 103mmol), 1,4-bis(bromometyl)benzen (81g, 308mmol) và kali cacbonat (14,19g, 103mmol) và axetonitril (1,2 L) vào bình đáy tròn dung tích 2L. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để mát đến nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp này và cô dịch lọc bằng máy cô quay chân không. Hòa tan chất rắn thu được trong CH_2Cl_2 và đưa lên 2 cột silicagel (mỗi cột 330g) và rửa giải bằng cách sử dụng CH_2Cl_2/MeOH để tạo ra metyl este của axit 4-[4-(4-bromometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng (40g, hiệu suất 82%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,98 - 2,13 (m, 1H, CHH), 2,14 - 2,23 (m, 1H, CHH), 2,23 - 2,32 (m, 2H, CHH, CHH), 3,50 (s, 3H, CH_3), 4,34 - 4,63 (m, 2H, CH_2), 4,67 - 4,80 (m, 3H, CH_2, NCH), 5,25 (s, 4H, CH_2), 7,19 (s, 1H, NHH), 7,24 - 7,34 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 5H, Ar), 7,58 (br. s., 1H, NHH).

Bước 2: Bổ sung morpholin (14,72mL, 169mmol) vào dung dịch CH_2Cl_2 chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (36,5g, 77mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Lọc huyền phù thu được và cô dịch lọc bằng máy cô quay chân không. Hòa tan dầu thu được trong 350mL dung dịch EtOAc và rửa bằng nước (50mLx3). Cô lớp hữu cơ này bằng máy cô quay chân không để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng

chất rắn sùi bọt (39g, hiệu suất 100%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,00 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,14 - 2,22 (m, 1H, CHH), 2,22 - 2,29 (m, 2H, CHH,CHH), 2,30 - 2,39 (m, 4H, CH_2,CH_2), 3,46 (s, 2H, CH_2), 3,50 (s, 3H, CH_3), 3,53 - 3,63 (m, 4H, CH_2,CH_2), 4,28 - 4,59 (m, 2H, CH_2), 4,73 (dd, J = 4,7, 10,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,14 - 7,23 (m, 1H, NHH), 7,26 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,51 (m, 3H, Ar), 7,58 (s, 1H, NHH).

Bước 3: Bổ sung từng phần kali 2-metylpropan-2-olat (9,80g, 87mmol) vào dung dịch THF chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(morpholinometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (40g, 83mmol) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ này trong 30 phút. Bổ sung 45mL dung dịch HCl 1N vào hỗn hợp phản ứng này, sau đó bổ sung 200mL dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Pha loãng hỗn hợp này bằng 500mL EtOAc ở nhiệt độ 0°C, khuấy trong 5 phút và hỗn hợp được phân tách. Rửa lớp hữu cơ bằng nước (50mL x 3) và nước muối (100mL) và cô bằng máy cô quay chân không để tạo ra chất rắn màu trắng, khuấy chất rắn này trong dietyl ete (300mL) để tạo ra huyền phù. Lọc huyền phù này để tạo ra 3-[4-(4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (28,5g, hiệu suất 72%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, gradient đến 95/5 axetonitril/H_3PO_4 0,1% trong 5 phút,: t_R = 4,78 phút (98,5%); nhiệt độ nóng chảy: 209-211°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,86 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,29 - 2,38 (m, 4H, CH_2,CH_2), 2,44 (dd, J = 4,3, 13,0 Hz, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,82 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,46 (s, 2H, CH_2), 3,52 - 3,61 (m, 4H, CH_2,CH_2), 4,18 - 4,51 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,27 - 7,38 (m, 5H, Ar), 7,40 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,21, 45,09, 51,58, 53,14, 62,10, 66,17, 69,41, 114,97, 115,23, 127,64, 128,99, 129,81, 129,95, 133,31, 135,29, 137,68, 153,50, 168,01, 170,98, 172,83; LCMS: 465; Tính toán theo phân tích đối với $C_{25}H_{27}N_3O_5$ + 0,86 H_2O: C, 64,63; H, 6,22; N, 9,04; Phân tích được: C, 64,39; H, 6,11; N, 8,89; H_2O, 3,24.

5.3 3-{4-[4-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-DECADEUTERO-PIPERIDIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION

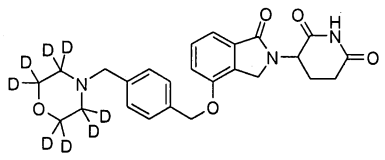


Bước 1: Bổ sung perdeutero-piperidin (d_{11}, D 98%, 136mg, 1,42mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 5-amino-2-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (450mg, 0,95mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,24mL, 1,42mmol) trong MeCN khô (9mL). Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ 60°C bằng cách khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp này được để mát đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được giữ ở nhiệt độ 4°C qua đêm. Chất rắn được tạo thành khi làm lạnh và huyền phù đặc này được phân chia giữa EtOAc (150mL) và $NaHCO_3$ 1N (40mL). Rửa lớp nước bằng EtOAc (100mL) và lớp hữu cơ sau khi được gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra tert-butyl este của axit 4-carbamoyl-2-{4-[4-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-decadeutero-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng (490mg, hiệu suất 97%): LCMS MH = 532. Chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Bổ sung KOtBu (109mg, 0,96mmol) dưới dạng chất rắn trong một phần vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit 4-carbamoyl-2-{4-[4-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-decadeutero-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric (490mg, 0,92mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khi bổ sung hợp chất này vào, dung dịch thay đổi màu từ vàng nhạt đến vàng đậm và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút. Bổ sung thêm KOtBu (14mg) vào phản ứng này và tiếp tục khuấy qua đêm. Sau khoảng 17 giờ, bổ sung thêm một phần KOtBu (28mg) và phản ứng này được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng thêm 2 giờ. Dừng phản ứng của hỗn hợp phản ứng này bằng axit axetic (0,158mL, 2,76mmol) ở nhiệt độ 0°C. Huyền phù đặc này được cô trong chân không và phần cặn còn lại được phân chia giữa EtOAc (75mL) và $NaHCO_3$ 1N (30mL). Rửa lớp nước bằng EtOAc thêm nữa (75mL). Các lớp hữu cơ sau khi được gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra chất rắn tan. Et_2O (20mL) được bổ sung vào chất rắn thô này và huyền phù đặc này được nghiền bằng siêu âm, sau đó lọc và rửa chất rắn này bằng Et_2O thêm. Bã lọc được hút khô để tạo ra 3-{4-[4-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-Decadeutero-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt (205mg, hiệu suất 49%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 5% đến 95% trong 5 phút, axetonitril/H_3PO_4 0,1%, 4,69 phút (95,6%); nhiệt độ nóng chảy: 186-188°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,88 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,37 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,02 (m,

1H, CHH), 3,41 (s, 2H, CH_2), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,41 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,26 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,38 - 7,57 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,18, 45,07, 51,55, 62,42, 69,42, 114,94, 115,19, 127,57, 128,78, 129,78, 129,93, 133,28, 135,00, 138,58, 153,51, 167,99, 170,95, 172,80; CD_2 tín hiệu cacbon không quan sát được trong ^{13}C NMR; LCMS MH = 458; Tính toán theo phân tích đối với $C_{26}H_{19}D_{10}N_3O_4$ + 0,25 H_2O: C, 67,58; H, 6,43; N, 9,09. Phân tích được: C, 67,51; H, 6,32; N, 9,16.

5.4 3-{4-[4-(2,2,3,3,5,5,6,6-OCTADEUTERO-MORPHOLIN-4-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



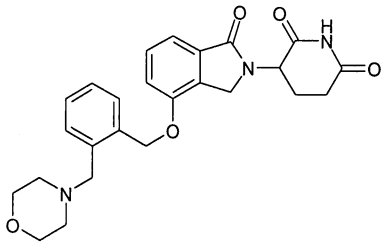
3

Bước 1: Bổ sung 2,2,3,3,5,5,6,6-octadeutero-morpholin (d_8, 98% D, 136mg, 1,42mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 5-amino-2-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (450mg, 0,95mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,24mL, 1,42mmol) trong MeCN (9mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ 60°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp này (huyền phù đặc màu trắng) được cô đến khô và phần rắn còn lại này được phân chia giữa EtOAc (150mL) và $NaHCO_3$ 1N (35mL). Rửa lớp nước bằng EtOAc thêm nữa (150mL). Các lớp hữu cơ được gom lại, được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra tert-butyl este của axit 4-carbamoyl-2-{4-[4-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeutero-morpholin-4-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng (0,5g, hiệu suất 99%): LCMS MH = 532. Chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm

Bước 2: Bổ sung KOtBu (0,137g, 1,22mmol) dưới dạng chất rắn trong một phần vào dung dịch được làm lạnh chứa tert-butyl este của axit 4-carbamoyl-2-{4-[4-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeutero-morpholin-4-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric (0,5g, 0,94mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch này chuyển màu vàng đậm. Lấy bình nước đá ra ra ngay và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 90 phút. Làm lạnh hỗn hợp này trong bình nước đá và dừng phản ứng bằng cách bổ sung axit axetic (0,162mL, 2,82mmol).

Loại các chất bay hơi trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng được phân chia giữa EtOAc (125mL) và $NaHCO_3$ 1N (30mL). Rửa lớp nước bằng EtOAc thêm nữa (khoảng 75mL). Các lớp EtOAc được gom lại, được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra 400mg chất rắn. Chất rắn màu trắng này được tạo huyền phù đặc trong Et_2O (25mL) và được xoáy mạnh và siêm âm để nghiền. Sau đó lọc huyền phù đặc này và hút khô trên phễu lọc trong khoảng 1/2 giờ. Bã lọc được giữ trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 60°C trong vài giờ để tạo ra 3-{4-[4-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeutero-morpholin-4-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (236mg, hiệu suất 55%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 5% đến 95% trong 10 phút, axetonitril/H_3PO_4 0,1%, 5,55 phút (96,5%); nhiệt độ nóng chảy: 206-208°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,88 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,49 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,46 (s, 2H, CH_2), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,41 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,2, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,23 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, CH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,16, 45,06, 51,55, 62,01, 69,38, 114,96, 115,20, 127,61, 128,97, 129,78, 129,93, 133,28, 135,25, 137,72, 153,48, 167,99, 170,96, 172,81; CD_2 tín hiệu cacbon không quan sát được do các đơtori cặp đôi và phân tách; LCMS MH = 458; Tính toán theo phân tích đối với $C_{25}H_{19}D_8N_3O_5$ + 0,25 H_2O: C, 64,98; H, 6,00; N, 9,09. Phân tích được: C, 64,91; H, 5,71; N, 9,04.

5.5 3-[4-(2-MORPHOLIN-4-YLMETYL-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION

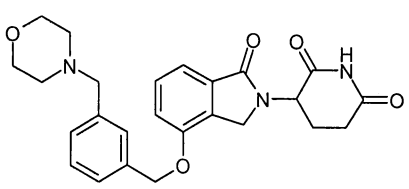


Bước1: Bổ sung nhựa triphenyl phosphin (1,38g, lượng tải 2,2mmol/g, 2,2mmol) và DIAD (0,43mL, 2,2mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF chứa (15mL) metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (0,3g, 1mmol) và giữ trong 10 phút. Vào hỗn hợp này được bổ sung (2-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-metanol (0,31g, 1,5mmol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua

đêm. Lọc hỗn hợp này, cô dịch lọc và chiết bằng EtOAc (30mL) và Na_2CO_3 (20mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (20mL), nước muối (20mL) và cô. Tinh chế dầu thu được trên cột silicagel để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(2-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (0,07g, hiệu suất 15%).

Bước 2: Bổ sung kali t-butoxit (20mg, 0,18mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF chứa (20mL) metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(2-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (0,07g, 0,15mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C và dừng bằng 5mL dung dịch HCl 1N, sau đó bằng 15mL dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (20mL). Cô lớp hữu cơ này trong chân không. Tinh chế dầu thu được trên cột silicagel, rửa giải bằng CH_2Cl_2 và metanol để tạo ra 3-[4-(2-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (30mg, hiệu suất 50%): nhiệt độ nóng chảy: 188-190°C; HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient axetonitril/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O từ 5/95 đến 100/0 trong 5 phút và lưu ở 100/0 trong 5 phút: t_R = 4,8 phút (96%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,84 - 2,11 (m, 1H, CHH), 2,22 - 2,44 (m, 5H, CHH, CH_2CH_2), 2,54 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,89 (d, J = 12,5 Hz, 1H, CHH), 3,42 - 3,62 (m, 6H, CH_2CH_2, CH_2), 4,17 - 4,52 (m, 2H, CH_2), 5,12 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,43 (s, 2H, CH_2), 7,17 - 7,40 (m, 5H, Ar), 7,42 - 7,65 (m, 2H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 0,03, 22,29, 31,13, 45,05, 51,52, 53,13, 60,10, 66,15, 67,17, 114,77, 115,09, 127,29, 127,54, 127,90, 129,76, 130,08, 133,25, 135,62, 135,75, 153,46, 167,94, 170,91, 172,75; LCMS MH = 450; Tính toán theo phân tích đối với $C_{25}H_{27}N_3O_5$ + 0,2 H_2O: C, 66,27; H, 6,10; N, 9,27; Phân tích được: C, 66,06% H, 5,85; N, 9,14%.

5.6 3-[4-(3-MORPHOLIN-4-YLMETYL-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION

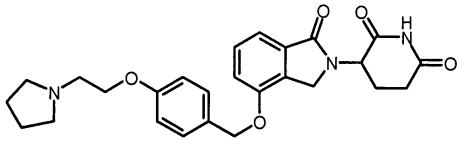


Bước1: Bổ sung nhựa triphenyl phosphin (2,3g, lượng tải 2,2mmol/g, 6,84mmol) và DIAD (1,33mL, 6,84mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF (10mL) chứa metyl

este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (1,0g, 3,42mmol) và giữ trong 10 phút. Bổ sung (3-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-metanol (1,06g, 3,42mmol) vào hỗn hợp này và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp này, cô dịch lọc và chiết bằng EtOAc (30mL) và Na_2CO_3 (20mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (20mL) và nước muối (20mL) và cô. Tinh chế dầu thu được trên cột silicagel để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(3-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (0,50g, hiệu suất 30%).

Bước 2: Bổ sung kali t-butoxit (0,6mLg, 0,6mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF (20mL) chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(3-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (0,3g, 0,6mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C và dừng bằng 5mL dung dịch HCl 1N, sau đó bằng 15mL dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (20mL). Cô lớp hữu cơ này trong chân không. Tinh chế dầu thu được trên cột silicagel, rửa giải bằng CH_2Cl_2 và metanol để tạo ra 3-[4-(3-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (120mg, hiệu suất 44%): nhiệt độ nóng chảy: 247-249°C; HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient axetonitril/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O từ 5/95 đến 100/0 trong 5 phút và lưu ở 100/0 trong 5 phút: t_R = 4,8 phút (96%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,93 - 2,03 (m, 1H, CHH), 2,26 - 2,38 (m, 4H, CH_2,CH_2), 2,40 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,84 - 2,98 (m, 1H, CHH), 3,48 - 3,59 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,20 - 4,48 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,4 Hz, 1H, NCH), 5,25 (s, 2H, CH_2), 7,24 - 7,42 (m, 6H, Ar), 7,44 - 7,51 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,20, 45,10, 51,59, 53,11, 62,21, 66,16, 69,58, 115,20, 115,27, 126,37, 128,09, 128,38, 128,53, 129,79, 129,98, 133,31, 136,54, 138,06, 153,44, 167,99, 170,98, 172,85; LCMS MH = 450; Tính toán theo phân tích đối với $C_{25}H_{27}N_3O_5$ + 0,4 H_2O: C, 65,75; H, 6,14; N, 9,20; Phân tích được: C, 65,38% H, 5,95; N, 9,21.

5.7 3-(1-OXO-4-(4-(2-(PYROLIDIN-1-YL)ETOXY) BENZYLOXY)ISOINDOLIN-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



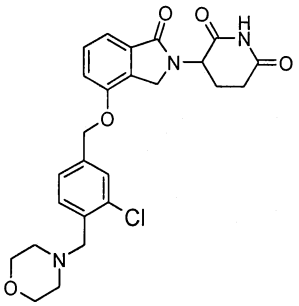
Bước 1: Hỗn hợp chứa 4-hydroxybenzaldehyt (4,0g, 32,8mmol) và Cs_2CO_3 (26,7g, 81,9mmol) trong DMF (80mL) được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung 1-(2-cloetyl)pyrolidin hydroclorua (6,7g, 39,3mmol) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được làm ấm ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ sau đó ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và lọc và rửa chất rắn này bằng EtOAc (100mL). Dịch lọc được khuấy bằng nước lạnh (200mL) và chiết lớp nước bằng EtOAC (3 X 50mL). Các dung dịch EtOAc sau khi được gom lại được rửa bằng NaOH 2N (40mL), nước (3X40mL) và nước muối (40mL) và làm khô (K_2CO_3). Loại dung môi phản ứng để tạo ra 4-(2-pyrolidin-1-yl-etoxy)benzaldehyt (5,9g, hiệu suất 81%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,76-1,84 (m, 4H), 2,60-2,65 (m, 4H), 2,91-2,95 (m, 2H), 4,19 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 7,00-7,04 (m, 2H), 7,80-7,95 (m, 2H), 9,88 (s, 1H).

Bước 2: Dung dịch chứa 4-(2-pyrolidin-1-yl-etoxy)benzaldehyt (5,8g, 26,5mmol) trong rượu phản ứng (60mL) được làm lạnh đến nhiệt độ -60°C trong khay nước đá/axeton khô. Bổ sung từ từ LiBH4/THF (2M, 15,9mL, 31,9mmol) ở nhiệt độ -60°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ -60°C trong 1 giờ. Dừng phản ứng từ từ của hỗn hợp phản ứng này bằng nước (20mL) và sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp này và phần cặn còn lại được khuấy với EtOAc (80mL) và NaOH 2N (20mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (2X30mL) và các dung dịch EtOAc sau khi được gom lại được rửa bằng nước (30mL) và nước muối (30mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, NH_4OH: CH_3OH: CH_2Cl_2 0,5: 3: 97) để tạo ra 4-[(2-pyrolidin-1-yl-etoxy)-phenyl]-metanol (2,5g, hiệu suất 42%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,74-1,83 (m, 4H), 2,56-2,63 (m, 4H), 2,86 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 6,82-6,87 (m, 2H), 7,23-7,27 (m, 2H).

Bước 3: Bổ sung từ từ diisopropyl azodicarboxylat (1,1g, 5,5mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,8g, 2,7mmol), 4-[(2-pyrolidin-1-yl-etoxy)-phenyl]-metanol (0,9g, 4,1mmol) và triphenylphosphin liên kết polyme (1,8g, 5,5mmol) trong THF (60mL) ở nhiệt độ 5-8°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn này bằng CH_2Cl_2 (30mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH:CH_2Cl_2 = 3:97) để tạo ra metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(2-pyrolidin-1-yl)etoxy)benzyloxy)isoindolin-2-yl)pentanoat (1,0g, 77%).

Bước 4: Bổ sung từ từ dung dịch chứa KO-t-Bu/THF (1M, 2,5mL, 2,5mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(2-pyrolidin-1-yl)etoxy)benzyloxy)isoindolin-2-yl)pentanoat (1,0g, 2,1mmol) trong THF (30mL) ở nhiệt độ 5°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 5°C trong 10 phút sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá và dừng bằng HCl 4N (4mL). Khuấy hỗn hợp này với EtOAc (40mL) và Na_2CO_3 bão hòa (25mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (3X40mL) và dung dịch EtOAc sau khi được gom lại được rửa bằng nước (40mL) và nước muối (40mL) và làm khô (K_2CO_3). Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH:CH_2Cl_2 = 5:95) để tạo ra 3-(1-oxo-4-(4-(2-pyrolidin-1-yl)etoxy)-benzyloxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,2g, hiệu suất 20%): nhiệt độ nóng chảy 153-155°C; 1H NMR (DMSO-d6) δ 1,66-1,69 (m, 4H), 1,94-1,99 (m, 1H), 2,40-2,59 (m, 2H), 2,77 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,84-2,90 (m, 1H), 4,06 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,24 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,07-5,13 (dd, J = 5,1 và 13,2 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,92-6,97 (m, 2H), 7,30-7,50 (m, 5H), 10,96 (s, 1H); 13C NMR (DMSO-d6) δ 22,33, 23,09, 31,17, 45,06, 51,54, 53,93, 54,24, 66,69, 69,34, 114,35, 115,04, 115,12, 128,42, 129,50, 129,75, 129,95, 133,25, 153,50, 158,33, 168,00, 170,96, 172,81; Tính toán đối với $C_{26}H_{29}N_3O_5$ + 0,5 Et2O: C, 66,65; H, 6,63; N, 8,64. Phân tích được: C, 66,95; H, 6,62; N, 8,71.

5.8 3-[4-(3-CLO-4-MORPHOLIN-4-YLMETYL-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Nạp axit 3-clo-4-metyl-benzoic (1,5g, 9mmol) và trimetyl orthoaxetat (25mL) vào bình đáy tròn. Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không. Dầu thu được, metyl este của axit 3-clo-4-metyl-benzoic, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Bổ sung NBS (1,58g, 9 mol) vào dung dịch CCl_4 (50mL) chứa metyl este của axit 3-clo-4-metyl-benzoic (1,66g, 0,9mmol). Huyền phù này được đặt dưới ánh sáng của đèn chiếu sáng 300-W và được gia nhiệt ở nhiệt độ 65°C trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp này và cô dịch lọc trong chân không. Dầu thu được, metyl este của axit 4-bromometyl-3-clo-benzoic, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Bổ sung morpholin (3mL) vào dung dịch axetonitril (30mL) chứa metyl este của axit 4-bromometyl-3-clo-benzoic. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ và cô bằng máy cô quay chân không. Chiết dầu thu được bằng EtOAc (30mL) và nước (20mL). Cô lớp hữu cơ này và tinh chế trên cột silicagel, rửa giải bằng EtOAc và hexan để tạo ra metyl este của axit 3-clo-4-morpholin-4-ylmetyl-benzoic (1,0g, 42% cho ba bước) dưới dạng dầu màu vàng.

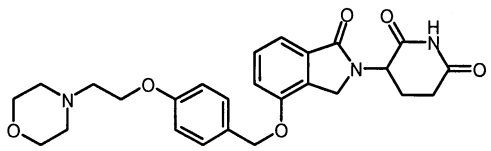
Bước 4: Bổ sung nhỏ giọt $LiAlH_4$ (3,7mL, 1M trong THF, 3,7mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF chứa (30mL) metyl este của axit 3-clo-4-morpholin-4-ylmetyl-benzoic (1,0g, 3,7mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Dừng phản ứng của hỗn hợp phản ứng này bằng $NaHCO_3$ bão hòa (5mL) và sau đó pha loãng bằng EtOAc (30mL) và nước (20mL). Sau khi chiết, cô lớp hữu cơ này và tinh chế trên cột silicagel, rửa giải bằng EtOAc và hexan để tạo ra (3-clo-4-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-metanol dưới dạng dầu (0,6g, hiệu suất 70%).

Bước 5: Bổ sung nhựa triphenyl phosphin (1,94g, lượng tải 1,6mmol/g, 2,42mmol) và DIAD (0,477mL, 2,42mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (0,32g, 1,1mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút, bổ sung (3-clo-4-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-metanol (0,40g, 1,66mmol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp này, cô dịch lọc và chiết bằng EtOAc (30mL) và Na_2CO_3 (20mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (20mL) và nước muối (20mL) và cô. Tinh chế dầu thu được trên cột silicagel để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(3-clo-4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (0,40g, hiệu suất 73%).

Bước 6: Bổ sung kali t-butoxit (0,14g, 1,2mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF (20mL) chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(3-clo-4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (0,64g, 1,2mmol). Khuấy hỗn hợp

này trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C và dừng bằng 5mL dung dịch HCl 1N, sau đó bằng 15mL dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (20mL). Cô lớp hữu cơ này trong chân không. Khuấy chất rắn thu được trong MeOH (5mL) và lọc để tạo ra 3-[4-(3-clo-4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion (300mg, 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng: nhiệt độ nóng chảy: 240-242°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm,5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient axetonitril/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O từ 5/95 đến 100/0 trong 5 phút và lưu ở 100/0 trong 5 phút: t_R = 4,81 phút (96%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,86 - 2,10 (m, 1H, CHH), 2,37 - 2,45 (m, 5H, CH_2,CH_2,CHH), 2,54 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,84 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,42 - 3,69 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 4,07 - 4,58 (m, 2H, CHH), 4,98 - 5,17 (m, 1H, NCH), 5,25 (s, 2H, CH_2), 7,22 - 7,38 (m, 2H, Ar), 7,40 - 7,61 (m, 4H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,26, 31,10, 44,99, 51,49, 53,10, 58,68, 66,09, 68,38, 114,86, 115,31, 126,13, 128,22, 129,75, 129,88, 130,91, 133,23, 133,32, 134,85, 137,37, 153,19, 167,86, 170,88, 172,75; LCMS MH = 484; Tính toán theo phân tích đối với $C_{25}H_{26}N_3O_5Cl$: C, 62,05; H, 5,42; N, 8,68; Phân tích được: C, 61,71; H, 5,08; N, 8,62.

5.9 3-(4-(4-(2-MORPHOLIN-4-YL-ETOXY)-BENZYLOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Hỗn hợp chứa 4-hydroxybenzaldehyt (4,0g, 32,8mmol) và Cs_2CO_3 (26,7g, 81,9mmol) trong DMF (80mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Bổ sung 4-(2-cloetyl)morpholin hydroclorua (7,3g, 39,3mmol) vào hỗn hợp này. Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 80°C trong khay dầu qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và lọc, rửa chất rắn này bằng EtOAc (100mL). Pha loãng dịch lọc bằng nước lạnh (200mL) và chiết lớp nước bằng EtOAc (3 X 50mL). Dung dịch EtOAc sau khi được gom lại được rửa bằng NaOH 2N (25mL), nước (3 X 40mL) và nước muối (40mL) và làm khô (K_2CO_3). Loại dung môi phản ứng để tạo ra 4-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-benzaldehyt (6,2g, hiệu suất 81%): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2,57-2,60 (m, 4H), 2,83 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,70-3,75 (m, 4H), 4,19 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 6,98-

7,03 (m, 2H), 7,81-7,85 (m, 2H), 9,88 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 53,52, 56,73, 65,77, 66,11, 114,93, 129,58, 131,73, 163,40, 191,21.

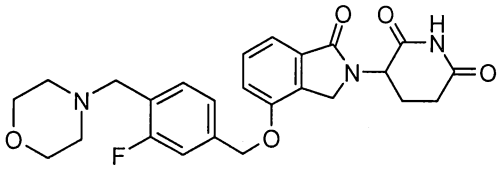
Bước 2: Bổ sung từ từ $LiBH_4$/THF (2M, 15,9mL, 31,7mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 4-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-benzaldehyt (6,2g, 26,4mmol) trong rượu phản ứng (60mL) ở nhiệt độ -60°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ -60°C trong 1 giờ sau đó dừng bằng nước (20mL). Cô hỗn hợp này và phần cặn còn lại được khuấy với EtOAc (80mL) và NaOH 1N (30mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (2X30mL) và dung dịch EtOAc sau khi được gom lại được rửa bằng nước (40mL) và nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, NH_4OH: CH_3OH: CH_2Cl_2 0,5: 3: 100) để tạo ra [4-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-phenyl]-metanol (4,2g, hiệu suất 67%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,25 (s, 1H), 2,54-2,57 (m, 4H), 2,78 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,70-3,73 (m, 4H), 4,08 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,85-6,89 (m, 2H), 7,25-7,29 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 54,06, 57,61, 65,79, 66,85, 114,62, 128,57, 133,52, 158,24.

Bước 3: Triphenylphosphin liên kết polyme (1,8g, 5,5mmol) được khuấy với CH_2Cl_2 khô (20mL) trong 10 phút. Bổ sung dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,8g, 2,7mmol) và [4-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-phenyl]-metanol (1,0g, 4,1mmol) trong THF (60mL) vào hỗn hợp này. Làm lạnh hỗn hợp thu được đến nhiệt độ 5°C và bổ sung từ từ diisopropyl azodicarboxylat (1,1g, 5,5mmol) ở nhiệt độ 5-8°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng CH_2Cl_2 (30mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-(4-(2-morpholinoetoxy)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxo-pentanoat (1,0g, hiệu suất 71%).

Bước 4: Bổ sung từ từ dung dịch chứa kali t-butoxit/THF (1M, 2,6mL, 2,6mmol) ở nhiệt độ 5°C vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(2-morpholinoetoxy)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,1g, 2,1mmol) trong THF (30mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 5°C trong 10 phút sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá và dừng bằng HCl 4N (4mL). Khuấy hỗn hợp này với EtOAc (40mL) và Na_2CO_3 bão hòa (25mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (3X40mL) và dung dịch EtOAc

sau khi được gom lại được rửa bằng nước (40mL) và nước muối (40mL) và làm khô (K_2CO_3). Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (Al_2O_3, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra 3-(4-(4-(2-morpholinoetoxy)-benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-piperidin-2,6-dion (0,2g, hiệu suất 16%): nhiệt độ nóng chảy: 203-205°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90-2,05 (m, 1H), 2,40-2,70 (m, 8H), 2,84-2,96 (m, 1H), 3,55-3,58 (m, 4H), 4,06-4,10 (m, 2H), 4,24 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,07-5,15 (m, 3H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30-7,50 (m, 5H), 10,96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,32, 31,17, 45,06, 51,55, 53,56, 56,92, 65,29, 66,11, 63,31, 114,41, 115,04, 115,11, 128,50, 129,47, 129,74, 129,94, 133,25, 153,49, 158,27, 167,99, 170,94, 172,80; Tính toán đối với $C_{26}H_{29}N_3O_6$ + 0,2 H_2O: C, 64,64; H, 6,10; N, 8,70. Phân tích được: C, 64,54; H, 6,06; N, 8,63.

5.10 3-[4-(3-FLO-4-MORPHOLIN-4-YLMETYL-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Bổ sung N-bromosuxinimit (5,48g, 30,8mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 3-flo-4-metyl-benzoic (5,45g, 32,4mmol) trong cacbon tetraclorua (30mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 80°C, chiếu sáng bằng đèn 300W. Gia nhiệt hỗn hợp này trong 2 giờ và sau đó lọc. Làm bay hơi dịch lọc để tạo ra este của axit 4-bromometyl-3-flo-benzoic metyl dưới dạng dầu màu xanh nhạt (9,1g, hiệu suất thô 113%).

Bước 2: Bổ sung morpholin (28,3mL, 324,4mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-bromometyl-3-flo-benzoic (8,01g, 32,4mmol) trong axetonitril (40mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút và làm bay hơi dung môi phản ứng. Bổ sung nước (40mL) vào phần cặn còn lại và sau đó chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 x 50mL). Các pha hữu cơ sau khi được gom lại được làm bay hơi và tinh chế trên cột silicagel (EtOAc/Hexan gradient từ 10% đến 40% trong 40 phút) để tạo ra metyl este của axit 3-flo-4-morpholin-4-ylmetyl-benzoic dưới dạng chất rắn màu vàng (5,58g, hiệu suất 68%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,35 - 2,44 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,53 - 3,65 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 3,87 (s, 3H, CH_3), 7,55 - 7,63 (m, 1H, Ar), 7,63 - 7,70 (m,

1H, Ar), 7,75 - 7,82 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 52,36, 52,98, 53,22, 54,64, 65,84, 66,10, 66,35, 115,45, 115,75, 124,97, 129,95, 130,16, 130,44, 130,54, 131,72, 131,78, 158,73, 162,00, 165,09.

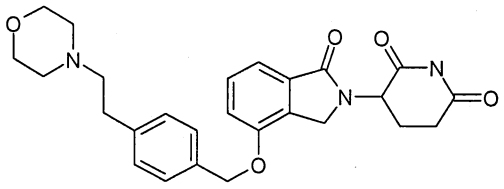
Bước 3: Lithi nhôm hydrua (1,0M trong THF, 8,06mL, 8,06mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 3-flo-4-morpholin-4-ylmetyl-benzoic (1,02g, 4,03mmol) trong THF (20mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút và dừng bằng cách bổ sung nhỏ giọt natri bicacbonat bão hòa. Bổ sung nước (30mL) vào hỗn hợp này và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 x 100mL). Lọc kết tủa tạo thành. Dịch lọc etyl axetat sau khi được gom lại được làm bay hơi và tinh chế trên cột silicagel (EtOAc/Hexan gradient từ 20% đến 90% trong 35 phút) để tạo ra (3-flo-4-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-metanol dưới dạng chất rắn dầu (0,81g, hiệu suất 89%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,31 - 2,42 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,46 - 3,50 (m, 2H, CH_2), 3,51 - 3,59 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,49 (br. s., 2H, CH_2), 5,27 (br. s., 1H, OH), 7,04 - 7,14 (m, 2H, Ar), 7,29 - 7,38 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 52,89, 54,80, 62,02, 66,13, 112,63, 112,93, 121,80, 121,96, 122,17, 131,31, 131,38, 144,40, 144,50, 159,14, 162,38.

Bước 4: Triphenylphosphen liên kết polyme (1,6mmol/g, 1,60g, 2,60mmol) được bổ sung vào huyền phù được khuấy chứa (3-flo-4-morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-metanol (0,39g, 1,71mmol) trong THF (20mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung diisopropyl diazen-1,2-dicarboxylat (0,37mL, 1,88mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút, bổ sung metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (0,50g, 1,71mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ sau đó lọc, rửa bằng MeOH (3 x 20mL) và metylen clorua (3 x 20mL). Dịch lọc sau khi được gom lại được làm bay hơi trong chân không để tạo ra dầu, dầu này được tinh chế trên cột silicagel (MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 1% đến 5% trong 40 phút) để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(3-flo-4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng dầu trong (0,54g, hiệu suất 63%).

Bước 5: Bổ sung kali tert-butoxit (0,12g, 1,08mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(3-flo-4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (0,54g, 1,08mmol) trong THF (15mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút và dừng bằng HCl 1N (3mL), trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa (4mL đến pH = 7) và chiết nhanh bằng etyl axetat (2 x 30mL). Các

pha etyl axetat sau khi được gom lại được làm bay hơi và tinh chế trên cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradient từ 1% đến 5% trong 90 phút) để tạo ra 3-[4-(3-flo-4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,36g, hiệu suất 72%): HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 4,90 phút (97,8%); nhiệt độ nóng chảy: 263-265°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,91 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,32 - 2,48 (m, 5H, CHH, CH_2CH_2), 2,54 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,47 - 3,61 (m, 6H, CH_2CH_2, CH_2), 4,23 - 4,50 (m, 2H, CH_2), 5,12 (dd, J = 5,2, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,25 (s, 2H, CH_2), 7,25 - 7,56 (m, 6H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,20, 45,09, 51,59, 52,93, 54,74, 66,13, 68,56, 114,09, 114,40, 114,92, 115,39, 123,22, 123,70, 123,89, 129,84, 130,00, 131,69, 131,75, 133,37, 138,16, 138,26, 153,28, 159,08, 162,33, 167,98, 170,96, 172,83; LCMS MH = 468; Phân tích Tính toán đối với $C_{25}H_{26}N_3O_5F$: C, 64,23; H, 5,61; N, 8,99. Phân tích được: C, 63,95; H, 5,41; N, 8,92.

5.11 3-{4-[4-(2-MORPHOLIN-4-YL-ETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Bổ sung nhỏ giọt boran (196mL, 196mmol) bằng phễu nhỏ giọt vào dung dịch THF chứa axit 4-(2-bromoetyl)benzoic (25g, 109mmol) và trifloboran eterat (13,71mL, 109mmol) ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và bổ sung nhỏ giọt MeOH ở nhiệt độ trong phòng cho tới khi huyền phù đục này trở nên trong và không tạo bọt tăm thêm nữa. Cô dung dịch trong này bằng máy cô quay chân không và khuấy chất rắn thu được trong nước (100mL) trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Lọc huyền phù này để tạo ra axit 4-(2-clo-etyl)-benzoic dưới dạng chất rắn màu trắng (25g, hiệu suất 107%).

Bước 2: Bổ sung morpholin (25,3mL, 291mmol) vào dung dịch axetonitril chứa (4-(2-bromoetyl)phenyl)metanol (25g, 116mmol). NaI được bổ sung tất cả trong một lần. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua cuối tuần. Lọc huyền phù phản ứng này.

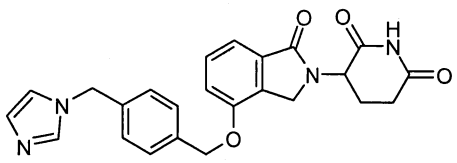
Cô dịch lọc và khuấy trong ete (100mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Lọc huyền phù này. Hòa tan chất rắn thu được trong HCl 1N và chiết bằng EtOAc (50mL x 2). Lớp nước được trung hòa bằng NaOH 1N đến pH = 7-8. Lọc huyền phù thu được để tạo ra [4-(2-morpholin-4-yl-etyl)-phenyl]-metanol dưới dạng chất rắn màu trắng (13g, 60%).

Bước 3: Bổ sung nhựa triphenyl phosphin (2,3g, lượng tải 1,6mmol/g, 3,74mmol) và DIAD (0,73mL, 3,74mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (0,5g, 1,7mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút, hỗn hợp này được bổ sung [4-(2-morpholin-4-yl-etyl)-phenyl]-metanol (0,65g, 2,94mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp này, cô dịch lọc và chiết bằng EtOAc (30mL) và Na_2CO_3 (20mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (20mL) và nước muối (20mL) và cô. Tinh chế dầu thu được trên cột silicagel để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(2-morpholin-4-yl-etyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng (0,74g, hiệu suất 88%).

Bước 4: Bổ sung kali t-butoxit (0,16g, 1,5mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF (20mL) chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(2-morpholin-4-yl-etyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric (0,74g, 1,5mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C và dừng bằng 5mL dung dịch HCl 1N sau đó bằng 15mL dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (20mL). Cô lớp hữu cơ này trong chân không. Tinh chế dầu thu được trên cột silicagel, rửa giải bằng CH_2Cl_2 và metanol để tạo ra 3-{4-[4-(2-morpholin-4-yl-etyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (620mg, hiệu suất 87%): nhiệt độ nóng chảy: 230-232°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient axetonitril/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O từ 5/95 đến 100/0 trong 5 phút và lưu ở 100/0 trong 5 phút: t_R = 4,86 phút (97%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,80 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,40-2,44 (m, 4H, CH_2,CH_2), 2,45 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,55 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,69 - 2,80 (m, 2H, CH_2), 2,81 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,52 - 3,61 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,18 - 4,48 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,20 (s, 2H, CH_2), 7,19 - 7,54 (m, 7H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,21, 32,04, 45,10, 51,58, 53,21, 59,93, 66,13, 69,47, 114,98, 115,19, 127,80, 128,70, 128,74, 129,79, 129,95, 133,29, 134,08, 140,25, 153,50, 168,01, 170,96, 172,82; LCMS

MH = 464; Tính toán theo phân tích đối với $C_{26}H_{29}N_3O_5 + 0,5\,H_2O$: C, 66,09; H, 6,40; N, 8,89; Phân tích được: C, 65,96; H, 6,33; N, 9,07.

5.12 3-[4-(4-IMIDAZOL-1-YLMETYL-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION

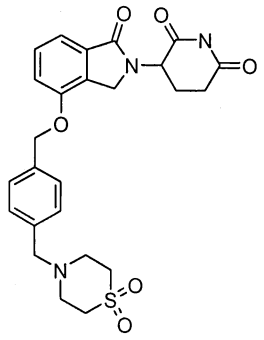


Bước 1: Bổ sung triphenylphosphin liên kết polyme (1,6mmol/g, 10g, 16mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (2,49g, 8,52mmol) trong THF (100mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung diisopropyl diazen-1,2-dicarboxylat (3,36mL, 17,04mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút, bổ sung (4-(clometyl)phenyl)metanol (2,00g, 12,78mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ sau đó lọc. Rửa nhựa này bằng metanol (3 x 30mL) và metylen clorua (3 x 30mL). Dịch lọc sau khi được gom lại được làm bay hơi trong chân không để tạo ra dầu, dầu này được tinh chế trên cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$ gradient từ 1% đến 5% trong 30 phút) để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(4-clometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng dầu (3,38g, hiệu suất 92%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,97 - 2,35 (m, 4H, CH_2CH_2), 3,50 (s, 3H, CH_3), 4,35 - 4,62 (m, 2H, CH_2), 4,73 (dd, J = 4,8, 10,3 Hz, 1H, NCH), 4,78 (s, 2H, CH_2), 5,26 (s, 2H, CH_2), 7,19 (d, 1H, NHH), 7,25 - 7,35 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 5H, Ar), 7,58 (d, J = 0,4 Hz, 1H, NHH).

Bước 2: Bổ sung imidazol (0,19g, 2,84mmol) và diisopropyletylamin (0,24mL, 1,42mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(4-clometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (0,61g, 1,42mmol) trong axetonitril (15mL). Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Bổ sung kali cacbonat (0,20g, 1,48mmol) vào hỗn hợp này được và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Cô hỗn hợp này và sau đó tinh chế trên cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$ từ 1% đến 10% trong 30 phút) để tạo ra 3-[4-(4-Imidazol-1-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,12g, hiệu suất 37%): HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, isocratic ở 18/2 trong 10 phút (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 2,50 phút (96,8%); nhiệt độ nóng chảy: 248-250°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,88 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,47 (m, 1H, CHH),

2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,82 - 2,99 (m, 1H, CHH), 4,17 - 4,47 (m, 2H, CH_2), 5,10 (dd, J = 5,2, 13,3 Hz, 1H, NCH), 6,92 (s, 1H, Ar), 7,20 (t, J = 1,2 Hz, 1H, Ar), 7,24 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,54 (m, 3H, Ar), 7,78 (s, 1H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,35, 31,20, 45,08, 49,20, 51,58, 69,19, 114,95, 115,27, 119,56, 127,58, 128,07, 128,54, 129,81, 129,97, 133,31, 136,14, 137,35, 137,59, 153,40, 167,99, 170,96, 172,83; LCMS MH = 431; Phân tích Tính toán đối với $C_{24}H_{22}N_4O_4$ + 0,5 H_2O: C, 65,59; H, 5,28; N, 12,75. Phân tích được: C, 65,43; H, 5,15; N, 12,64.

5.13 3-{4-[4-(1,1-DIOXO-1-THIOMORPHOLIN-4-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Huyền phù đặc chứa tert-butyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (1,5g, 4,49mmol), N,N-diisopropyletylamin (784µL, 4,49mmol) và K_2CO_3 (620mg, 4,49mmol) trong DMF (15mL) được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung (4-clometyl-phenyl)-metanol (902mg, 4,49mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 15 giờ sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C trong 3 giờ. Piperidin (800 µL) được bổ sung vào hỗn hợp này để lọc bỏ (4-clometyl-phenyl)-metanol không được sử dụng. Khuấy hỗn hợp này thêm 18 giờ ở nhiệt độ 70°C. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước (50mL) và EtOAc (200mL). pH của dung dịch nước được điều chỉnh đến khoảng 4 bằng cách sử dụng HCl 1N và các pha được phân chia trong phễu tách. Lớp nước được bão hòa bằng NaCl và chiết bằng EtOAc (200mL) thêm nữa. Các lớp hữu cơ được gom lại, rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trên máy cô quay để tạo ra 3,5g dầu màu nâu vàng. Một phần của dầu này (2,1g) được tinh chế trên cột chưng nhanh SiO_2 (CombiFlash, cột đã được nhồi sẵn 80g SiO_2, gradient MeOH/diclometan) để tạo ra tert-butyl este của axit 4-carbamoyl-2-[4-(4-hydroxymetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng bọt màu trắng (1,1g, hiệu suất 90%, tính trên phần được tinh chế): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,39 (s,

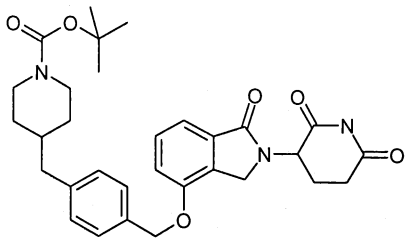
9H, tBu), 2,00 - 2,13 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,13 - 2,31 (m, 1H, CHH), 4,41 (s, 2H, CH_2), 4,50 (d, J = 5,7 Hz, 2H, CH_2), 4,69 (dd, J = 4,6, 10,3 Hz, 1H, CH), 5,19 (t, J = 5,7 Hz, 1H, OH), 5,24 (s, 2H, CH_2), 6,75 (br. s., 1H, NH), 7,22 (br. s., 1H, NH), 7,25 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,53 (m, 3H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 24,69, 27,56, 31,50, 44,78, 54,08, 62,60, 69,45, 81,42, 114,97, 115,18, 126,52, 127,57, 129,71, 130,03, 133,27, 134,86, 142,40, 153,42, 168,12, 169,85, 172,94; LCMS MH = 455.

Bước 2: Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (115μL, 0,66mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit 4-carbamoyl-2-[4-(4-hydroxymetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (250mg, 0,55mmol) trong diclometan (5mL), được làm lạnh trong bình nước đá đến 0°C, sau đó bổ sung metansulfonyl clorua (47μL, 0,605mmol). Sau 5 phút, hỗn hợp này được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này trong khoảng 45 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung thêm MsCl (20μL). Phản ứng này được hoàn thành sau 10 phút khi được kiểm tra bằng LCMS. Cô hỗn hợp thô này và phần cặn còn lại được làm khô thêm nữa trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 40°C qua đêm để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu trắng (320mg). LCMS đã cho thấy chất rắn thu được bao gồm hỗn hợp của tert-butyl este của axit 4-carbamoyl-2-[4-(4-metansulfonyloxymetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric và tert-butyl este của axit 4-carbamoyl-2-[4-(4-clometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric với tỷ lệ khoảng 5:1 (MH = 533 và 473, tương ứng). Hỗn hợp này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Bổ sung thiomorpholin 1,1-dioxit (82mg, 0,605mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm thô (293mg, 0,55mmol, cho rằng hiệu suất định lượng từ bước trước) và N,N-diisopropyletylamin (240μL, 1,375mmol) trong axetonitril (5mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 45 phút và sau đó bổ sung thêm thiomorpholin 1,1-dioxit (82mg, 0,605mmol). Sau 3 giờ, gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 4 giờ và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Loại các chất bay hơi trong chân không và phần cặn còn lại được phân chia giữa EtOAc (150mL) và $NaHCO_3$ 1N (30mL). Rửa lớp nước bằng EtOAc thêm nữa (150mL). Các lớp hữu cơ được gom lại, rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trên máy cô quay để tạo ra tert-butyl este của axit 4-carbamoyl-2-{4-[4-(1,1-dioxo-1-thiomorpholin-4-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-

dihydro-isoindol-2-yl}-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (340mg). LCMS MH = 572. Chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Bổ sung dung dịch KOtBu 1M (402µL, 0,402mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl este của axit 4-carbamoyl-2-{4-[4-(1,1-dioxo-1-thiomorpholin-4-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric (230mg, 0,40mmol) trong THF (10mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 2 giờ, sau đó bổ sung thêm KOtBu (100µL). Sau khoảng 2,5 giờ nữa, làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá và sau đó chuyển vào dung dịch nước HCl 1N. Hỗn hợp này được cô đến khô và phần cặn còn lại được hòa tan lại trong lượng tối thiểu DMF và HCl 1N (1:1) và lọc. Dịch lọc chứa sản phẩm thô được tinh chế bằng cách bơm lên cột HPLC điều chế C-18. Sản phẩm này được rửa giải bằng gradient axetonitril/nước (axit formic 0,1% trong cả hai pha di động) và thu các phân đoạn bằng bộ khởi động khối. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô trong chân không để tạo ra 3-{4-[4-(1,1-Dioxo-1-thiomorpholin-4-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (113mg, hiệu suất 56%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 20/80 axetonitril/H_3PO_4 0,1%, 4,91 phút (97,5%); nhiệt độ nóng chảy: 156-158°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,89 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,74 - 3,01 (m, 5H, 2CH_2, CHH), 3,03 - 3,16 (m, 4H, 2CH_2), 3,68 (s, 2H, CH_2), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,25 - 7,40 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,56 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,24, 30,06, 43,97, 48,93, 49,12, 50,46, 58,16, 68,23, 113,87, 114,13, 126,60, 127,76, 128,70, 128,83, 132,18, 134,44, 136,40, 152,36, 166,87, 169,84, 171,71; LCMS MH = 498; Tính toán theo phân tích đối với $C_{25}H_{27}N_3O_6S$: C, 60,35; H, 5,47; N, 8,44; S, 6,44. Phân tích được: C, 55,59; H, 5,24; N, 7,92; S, 5,96.

5.14 TERT-BUTYL ESTE CỦA AXIT 4-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-YL)-1-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-ISOINDOL-4-YLOXYMETYL]-BENZYL}-PIPERIDIN-1-CARBOXYLIC

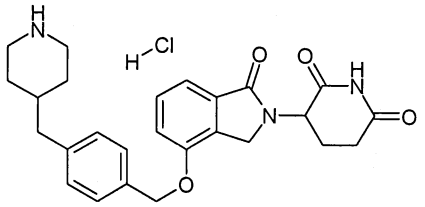


Bước 1: Bổ sung nhựa triphenyl phosphin (1,75g, lượng tải 1,6mmol/g, 2,86mmol) và DIAD (0,55mL, 2,86mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (0,45g, 1,5mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút, bổ sung tert-butyl este của axit 4-(4-hydroxymetyl-benzyl)-piperidin-1-carboxylic vào hỗn hợp này và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp này, cô dịch lọc và chiết bằng EtOAc (30mL) và Na_2CO_3 (20mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (20mL) và nước muối (20mL) và cô. Tinh chế dầu thu được trên cột silicagel để tạo ra tert-butyl este của axit 4-{4-[2-(1-carbamoyl-3-metoxycarbonyl-propyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-piperidin-1-carboxylic dưới dạng dầu (0,85g, hiệu suất 90%).

Bước 2: Bổ sung kali t-butoxit (0,16g, 1,5mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF (20mL) chứa tert-butyl este của axit 4-{4-[2-(1-carbamoyl-3-metoxycarbonyl-propyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-piperidin-1-carboxylic (0,85g, 1,5mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C và dừng bằng 5mL dung dịch HCl 1N sau đó bằng 15mL dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (20mL). Cô lớp hữu cơ này trong chân không. Tinh chế dầu thu được trên cột silicagel, rửa giải bằng CH_2Cl_2 và metanol để tạo ra tert-butyl este của axit 4-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-piperidin-1-carboxylic dưới dạng dầu (660mg, hiệu suất 80%). nhiệt độ nóng chảy: 180-182°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient axetonitril/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O từ 5/95 đến 100/0 trong 5 phút và lưu ở 100/0 trong 5 phút: t_R = 7,69 phút (98%),1H NMR (DMSO-d_6) δ 0,92 - 1,12 (m, 2H, CH_2), 1,16-1,24 (m, 1H, CHH), 1,38 (s, 9H, CH_3, CH_3,CH_3), 1,46 - 1,58 (m, 2H, CH_2), 1,59 - 1,74 (m, 1H, CH), 1,89 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,56 - 2,71 (m, 4H, CH_2, CHH, CHH), 2,79 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,79 - 4,00 (m, 2H, CH_2), 4,18 - 4,51 (m, 2H, CH_2), 5,01 - 5,16 (m, 1H, NCH), 5,20 (s, 2H, CH_2), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,28 - 7,36 (m, 2H, Ar), 7,32 - 7,32 (m, 1H, Ar), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,43 - 7,56 (t, J =

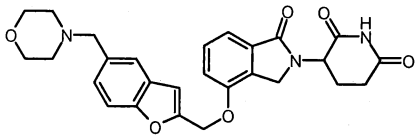
8,3 Hz, 1H, Ar), 10,91 - 11,07 (m, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,29, 28,01, 31,13, 31,39, 37,18, 41,74, 45,02, 51,51, 69,40, 78,31, 114,90, 115,13, 127,64, 129,06, 129,74, 129,89, 133,24, 134,00, 139,87, 153,46, 153,74, 167,94, 170,91, 172,76; LCMS MH = 548.Tính toán theo phân tích đối với $C_{31}H_{37}N_3O_6$ + 0,8 H_2O: C, 66,25; H, 6,92; N, 7,48; Phân tích được: C, 66,09; H, 6,83; N, 7,67.

5.15 3-[1-OXO-4-(4-PIPERIDIN-4-YLMETYL-BENZYLOXY)-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DIONHYDRO CLORUA



Bổ sung hydro clorua trong dung dịch ete (2,0M, 5mL, 10mmol) vào dung dịch CH_2Cl_2 (10mL) chứa tert-butyl este của axit 4-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-piperidin-1-carboxylic (0,5g, 1,0mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp này. Khuấy chất rắn thu được với ete để tạo ra 3-[1-oxo-4-(4-piperidin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion hydro clorua dưới dạng chất rắn màu trắng (194mg, 50%). nhiệt độ nóng chảy: 200-202°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient axetonitril/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O từ 5/95 đến 100/0 trong 5 phút và lưu ở 100/0 trong 5 phút: tR = 4,90 phút (96%). 1H NMR (DMSO-d6) δ 1,35 (d, J = 11,9 Hz, 2H, CH2), 1,62 - 1,73 (m, 2H, CH2), 1,74 - 1,87 (m, 1H, CH), 1,91 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,33 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 3H, CH2, CHH), 2,77 (d, J = 10,8 Hz, 2H, CH2), 2,84 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,21 (d, J = 12,1 Hz, 2H, CH2), 4,11 - 4,51 (m, 2H, CH2), 5,12 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,21 (s, 2H, CH2), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,28 - 7,37 (m, 2H, Ar), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,45 - 7,54 (m, 1H, Ar), 8,50 - 8,75 (m, 1H, HCl), 8,80 - 9,02 (m, 1H, HCl), 10,97 (s, 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) δ 22,31, 28,04, 31,14, 34,82, 41,23, 42,89, 45,01, 51,51, 69,34, 114,93, 115,16, 127,71, 129,09, 129,76, 129,87, 133,24, 134,25, 139,25, 153,43, 167,92, 170,91, 172,78; LCMS MH = 448. Tính toán theo phân tích đối với C26H29N3O4HCl + 1,1 H2O: C, 61,98; H, 6,44; N, 8,34; Cl, 7,04; Phân tích được: C, 61,96; H, 6,63; N, 8,00; Cl, 7,06.

5.16 3-(4-((5-(MORPHOLINOMETYL)BENZOFURAN-2-YL)METHYOXY)-1-OXOSIOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Bổ sung hexametylentetramin (14,0g, 100mmol) trong một phần trong điều kiện khí N_2 vào dung dịch được khuấy chứa 4-hydroxybenzaldehyt (12,2g, 100mmol) trong axit trifloaxetic (100mL). Sau khi bổ sung xong, gia nhiệt hỗn hợp này trong khay dầu ở nhiệt độ 90°C trong 24 giờ. Dừng phản ứng bằng 140mL HCl 3N và làm mát đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Chiết hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 (4X100mL) và dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được cô. Bổ sung etanol (15mL) vào phần cặn còn lại ở nhiệt độ 40°C và sau đó làm lạnh trong bình nước đá trong 30 phút. Lọc hỗn hợp này và rửa chất rắn bằng etanol lạnh (10mL) để tạo ra 5-formylsalixylaldehyt (5,0g, hiệu suất 33%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00-8,04 (dd, J = 2,4 và 8,7 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,89 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 11,79 (s, 1H).

Bước 2: Hỗn hợp chứa 5-formylsalixylaldehyt (3,9g, 26,0mmol), etyl bromoaxetat (4,4g, 26,0mmol), kali cacbonat (5,4g, 39,0mmol) và rây phân tử (3,9g) trong DMF (40mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 85°C trong khay dầu trong 2 giờ sau đó ở nhiệt độ 120°C trong 5 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc (100mL). Lọc hỗn hợp này và rửa chất rắn bằng EtOAc (50mL). Rửa dịch lọc bằng nước (3X50mL) và nước muối (50mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và phần cặn còn lại được khuấy với ete (20mL) và hexan (20mL) để tạo ra etyl 5-formylbenzofuran-2-carboxylat (3,3g, hiệu suất 59%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,35-4,42 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 7,92-7,95 (m, 2H), 8,03-8,07 (dd, J = 1,5 và 8,7 Hz, 1H), 8,42 (b, 1H), 10,10 (s, 1H).

Bước 3: Bổ sung morpholin (1,2g, 13,8mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 5-formylbenzofuran-2-carboxylat (1,5g, 6,9mmol) trong metanol (60mL). Bổ sung rây phân tử (4A, 1,5g), sau đó bổ sung axit axetic (0,4g, 6,9mmol) và natri xyanoborohydrua (0,7g, 10,3mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng metanol (40mL). Cô dịch lọc

và phần cặn còn lại được hòa tan trong EtOAc (100mL). Rửa dung dịch EtOAc bằng $NaHCO_3$ bão hòa (30mL) và nước muối (30mL) và làm khô (K_2CO_3). Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, EtOAc: CH_2Cl_2 40: 60) để tạo ra etyl este của axit 5-morpholin-4-ylmetyl-benzofuran-2-carboxylic (1,2g, hiệu suất 61%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,43 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 2,45 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,71 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 4,41-4,48 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 7,42-7,45 (dd, J = 1,8 và 8,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 0,9 Hz, 1H).

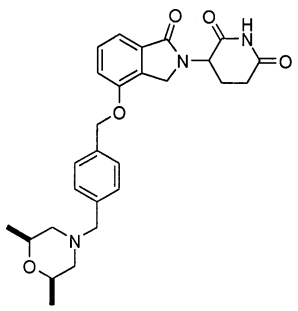
Bước 4: Dung dịch chứa $LiAlH_4$/THF (1M, 8mL, 8,0mmol) trong THF (10mL) được làm lạnh trong bình nước đá đến 5°C. Dung dịch chứa etyl este của axit 5-morpholin-4-ylmetyl-benzofuran-2-carboxylic (1,8g, 6,2mmol) trong THF (20mL) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ 5-10°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp này trong bình nước đá trong 30 phút. Dừng hỗn hợp phản ứng này một cách cẩn thận bằng Na_2CO_3 bão hòa (50mL) trong bình nước đá và pha loãng hỗn hợp bằng CH_2Cl_2 (50mL). Lớp nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (3X40mL) và dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (40mL) và nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 5: 95) để tạo ra (5-morpholin-4-ylmetyl-benzofuran-2-yl)-metanol (1,3g, hiệu suất 86%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,45 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,70 (b, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,71 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,74 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 7,20-7,24 (dd, J = 1,5 và 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Bước 5: Bổ sung từ từ diisopropyl azodicarboxylat (0,8g, 4,1mmol) vào huyền phù được khuấy chứa triphenylphosphin liên kết polyme (3,5g, 4,4mmol) trong THF (40mL) ở nhiệt độ 3-5°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 3°C trong 10 phút, bổ sung từ từ dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,8g, 2,7mmol) và 5-morpholin-4-ylmetyl-benzofuran-2-yl)-metanol (0,9g, 3,6mmol) trong THF (60mL) ở nhiệt độ 3-6°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 3°C trong 5 phút, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng CH_2Cl_2 (40mL). Cô dịch lọc và phần cặn còn lại được hòa tan trong CH_2Cl_2 (100mL) và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (40mL), nước (2X30mL) và nước muối (30mL) và làm khô (K_2CO_3). Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 5: 95) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-((5-morpholinometyl)benzofuran-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,9g,

hiệu suất 64%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,13-2,47 (m, 8H), 3,57 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,70-3,72 (m, 4H), 4,35 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,86-4,91 (d, J = 5,7 và 8,7 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,36 (b, 1H), 6,30 (b, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,17-7,19 (dd, J = 1,8 và 6,9 Hz, 1H), 7,28-7,31 (dd. J = 1,5 và 8,4 Hz, 1H), 7,41-7,48 (m, 3H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Bước 6: Bổ sung từ từ dung dịch chứa kali t-butoxit/THF (1M, 1,9mL, 1,9mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-((5-morpholinometyl)brnzofuran-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,9g, 1,7mmol) trong THF (25mL) ở nhiệt độ 5°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 5°C trong 1 giờ sau đó dừng bằng NH_4Cl bão hòa (5mL). Khuấy hỗn hợp này với CH_2Cl_2 (50mL) và nước (15mL). Chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (30mL) và dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng nước muối (30mL) và làm khô (K_2CO_3). Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 5:95) để tạo ra 3-(4-((5-morpholinometyl)benzofuran-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,2g, hiệu suất 25%): nhiệt độ nóng chảy 233-235°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,95-2,09 (m, 1H), 2,35-2,59 (m, 6H), 2,89-2,92 (m, 1H), 3,54-3,57 (m, 6H), 4,25 (d, J = 15 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 18 Hz, 1H), 5,07-5,13 (dd, J = 6 và 12 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,27-7,57 (m, 6H), 10,96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,28, 31,16, 45,03, 51,56, 53,06, 62,32, 62,52, 66,15, 107,05, 110,80, 115,14, 115,66, 121,61, 126,00, 127,48, 129,81, 129,95, 132,58, 133,41, 152,80, 152,95, 153,82, 167,88, 170,93, 172,79; Tính toán đối với $C_{27}H_{27}N_3O_6$ + 1,0 H_2O: C, 63,90; H, 5,76; N, 8,28. Phân tích được: C, 63,97; H, 5,40; N, 8,20.

5.17 3-(4-(4-(((2S,6R)-2,6-DIMETYLMORPHOLINO)METYL)BENZYLOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Trong bình RB dung tích 250 mL, L-glutamin α-tert-butyl este (7,83g, 32,8mmol) và N,N-diisopropyletylamin (11,46mL, 65,6mmol) được huyền phù đặc trong axetonitril (100mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy huyền phù này trong khoảng 10 phút và sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa metyl 2-(bromometyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)benzoat (11,4g, 29,8mmol) trong axetonitril (20mL) trong khoảng 10 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này trong khay dầu đến nhiệt độ hồi lưu chậm (80°C) trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để mát đến nhiệt độ trong phòng trong khoảng 1 giờ và sau đó bổ sung dung dịch chứa xesi florua (4,53g, 29,8mmol) trong nước (15mL). Khuấy mạnh hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 1 giờ khi LCMS cho thấy phản ứng loại nhóm silic đã hoàn thành. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng axetonitril và lọc để loại chất rắn không tan. Rửa các chất rắn này bằng axetonitril thêm nữa. Dịch lọc và nước rửa (tổng thể tích là 200mL) được pha loãng tiếp bằng EtOAc (300mL), được chuyển vào phễu phân tách 1L và được rửa bằng dung dịch nước KH_2PO_4 0,5N (100mL, pH ~5). Bổ sung từng phần HCl 1N (~20mL, pH thay đổi từ pH 7-8 đến pH ~5 bằng giấy thử pH) vào lớp nước. Bổ sung NaCl (~10g) và EtOAc (~200mL) vào lớp nước. Hỗn hợp này được lắc mạch trong phễu phân tách. Các lớp hữu cơ được gom lại, được rửa bằng nước muối (50mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô trên máy cô quay để tạo ra 15g chất rắn màu trắng nhạt. Chất rắn này chứa sản phẩm thô được huyền phù đặc trong axetonitril (200mL) và huyền phù này được gia nhiệt trong khay dầu đến nhiệt độ hồi lưu (85°C) trong 30 phút bằng cách khuấy. Hỗn hợp này được để mát đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ sau đó được già hóa ở nhiệt độ 4°C trong thời gian thêm 2 giờ nữa. Thu các chất rắn được tạo thành bằng cách lọc hút. Chất rắn còn lại trong bình được chuyển lên phễu lọc nhờ sử dụng một số MTBE. Rửa bã lọc bằng MTBE thêm nữa (tổng thể tích dịch lọc gần 300mL), hút khô và sau đó được đặt trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 40°C trong vài giờ để tạo ra tert-butyl 5-amino-2-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (7,3g hiệu suất 72%, được điều chỉnh đối với độ tinh khiết của nguyên liệu khởi đầu và sản phẩm): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 30/70 axetonitril/H_3PO_4 0,1%, 2,91 phút (96,9%); nhiệt độ nóng chảy: 198-200°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,39 (s, 9H, tBu), 1,93 - 2,14 (m, 3H, CH_2, CHH), 2,15 - 2,33 (m, 1H, CHH), 4,35 (s, 2H, CH_2), 4,61 - 4,83 (m, 1H, CH), 6,76 (br. s., 1H, NH), 6,97 - 7,07 (m, 1H, Ar), 7,11 - 7,20 (m, 1H, Ar), 7,26 (br. s., 1H, NH), 7,29 - 7,36 (m, 1H, Ar), 10,10 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (DMSO-

d_6) δ 24,81, 27,56, 31,44, 44,71, 54,02, 81,38, 113,72, 117,96, 127,99, 129,36, 133,36, 152,50, 168,36, 169,88, 172,94; LCMS MH = 335; Tính toán theo phân tích đối với $C_{17}H_{22}N_2O_5$ + 0,19 H_2O: C, 60,45; H, 6,68; N, 8,29. Phân tích được: C, 60,44; H, 6,62; N, 8,27.

Bước 2: Trong bình RB dung tích 250 mL, tert-butyl 5-amino-2-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (3g, 8,79mmol) và triphenyl phosphin trên polystyren (1,6mmol/g resin, 10,99g, 17,59mmol) được huyền phù đặc trong THF (100mL, 1220mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Nhựa này được để cho trương nở bằng cách khuấy nhẹ trong 5 phút sau đó làm lạnh hỗn hợp này trong bình nước đá ở nhiệt độ 0°C. Bổ sung DIAD (3,42mL, 17,59mmol) vào hỗn hợp này bằng cách sử dụng xi-lanh để nhỏ giọt nhanh. Sau 10 phút, bổ sung (4-(clometyl)phenyl)metanol (2,066g, 13,19mmol) dưới dạng chất rắn trong một phần. Bỏ bình nước đá và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Nhựa này được lọc hút và rửa trên phễu lọc bằng cách rửa liên tục với diclometan và MeOH (2X, ~50mL mỗi lần rửa). Dịch lọc và nước rửa sau khi được kết hợp lại được cô trong chân không tạo ra si-rô, phần này được phân chia giữa EtOAc (~300mL) và nước (~100mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu vàng (~10g). Dầu này được tinh chế trên tháp chưng nhanh SiO_2 (CombiFlash, cột được nhồi sẵn 330g SiO_2, gradient MeOH trong diclometan từ 0% đến 5%) để tạo ra tert-butyl 5-amino-2-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat dưới dạng bọt màu trắng, bọt này được nghiền thành bột mịn (3,6g, hiệu suất 87%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,39 (s, 9H, tBu), 2,00 - 2,14 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,14 - 2,35 (m, 1H, CHH), 4,43 (s, 2H, CH_2), 4,70 (dd, J = 4,7, 10,4 Hz, 1H, CH), 4,78 (s, 2H, CH_2), 5,27 (s, 2H, CH_2), 6,66 - 6,83 (m, 1H, NH), 7,18 - 7,28 (m, 1H, NH), 7,29 (d, J = 2,3 Hz, 1H, Ar), 7,32 (d, J = 2,6 Hz, 1H, Ar), 7,40 - 7,58 (m, 5H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 24,69, 27,56, 31,50, 44,78, 45,83, 54,08, 69,13, 81,41, 114,91, 115,26, 127,92, 129,00, 129,73, 130,03, 133,31, 136,78, 137,38, 153,35, 168,09, 169,85, 172,93.

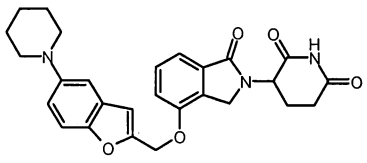
Bước 3: Bổ sung (2S,6R)-2,6-dimetylmorpholin (183mg, 1,586mmol) và DIEA (0,138mL, 0,793mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 5-amino-2-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (250mg, 0,529mmol) trong axetonitril (10mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 60°C trong 3 giờ. Cô hỗn hợp

phản ứng này trong chân không và làm khô hơn nữa trong lò sấy chân không để tạo ra tert-butyl 5-amino-2-(4-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetylmorpholino)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat dưới dạng chất rắn trong như thủy tin (360mg). LCMS MH = 552. Chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm

Bước 4: tert-Butyl 5-amino-2-(4-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetylmorpholino)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,528mmol, cho rằng hiệu suất lý thuyết từ bước trước) được cho vào THF khô (5mL). Bổ sung nhỏ giọt KOtBu (0,581mL, 0,581mmol, 1,0M trong THF) vào dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp thu được (dung dịch trong, màu vàng nhợt) trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm 1,1 đương lượng KOtBu (0,581mL, 0,581mmol, 1,0M THF) và khuấy hỗn hợp này thêm 1 giờ nữa (LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành). Làm mát hỗn hợp phản ứng này trên nước đá và sau đó chuyển từng phần vào bình chứa axit formic 2M trong MeCN (50mL). Hỗn hợp phản ứng thô này được cô trong chân không để tạo ra cặn dầu, được hòa tan trong lượng tối thiểu hỗn hợp nước/DMF (~ 2mL / 8mL) và lọc và dịch lọc chứa sản phẩm thô được tinh chế bằng cách bơm lên cột HPLC điều chế C-18. Sản phẩm này được rửa giải bằng gradient axetonitril/nước (axit formic 0,1% trong cả hai pha di động, MeCN 5 đến 30% trong thời gian 12 phút) và thu các phân đoạn bằng bộ khởi động khối. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô trong chân không để tạo ra 3-(4-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetylmorpholino)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (55mg, hiệu suất 22% qua bước 3 và bước 4): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 5% đến 95% trong 10 phút, axetonitril/H_3PO_4 0,1%, 5,84 phút (95,6%); nhiệt độ nóng chảy: 164-166 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,00 (s, 3H, CH_3), 1,02 (s, 3H, CH_3), 1,52 - 1,74 (m, 2H, CHH, CHH), 1,88 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,32 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,62 (m, 1H, CHH), 2,62 - 2,71 (m, 2H, CHH, CHH), 2,83 - 3,03 (m, 1H, CHH), 3,44 (s, 2H, CH_2N), 3,48 - 3,63 (m, 2H, $_2$ x CH), 4,25 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, CH_2O), 7,20 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,59 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 18,93, 22,33, 31,18, 45,06, 51,55, 58,89, 61,66, 69,39, 70,94, 114,96, 115,22, 127,63, 128,95, 129,80, 129,92, 133,30, 135,25, 137,69, 153,49, 167,99, 170,96, 172,81; LCMS MH = 478; Tính toán theo phân tích đối

với $C_{27}H_{31}N_3O_5$ + 0,34 H_2O: C, 67,05; H, 6,60; N, 8,69; H_2O, 1,27. Phân tích được: C, 67,20; H, 6,63; N, 8,52; H_2O, 1,27.

5.18 3-(1-OXO-4-((5-(PIPERIDIN-1-YL)BENZOFURAN-2-YL)METOXY)ISOINDOLIN-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Hỗn hợp chứa etyl 5-nitrobenzofuran-2-carboxylat (5,0g, 21,2mmol) và 10%Pd/C (05.g) trong EtOAc (300mL) được hydro hóa ở 344738pa (50 psi) qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này qua đệm xelit và rửa bằng EtOAc (100mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, EtOAc: Hexan 4: 6) để tạo ra etyl 5-aminobenzofuran-2-carboxylat (4,5g, hiệu suất 100%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,68 (b, 2H), 4,38-4,45 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,80-6,84 (dd, J = 2,4 và 9,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,35-7,36 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H).

Bước 2: N,N-Diisopropyletylamin (3,8g, 29,2mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa etyl 5-aminobenzofuran-2-carboxylat (2,5g, 12,2mmol) và 1,5-dibromopentan (5,0g, 21,9mmol) trong toluen (40mL). Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 110°C trong khay dầu qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, lọc và rửa chất rắn bằng toluen (25mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, EtOAc: Hexan 1: 9) để tạo ra etyl 5-piperidin-1-yl-benzofuran-2-carboxylat (3,0g, hiệu suất 89%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,42 (t, J = 6,2 Hz, 3H), 1,53-1,61 (m, 2H), 1,71-1,79 (m, 4H), 3,09-3,13 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 4,39-4,46 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 7,09-7,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,15-7,19 (dd, J = 2,7 và 9,3 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H).

Bước 3: Dung dịch chứa $LiAlH_4$/THF (1M, 11mL, 11mmol) trong THF (10mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 3°C. Bổ sung từ từ dung dịch chứa etyl 5-piperidin-1-yl-benzofuran-2-carboxylat (2,9g, 10,7mmol) trong THF (30mL) ở nhiệt độ 3-10°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 3°C trong 30 phút sau đó dừng bằng Na_2CO_3 bão hòa (50mL). Khuấy hỗn hợp này với CH_2Cl_2 (50mL) và chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (3X40mL). dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (40mL) và nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn

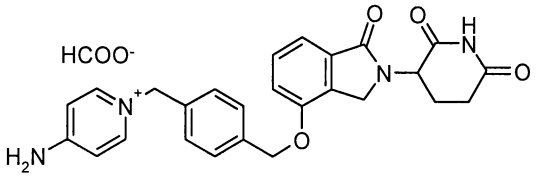
còn lại bằng sắc ký (SiO_2, EtOAc: CH_2Cl_2 3: 7) để tạo ra (5-piperidin-1-yl-benzofuran-2-yl)-metanol (2,4g, hiệu suất 95%): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,23-1,27 (m, 2H), 1,54-1,60 (m, 4H), 2,82 (b, 1H), 3,07 (t, J = 6,0 Hz, 4H), 4,68 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 24,20, 26,14, 53,10, 58,11, 104,20, 108,83, 111,19, 117,01, 128,53, 149,07, 150,30, 156,94.

Bước 4: Bổ sung từ từ diisopropyl azodicarboxylat (0,8g, 4,1mmol) vào huyền phù được khuấy chứa triphenylphosphin liên kết polyme (3,5g, 4,4mmol) trong THF (40mL) ở nhiệt độ 3-6°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 3°C trong 10 phút, bổ sung từ từ dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,8g, 2,7mmol) và (5-piperidin-1-yl-benzofuran-2-yl)-metanol (0,8g, 3,6mmol) trong THF (60mL) ở nhiệt độ 3-6°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 3°C trong 10 phút, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng CH_2Cl_2 (30mL). Cô dịch lọc và phần cặn còn lại được hòa tan trong CH_2Cl_2 (80mL) và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (40mL), nước (2X35mL) và nước muối (35mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((5-piperidin-1-yl)benzofuran-2-yl)metoxy)isoindolin-2-yl)pentanoat (0,7g, hiệu suất 51%): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,55-1,59 (m, 2H), 1,72-1,77 (m, 4H), 2,31-2,39 (m, 4H), 3,08-3,11 (m, 4H), 4,40 (d, J = 18 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 18 Hz, 1H), 4,87-4,92 (dd, J = 6,0 và 9,0 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,49 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,02-7,18 (m, 3H), 7,36-7,46 (m, 2H).

Bước 5: Bổ sung từ từ dung dịch chứa kali t-butoxit/THF (1M, 1,5mL, 1,5mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((5-piperidin-1-yl)benzofuran-2-yl)metoxy)isoindolin-2-yl)pentanoat (0,6g, 1,2mmol) trong THF (20mL) ở nhiệt độ 5°C và khuấy trong 30 phút sau đó dừng bằng NH_4Cl bão hòa (5mL). Khuấy hỗn hợp này với CH_2Cl_2 (50mL) và nước (15mL). Chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (30mL) và dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng nước (30mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra 3-(1-oxo-4-((5-(piperidin-1-yl)benzofuran-2-yl)metoxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,3g, hiệu suất 43%): nhiệt độ nóng chảy 242-244°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,09 (m,2H), 1,50-1,64 (m, 4H), 1,90-2,02 (m, 2H), 2,49-2,51 (m, 2H), 2,80-2,95 (m, 1H), 3,03-3,07 (m, 4H), 4,25 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,05-5,15 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,97-7,09 (m, 3H), 7,35-7,51 (m, 4H), 10,96 (s,

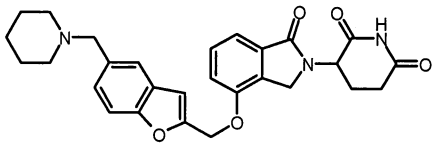
1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,28, 23,78, 25,53, 31,16, 45,04, 51,51, 62,61, 107,29, 107,71, 111,12, 115,15, 116,69, 127,96, 129,78, 129,95, 133,40, 148,89, 149,23, 152,57, 152,99, 167,88, 170,93, 172,70; Tính toán đối với $C_{27}H_{27}N_3O_5$ + 0,2 H_2O: C, 67,97; H, 5,79; N, 8,81. Phân tích được: C, 67,88; H, 5,75; N, 8,62.

5.19 4-AMINO-1-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-YL)-1-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-ISOINDOL-4-YLOXYMETYL]-BENZYL}-PYRIDINIUM FORMAT



Bổ sung pyridin-4-amin (0,82g, 8,70mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,75g, 1,74mmol) trong DMF (15mL) ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ. Bổ sung kali cacbonat (0,24g, 1,74mmol) vào hỗn hợp này và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 75°C trong năm giờ. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 4-amino-1-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-pyridinium format dưới dạng chất rắn màu nâu (0,20g, hiệu suất 26%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (axetonitril/0,1%H_3PO_4): 5,00 phút (99,1%); nhiệt độ nóng chảy: 300-302°C; 1H NMR (DMSO-d6) δ 1,92 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,19 - 4,47 (m, 2H, CH2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,26 (s, 2H, NH2 hoặc CH2), 5,36 (s, 2H, CH2 hoặc NH2), 6,86 (d, J = 7,4 Hz, 2H, CH2), 7,27 - 7,58 (m, 7H, Ar), 8,22 - 8,43 (m, 4H, Ar), 11,00 (br. s., 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) δ 22,35, 31,15, 45,09, 51,58, 59,39, 69,00, 109,56, 115,00, 115,36, 128,12, 128,32, 129,85, 129,94, 133,29, 135,35, 137,21, 142,93, 153,31, 158,57, 158,67, 168,02, 170,89, 172,80; LCMS M + = 457; Phân tích Tính toán đối với C26H25N4O4 HCOO: C, 64,53; H, 5,22; N, 11,15; Phân tích được: C, 56,18; H, 5,07; N, 10,01.

5.20 3-(1-OXO-4-((5-PIPERIDIN-1-YLMETYL)BENZOFURAN-2-YL)METOXY)ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Bổ sung piperidin (1,2g, 14,1mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 5-formylbenzofuran-2-carboxylat (1,5g, 6,9mmol) trong metanol (60mL). Bổ sung rây phân tử (1,5g), sau đó bổ sung axit axetic (0,4g, 6,9mmol) và natri xyanoborohydrua (0,7g, 10,3mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Lọc hỗn hợp này và rửa chất rắn bằng metanol (40mL). Cô dịch lọc và phần cặn còn lại được hòa tan trong EtOAc (100mL) và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (35mL) và nước muối (35mL) và làm khô (K_2CO_3). Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra etyl este của axit 5-piperidin-1-ylmetyl-benzofuran-2-carboxylic (1,0g, hiệu suất 49%): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,40-1,48 (m, 3H), 1,57-1,64 (m, 4H), 2,44 (b, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,97-3,98 (m, 2H), 4,40-4,47 (q, 2H), 7,40-7,63 (m, 4H).

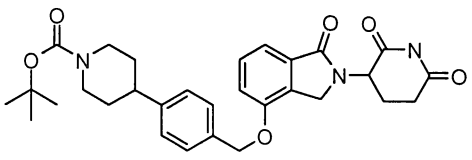
Bước 2: Bổ sung từ từ dung dịch chứa etyl este của axit 5-piperidin-1-ylmetyl-benzofuran-2-carboxylic (1,0g, 3,4mmol) trong THF (15mL0 vào dung dịch được khuấy chứa $LiAlH_4$/THF (1M, 4,4mL, 4,4mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 5-8°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 5°C trong 30 phút sau đó dừng bằng Na_2CO_3 bão hòa (50mL). Khuấy hỗn hợp này với CH_2Cl_2 (50mL) và chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (2X30mL). dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (30mL) và nước muối (30mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra (5-piperidin-1-ylmetyl-benzofuran-2-yl)-metanol (0,5g, hiệu suất 63%): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,45-1,46 (m, 2H), 1,55-1,62 (m, 4H), 2,40 (s, 4H), 3,46 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H).

Bước 3: Bổ sung từ từ diisopropyl azodicarboxylat (0,6g, 3,1mmol) vào huyền phù được khuấy chứa triphenylphosphin liên kết polyme (2,5g, 3,1mmol) trong THF (40mL) ở nhiệt độ 3-5°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 3°C trong 10 phút, bổ sung từ từ dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,6g, 2,0mmol) và (5-piperidin-1-ylmetyl-benzofuran-2-yl)-metanol (0,5g, 2,0mmol) trong THF (40mL) ở nhiệt độ 3-6°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 3°C trong 5

phút sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng CH_2Cl_2 (40mL). Cô dịch lọc và phần cặn còn lại được hòa tan trong CH_2Cl_2 (100mL) và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (30mL), nước (30mL) và nước muối (30mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((5-(piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-2-yl)metoxy)isoindolin-2-yl)pentanoat (0,6g, hiệu suất 56%): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,42-1,46 (m, 2H), 1,53-1,60 (m, 4H), 2,12-2,45 (m, 8H), 3,55 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,40 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,87-4,92 (dd, J = 5,7 và 8,7 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,47 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,15-7,18 (dd, J = 2,1 và 6,6 Hz, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,40-7,51 (m, 4H).

Bước 4: Hỗn hợp chứa metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((5-piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-2-yl)metoxy)isoindolin-2-yl)pentanoat (0,6g, 1,1mmol) và K_2CO_3 (0,2g, 1,1mmol) trong DMF (10mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong khay dầu trong 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này và phần cặn còn lại được khuấy với nước (10mL) và EtOAc (10mL). Thu chất rắn và huyền phù đặc lại trong axeton (10mL) và hexan (10mL) để tạo ra 3-(1-oxo-4-((5-piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-2-yl)metoxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,2g, hiệu suất 50%): nhiệt độ nóng chảy 202-204°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,46-1,47 (m, 6H), 1,96-2,00 (m, 1H), 2,31-2,58 (m, 6H), 2,84-2,96 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 4,25 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,06-5,13 (dd, J = 5,1 và 13,2 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,23-7,27 (dd, J = 1,5 và 8,4 Hz, 1H), 7,34-7,37 (dd, J = 0,9 và 6,9 Hz, 1H), 7,46-7,53 (m, 4H), 10,96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,25, 23,98, 25,50, 31,16, 45,03, 51,55, 53,74, 62,55, 62,70, 107,05, 110,68, 115,13, 115,65, 121,39, 125,89, 127,42, 129,81, 129,94, 133,41, 152,72, 152,97, 153,74, 167,88, 170,93, 172,79; Tính toán đối với $C_{28}H_{29}N_3O_5$: C, 68,98; H, 6,00; N, 8,62. Phân tích được: C, 68,67; H, 6,03; N, 8,53.

5.21 TERT-BUTYL 4-(4-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)-1- OXOISOINDOLIN-4-YLOXY)METYL)PHENYL)PIPERIDIN-1-CARBOXYLAT

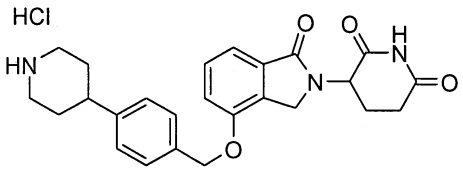


Bước 1: BH_3·THF (2,88mL, 2,88mmol, 1,0 M trong THF) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa axit 4-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)benzoic (800mg, 2,62mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau 15 phút, bỏ bình nước đá và dung dịch trong này được để khuấy qua đêm (~17 giờ). Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá và dừng bằng H_2O (25mL). Bổ sung EtOAc (100mL) và rửa hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ 1N (~40mL) và nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Cặn dầu này được hòa tan trong diclometan và cô lần nữa và sau đó làm khô trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 40°C để tạo ra tert-butyl 4-(4-(hydroxymetyl)phenyl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu trong (707mg, hiệu suất 93%). Dầu này được hóa rắn khi để tĩnh và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS MH = 292, 218; ^{1}H NMR (CLOFORM-d) δ 1,48 (s, 9H, tBu), 1,56 - 1,72 (m, 3H, CHH, CHH, OH), 1,75 - 1,89 (m, 2H, CHH, CHH), 2,53 - 2,71 (m, 1H, CH), 2,73 - 2,92 (m, 2H, CHH, CHH), 4,17 - 4,32 (m, 2H, CHH, CHH), 4,67 (d, J = 5,9 Hz, 2H, CH_2), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar); ^{13}C NMR (CLOFORM-d) δ 28,50, 33,22, 42,49, 65,21, 77,22, 79,47, 127,02, 127,34, 138,96, 145,40. Tín hiệu cacbon cacbamat không quan sát được.

Bước 2: Bổ sung triphenyl phosphin trên polystyren (1,6 gm/mmol, 1,845g, 2,95mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 5-amino-2-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,7g, 1,96mmol) trong THF (25mL). Nhựa này được để trương nở trong vài phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá ở nhiệt độ 0°C. Bổ sung nhỏ giọt DIAD (0,574mL, 2,95mmol) trong khi khuấy. Sau khoảng 15 phút, bổ sung tert-butyl 4-(4-(hydroxymetyl)phenyl)piperidin-1-carboxylat (0,70g, 2,40mmol) dưới dạng dung dịch trong THF khô (5mL). Sau khoảng 10 phút, bỏ bình nước đá và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng này kèm hút và rửa nhựa này liên tục bằng diclometan sau đó bằng MeOH (3x chu kỳ trương nở/co rút). Sau lần rửa cuối cùng bằng MeOH, gom và cô dịch lọc trong chân không. Cặn dầu này được phân chia giữa EtOAc (~200mL) và Na_2CO_3 (bão hòa ~70mL). Rửa lớp EtOAc bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra bọt, bọt này được giữ trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 40°C qua đêm để tạo ra tert-butyl 4-(4-((2-(5-amino-1-tert-butoxy-1,5-dioxopentan-2-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)phenyl)piperidin-1-carboxylat) (1,9g, cho rằng hiệu suất lý thuyết). Bọt thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

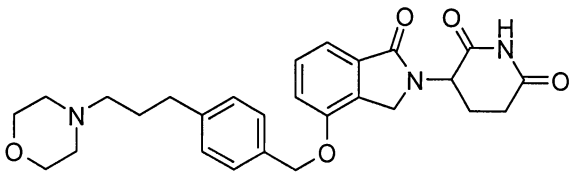
Bước 3: KOtBu (0,722mL, 0,722mmol, 1,0M trong THF) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(4-((2-(5-amino-1-tert-butoxy-1,5-dioxopentan-2-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)phenyl)piperidin-1-carboxylat (400mg, 0,408mmol) trong THF khô (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. More KOtBu (0,722mL, 0,722mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng sau 2,5 giờ và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khoảng 20 phút, hỗn hợp này được chuyển sang dung dịch nước HCl 0,5N lạnh (~50mL). Bổ sung EtOAc (250mL) và chuyển hỗn hợp này lên phễu phân tách. Rửa lớp EtOAc bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không và phần cặn còn lại được làm khô thêm nữa trong lò sấy chân không để tạo ra 380mg dầu màu nâu vàng. Sản phẩm thô được hòa tan trong lượng tối thiểu DMF (~10mL) và được tinh chế bằng cách bơm lên cột HPLC điều chế C-18. Sản phẩm này được rửa giải bằng gradient axetonitril/nước (axit formic 0,1% trong cả hai pha di động, MeCN 30 đến 80% trong thời gian 20 phút) và thu các phân đoạn bằng bộ khởi động khối. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô trong chân không để tạo ra tert-butyl 4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)phenyl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (84mg, hiệu suất 39% đối với bước 2 và bước 3): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 60/40 axetonitril/H_3PO_4 0,1%, 4,76 phút (98,7%); nhiệt độ nóng chảy: 214-216 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,29 - 1,44 (m, 9H, tBu), 1,44 - 1,58 (m, 2H, 2 X CHH), 1,72 (br. s., 2H, CHH, CHH), 1,87 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,99 (m, 5H, 5 X CHH), 3,89 - 4,14 (m, 2H, 2 X CHH), 4,24 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,40 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,10 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,20 (s, 2H, CH_2), 7,18 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,37 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 28,07, 31,18, 32,66, 41,35, 43,89, 45,06, 51,55, 69,35, 78,53, 114,90, 115,16, 126,81, 127,95, 129,78, 129,92, 133,28, 134,39, 145,62, 153,48, 153,86, 167,99, 170,97, 172,84; LCMS MH = 534; Tính toán theo phân tích đối với $C_{30}H_{35}N_3O_6$ + 1,5 H_2O: C, 64,27; H, 6,83; N, 7,49. Phân tích được: C, 64,22; H, 6,72; N, 7,36.

5.22 3-(1-OXO-4-(4-(PIPERIDIN-4-YL)BENZYLOXY)ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION HYDROCLORUA



Bổ sung vào tert-butyl 4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)phenyl)piperidin-1-carboxylat (54mg, 0,101mmol) vào dung dịch HCl 2N (10mL, 20,00mmol) trong Et_2O. Bình phản ứng này được siêu âm để làm mất chất rắn bám trên thành bình và huyền phù thu được được bọc kín và khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khoảng 4 giờ, LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng Et_2O bổ sung và sau đó lọc qua phễu thủy tinh kèm hút. Chất rắn còn lại trong bình phản ứng được chuyển lên phễu và rửa bằng Et_2O bổ sung. Bã lọc được làm khô trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 40°C để tạo ra 3-(1-oxo-4-(4-(piperidin-4-yl)benzyloxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion hydroclorua dưới dạng muối hydr°Clrua thể rắn, mịn, màu trắng (47mg, hiệu suất 99%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 20/80 axetonitril/H_3PO_4 0,1%, 3,62 phút (96,0%); nhiệt độ nóng chảy: 280-282 °C; 1H NMR (DMSO-d6) δ 1,67 - 2,12 (m, 5H, 5 X CHH), 2,32 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,76 - 3,08 (m, 4H, 4 X CHH), 3,26 - 3,46 (m, 2H, 2 X CHH), 4,24 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,41 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,22 (s, 2H, C H2O), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 2H, Ar), 7,40 - 7,54 (m, 3H, Ar), 8,48 - 9,01 (m, 2H, 2 X NH), 10,96 (s, 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) δ 22,34, 29,30, 31,18, 43,48, 45,03, 51,55, 69,28, 114,94, 115,22, 126,61, 128,08, 129,80, 129,92, 133,28, 134,86, 144,42, 153,45, 167,97, 170,96, 172,81. 1 tín hiệu cacbon không quan sát được do sự chồng gối với DMSO-d6; LCMS MH = 434; Tính toán theo phân tích đối với C25H27N3O4 + 2 HCl + 1,7 H2O: C, 55,91; H, 6,08; N, 7,82. Phân tích được: C, 55,84; H, 5,82; N, 7,70.

5.23 3-{4-[4-(3-MORPHOLIN-4-YL-PROPYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: (Triphenylphosphoranyliden)axetaldehyt (500mg, 1,64mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa metyl 4-formylbenzoat (2,0g, 12,18mmol) trong tetrahydrofuran (50mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ trước khi bổ sung (triphenylphosphoranyliden)axetaldehyt (500mg, 1,64mmol) vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp phản ứng này được giữ ở nhiệt độ hồi lưu trong 21 giờ và sau đó bổ sung (triphenyl phosphoranyliden)axetaldehyt (3,5g, 11,45mmol) vào hỗn hợp phản ứng này, hỗn hợp này được giữ ở nhiệt độ hồi lưu trong 8 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc (80mL) và sau đó được rửa bằng NH_4Cl (bão hòa, 40mL), nước (40mL) và nước muối (40mL) lần lượt. Làm khô lớp hữu cơ này bằng $MgSO_4$ và cô để tạo ra chất rắn màu tối. Chất rắn màu tối này được huyền phù trong dietyl ete (50mL) và lọc qua đệm xelit và rửa chất rắn này bằng dietyl ete (50mLx3). Cô dịch lọc và tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra metyl este của axit 4-(3-oxo-propenyl)-benzoic dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (1,04g, hiệu suất 33%); LCMS MH = 191; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,88 (s, 3H, CH_3), 6,97 (dd, J = 7,6, 16,0 Hz, 1H, CH), 7,82 (d, J = 16,1 Hz, 1H, CH), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar), 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 9,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H, CHO).

Bước 2: Bổ sung morpholin (0,715mL, 8,20mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (E)-metyl 4-(3-oxoprop-1-enyl)benzoat (520mg, 2,73mmol). Dung dịch trong này được bổ sung rây phân tử (2,2g) và axit axetic (0,157mL, 2,73mmol). Ba mươi phút sau, natri xyanoborohydrua (258mg, 4,10mmol) được bổ sung vào huyền phù phản ứng màu vàng trên. Phản ứng này được hoàn thành trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được kết hợp với đợt hỗn hợp phản ứng khác bắt đầu với (E)-metyl 4-(3-oxoprop-1-enyl)benzoat) (512mg) được bổ sung nước (2mL) và khuấy trong 10 phút trước khi lọc qua đệm xelit. Cô dịch lọc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký ISCO để tạo ra metyl este của axit 4-(3-morpholin-4-yl-propenyl)-benzoic dưới dạng chất lỏng màu vàng (550mg, hiệu suất 39%); LCMS MH = 262.

Bước 3: Paladi trên cacbon (120mg, 0,056mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa (E)-metyl 4-(3-morpholinoprop-1-enyl)benzoat (710mg, 2,72mmol) trong MeOH (20mL). Bình phản ứng này được bọc kín và hút chân không. Nạp H_2 vào phản ứng này (1atm) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng và phản ứng này được hoàn thành trong 1giờ. Hỗn hợp phản ứng này được kết hợp với một đợt phản ứng khác bắt

đầu với (E)-metyl 4-(3-morpholinoprop-1-enyl)benzoat (50mg) được lọc qua đệm xelit và rửa chất rắn này bằng MeOH (20mL x 3). Cô dịch lọc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký ISCO để tạo ra metyl este của axit 4-(3-morpholin-4-yl-propyl)-benzoic dưới dạng chất rắn trong (690mg, hiệu suất 90%) và hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; LCMS MH = 264.

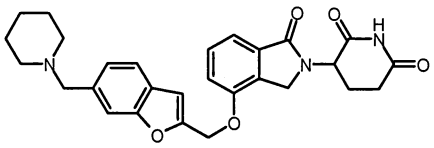
Bước 4: Bổ sung nhỏ giọt dung dịch $LiAlH_4$ (1,3mL, 2,62mmol) trong THF (2M) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 4-(3-morpholinopropyl)benzoat (690mg, 2,62mmol) trong tetrahydrofuran (25mL) ở nhiệt độ -78°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút và sau đó được để ấm dần lên 0°C. Hai giờ sau, làm lạnh hỗn hợp phản ứng này xuống nhiệt độ -78°C và bổ sung 1,3mL $LiAlH_4$ (2M trong THF) vào hỗn hợp phản ứng này. Sau khi bổ sung xong, lấy bình giữ lạnh ra và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 1giờ và phản ứng này được hoàn thành. Bổ sung NaOH(0,6mL, 10N) và nước (0,4mL) vào hỗn hợp phản ứng này. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút trước khi lọc qua đệm xelit. Rửa chất rắn này bằng EtOAc(40mLx4) và cô trong chân không để tạo ra [4-(3-morpholin-4-yl-propyl)-phenyl]-metanol dưới dạng dầu trong(600mg, hiệu suất thô 97%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm; LCMS MH = 236.

Bước 5: PPh_3 được liên kết polyme (727mg, 2,77mmol, 1,6mmol/g) được bổ sung vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (450mg, 1,540mmol) trong THF(17mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút trước khi bổ sung nhỏ giọt DIAD (0,539mL, 2,77mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được trong 20 phút và bổ sung (4-(3-morpholinopropyl) phenyl)metanol (471mg, 2,001mmol) trong THF(3mL) vào hỗn hợp này. Ba mươi phút sau, bỏ bình nước đá và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi phản ứng này được dừng lại. Hỗn hợp phản ứng này được kết hợp với một đợt phản ứng khác bắt đầu với metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (100mg) được lọc và rửa bằng diclometan(25mL x 6). Cô dịch lọc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký ISCO để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(3-morpholin-4-yl-propyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric dưới dạng chất rắn giống như thủy tinh (450mg, hiệu suất 47%); LCMS MH = 510; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) d 1,72 (quin, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2), 2,00 - 2,21 (m, 2H, CHH, CHH), 2,21 - 2,40 (m, 8H, CH_2, CH_2, CH_2, CH_2), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H, CH_2),

3,50 (s, 3H, CH_3), 3,52 - 3,62 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,31 - 4,45 (m, 1H, CHH), 4,45 - 4,61 (m, 1H, CHH), 4,72 (dd, J = 4,7, 10,2 Hz, 1H, CHH), 5,20 (s, 2H, CH_2), 7,11 - 7,32 (m, 5H, Ar, NH), 7,35 - 7,49 (m, 3H, Ar), 7,58 (s, 1H, NH).

Bước 6: Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (88mg, 0,785mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(3-morpholinopropyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (400mg, 0,785mmol) trong tetrahydrofuran (18mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 1,5 giờ và phản ứng này được hoàn thành. Pha loãng hỗn hợp phản ứng lạnh này bằng EtOAc (30mL), sau đó bổ sung HCl (trong nước, 1N, 1mL), $NaHCO_3$ (bão hòa 0,6mL) và nước muối (3mL). Chiết hỗn hợp này và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (5mL). Lớp hữu cơ này được kết hợp với lớp hữu cơ từ hỗn hợp phản ứng khác bắt đầu với metyl 5-amino-4-(4-(4-(3-morpholinopropyl) benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (50mg). Làm khô hỗn hợp này bằng $MgSO_4$ và cô để tạo ra chất rắn (460mg). Chất rắn này được nghiền trong ete (15mL) để tạo ra 3-{4-[4-(3-Morpholin-4-yl-propyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (165mg, hiệu suất 41%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 20/80, (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 4,0 phút (97%); nhiệt độ nóng chảy: 190-192°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,71 (quin, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2), 1,91 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,21 - 2,36 (m, 6H, M_{01}), 2,39 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,59 (t, J = 7,6 Hz, 3H, CHH, CH_2), 2,81 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,50 - 3,62 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,19 - 4,30 (m, 1H, CHH), 4,33 - 4,48 (m, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CHH), 5,20 (s, 2H, CH_2), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,32 (d, J = 7,7 Hz, 2H, Ar), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,43 - 7,55 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 27,72, 31,16, 32,53, 45,07, 51,56, 53,28, 57,52, 66,17, 69,45, 114,97, 115,16, 127,79, 128,39, 129,77, 129,93, 133,27, 133,87, 141,92, 153,49, 168,00, 170,95, 172,81; LCMS MH = 478; Phân tích Tính toán đối với $C_{27}H_{31}N_3O_5$ + 1 H_2O + 0,26 ete : C, 65,42; H, 6,97; N, 8,16; Phân tích được: C, 65,41; H, 6,77; N, 8,19.

5.24 3-(1-OXO-4-((6-PIPERIDIN-1-YLMETYL)BENZOFURAN-2-YL)METOXY)ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Hỗn hợp chứa 2-hydroxy-4-metylbenzaldehyt (4,6g, 33,9mmol), etyl 2-bromoaxetat (5,7g, 33,9mmol), K_2CO_3 (7,0g, 50,9mmol) và rây phân tử (4,6g) trong DMF (40mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 85°C trong 2 giờ sau đó ở nhiệt độ 120°C trong 5 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và pha loãng bằng EtOAc (100mL). Lọc hỗn hợp này và rửa dịch lọc bằng nước (3X50mL) và nước muối (50mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, EtOAc:Hexan = 1:9) để tạo ra etyl 6-metylbenzofuran-2-carboxylat (3,1g, hiệu suất 44%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,32-4,39 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 7,35-7,58 (m, 2H), 7,66-7,70 (m, 2H).

Bước 2: Bổ sung N-Bromosuxinimit (5,6g, 31,5mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 6-metylbenzofuran-2-carboxylat (3,1g, 15,0mmol) trong CCl_4 (50mL). Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 70°C trong khay dầu được chiếu sáng bằng bóng đèn 300W trong 5 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và lọc. Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, EtOAC: Hexan = 1:9) để tạo ra etyl 6-(bromometyl)benzofuran-2-carboxylat (2,8g, hiệu suất 66%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,38 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,76-7,84 (m, 3H).

Bước 3: Hỗn hợp chứa piperidin (1,0g, 11,3mmol), K_2CO_3 (3,6g, 26mmol) và 18-crown-6 (lượng chất xúc tác) trong axeton (10mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong khay dầu. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa etyl 6-(bromometyl)benzofuran-2-carboxylat (2,0g, 7,1mmol) trong axeton (10mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 60°C trong khay dầu trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và lọc. Cô dịch lọc và phần cặn còn lại được hòa tan trong EtOAc (100mL) và rửa bằng nước (2X35mL) và nước muối (35mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH : CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra etyl 6-(piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-2-carboxylat (1,5g, hiệu suất 73%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,40-1,46 (m, 5H), 1,53-1,61 (m, 4H), 2,37-2,40 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 4,40-4,47 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,49 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,56-7,60 (m, 2H).

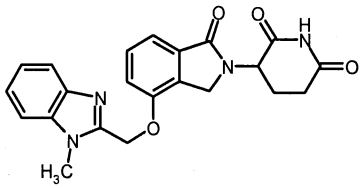
Bước 4: Bổ sung từ từ dung dịch chứa etyl 6-(piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-2-carboxylat (1,5g, 5,2mmol) trong THF (20mL) vào dung dịch được khuấy chứa $LiAlH_4$/THF (1M, 6,7mL, 6,7mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 3-8°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 3°C trong 30 phút sau đó dừng bằng Na_2CO_3 bão hòa (50mL). Pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 (50mL) và chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (3X40mL). dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng nước muối (35mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH : CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra [6-(piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-2-yl]metanol (0,9g, hiệu suất 68%): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,41-1,46 (m, 2H), 1,54-1,61 (m, 4H), 2,39 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,14-7,17 (dd, J = 1,2 và 7,8 Hz, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 24,34, 25,83, 54,42, 57,92, 63,95, 103,88, 111,95, 120,36, 124,36, 127,09, 135,02, 155,38, 156,71.

Bước 5: Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (0,8g, 4,0mmol) vào huyền phù được khuấy chứa triphenylphosphin liên kết polyme (3,4g, 4,3mmol) trong THF (40mL) ở nhiệt độ 3-6°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 3°C trong 10 phút, bổ sung từ từ dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,8g, 2,7mmol) và [6-(piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-2-yl]metanol (0,9g, 3,5mmol) trong THF (60mL) ở nhiệt độ 3-6°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 3°C trong 5phút, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng CH_2Cl_2 (30mL). Cô dịch lọc và phần cặn còn lại được hòa tan trong CH_2Cl_2 (100mL) và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (40mL), nước (40mL), nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((6-piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-2-yl)metoxy)isoindolin-2-yl)pentanoat (0,9g, hiệu suất 64%).

Bước 6: Hỗn hợp chứa metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((6-piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-2-yl)metoxy)isoindolin-2-yl)pentanoat (0,9g, 1,7mmol) và K_2CO_3 (0,2g, 1,7mmol) trong DMF (10mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong khay dầu trong 2,5 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và cô. Phần cặn được khuấy với nước (20mL) và EtOAc (10mL). Chất rắn được thu lại và huyền phù lại trong axeton nóng (10mL) để tạo ra 3-(1-oxo-4-((6-piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-2-yl)metoxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,19g, hiệu suất 22%): nhiệt độ nóng chảy 216-218°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,39-1,49 (m, 6H), 1,95-1,99 (m, 1H), 2,33-2,58 (m, 6H), 2,86-2,94 (m, 1H), 3,53 (s,

2H), 4,25 (d, J = 15 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 18 Hz, 1H), 5,07-5,13 (dd, J = 6 và 15 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,22 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,49-7,59 (m, 4H), 10,96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,28, 23,92, 25,47, 31,16, 45,04, 51,55, 53,74, 62,52, 62,70, 107,01, 111,17, 115,09, 115,63, 120,86, 124,05, 126,34, 129,80, 129,93, 133,41, 135,94, 152,41, 152,97, 154,73, 167,88, 170,92, 172,79; Tính toán đối với $C_{28}H_{29}N_3O_5$ + 0,8 H_2O: C, 67,00; H, 6,14; N, 8,37. Phân tích được: C, 66,96, H, 5,96, N, 8,03.

5.25 3-(4-((1-METYL-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-YL) METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-Y1)PIPERIDIN-2,6-DION

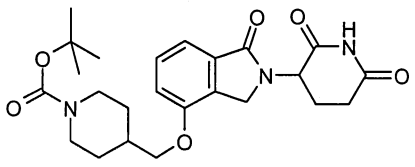


Bước 1: Hỗn hợp chứa N-metyl 1,2-phenylenediamin (5,4g, 44,0mmol) và axit glycolic (5,0g, 66,0mmol) trong HCl 4N (50mL) được hồi lưu trong 45 phút sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng này và pha loãng dịch lọc bằng nước (100mL). Làm lạnh hỗn hợp này trong bình nước đá kèm khuấy mạnh và trung hòa bằng natri bicacbonat rắn một cách cẩn thận. Thu chất rắn và kết tinh lại từ 1,4-dioxan (40mL) để tạo ra (1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol (5,7g, hiệu suất 80%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,82 (s, 3H, N-CH_3), 4,70 (d, J = 5,7 Hz, 2H, CH_2O), 5,75 (t, J = 5,7 Hz, 1H, OH), 7,14-7,26 (m, 2H, Ar), 7,50-7,57 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 29,75, 56,39, 109,83, 118,85, 121,28, 122,01, 136,02, 141,77, 153,90.

Bước 2: Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (1,0g, 4,9mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-2-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,7g, 2,5mmol), (1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol (0,6g, 3,7mmol) và triphenylphosphin liên kết polyme (1,6g, 4,9mmol) trong THF (150mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng metylen clorua (30mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra metyl 5-amino-2-(4-((1-metyl-1H-benz0[d]imidazol-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,7g, hiệu suất 60%).

Bước 3: Bổ sung kali t-butoxit/THF (1M, 1,5mL, 1,5mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-2-(4-((1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,7g, 1,5mmol) trong THF (30mL) và DMF (10mL). Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá và dừng bằng nước (30mL). Khuấy hỗn hợp này với metylen clorua (30mL) và chiết lớp nước bằng metylen clorua (2X35mL). Dung dịch hữu cơ sau khi được kết hợp lại được rửa bằng nước (40mL) và nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và phần cặn còn lại được khuấy với nước (20mL). Thu chất rắn và huyền phù đặc lại bằng ete (10mL) để tạo ra 3-(4-((1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,3g, hiệu suất 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng: nhiệt độ nóng chảy 233-235°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,94-1,99 (m, 1H), 2,39-2,59 (m, 2H), 2,86-2,90 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,28 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,06-5,13 (dd, J = 5,1 và 13,2 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 7,22 (dt, J = 1,1 và 7,3 Hz, 1H), 7,30 (dt, J = 1,3 và 8,1 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,29, 30,30, 31,13, 44,99, 51,56, 62,87, 110,26, 115,17, 115,76, 119,29, 121,78, 122,74, 129,83, 129,95, 133,40, 135,98, 141,70, 149,16, 152,91, 167,84, 170,88, 172,79; Tính toán đối với $C_{22}H_{20}N_4O_4$ + 0,1 H_2O: C, 65,05; H, 5,01; N, 13,79. Phân tích được: C, 65,01; H, 5,08; N, 13,58.

5.26 TERT-BUTYL ESTE CỦA AXIT 4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-YL)-1-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-ISOINDOL-4-YLOXYMETYL]-PIPERIDIN-1-CARBOXYLIC

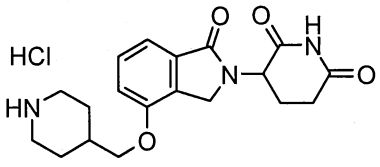


Bước 1: Bổ sung triphenylphosphen liên kết polyme (1,6mmol/g, 1,76g, 2,19mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (0,29g, 1,01mmol) trong THF (15mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung diisopropyl diazen-1,2-dicarboxylat (0,44mL, 2,19mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút, bổ sung tert-butyl este của axit 4-hydroxymetyl-piperidin-1-carboxylic (0,43g, 2,00mmol). Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng sau

đó lọc, rửa bằng metanol (3x10mL), sau đó rửa bằng metylen clorua (3x10mL). Dịch lọc sau khi được gom lại được làm bay hơi trong chân không để tạo ra dầu, dầu này được tinh chế trên cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$ gradient từ 0% đến 5% trong 60 phút) để tạo ra 4-[2-(1-carbamoyl-3-metoxycarbonyl-propyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-piperidin-1-carboxylic tert-butyl este của axit dưới dạng dầu trong (0,27g, hiệu suất 55%).

Bước 2: Bổ sung kali tert-butoxit (0,06g, 0,55mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl este của axit 4-[2-(1-carbamoyl-3-metoxycarbonyl-propyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-piperidin-1-carboxylic (0,27g, 0,55mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Hỗn hợp này được dừng phản ứng bằng HCl 1N (2mL) và trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa (4mL đến pH = 8). Rửa hỗn hợp này bằng etyl axetat (3x20mL). Các pha etyl axetat sau khi được gom lại được làm bay hơi và sau đó tinh chế trên cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$ gradient từ 0% đến 5% trong 40 phút) để tạo ra tert-butyl este của axit 4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-piperidin-1-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,15g, hiệu suất 60%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, isocratic ở 50/50 trong 10 phút (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 3,81 phút (96,5%); nhiệt độ nóng chảy: 233-235°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,07 - 1,29 (m, 2H, CH_2), 1,40 (s, 9H, $(CH_3)_3$), 1,71 - 1,83 (m, 2H, CH_2), 1,87 - 2,06 (m, 2H, CHH, CHH), 2,36 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,66 - 2,82 (m, 2H, CH_2), 2,83 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,92 - 4,07 (m, 4H, CH_2CH_2), 4,17 - 4,45 (m, 2H, $ArCH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,30 (d, J = 7,4 Hz, 1H, Ar), 7,43 - 7,53 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,39, 28,09, 28,14, 31,20, 35,28, 43,11(brs do đồng phân quay), 44,94, 51,55, 71,97, 78,50, 114,51, 114,98, 129,74, 129,84, 133,21, 153,73, 153,89, 168,03, 170,99, 172,83; LCMS MH = 358; Tính toán theo phân tích đối với $C_{24}H_{31}N_3O_6$ + 0,1 H_2O: C, 62,76; H, 6,85; N, 9,15; Phân tích được: C, 62,75; H, 6,92; N, 8,90.

5.27 3-[1-OXO-4-(PIPERIDIN-4-YLMETOXY)-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION HYDROCLORUA



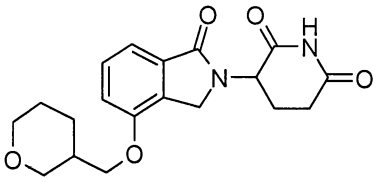
Bước 1: Bổ sung triphenylphosphen liên kết polyme (1,6mmol/g, 1,76g, 2,19mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (0,29g, 1,01mmol) trong THF (15mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung diisopropyl diazen-1,2-dicarboxylat (0,44mL, 2,19mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút, bổ sung tert-butyl este của axit 4-hydroxymetyl-piperidin-1-carboxylic (0,43g, 2,00mmol). Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng sau đó lọc, rửa bằng metanol (3x10mL), sau đó rửa bằng metylen clorua (3x10mL). Dịch lọc sau khi được gom lại được làm bay hơi trong chân không để tạo ra dầu, dầu này được tinh chế trên cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$ gradient từ 0% đến 5% trong 60 phút) để tạo ra tert-butyl este của axit 4-[2-(1-carbamoyl-3-metoxycarbonyl-propyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-piperidin-1-carboxylic dưới dạng dầu trong (0,27g, hiệu suất 55%).

Bước 2: Bổ sung kali tert-butoxit (0,060g, 0,55mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 4-[2-(1-carbamoyl-3-metoxycarbonyl-propyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-piperidin-1-carboxylic tert-butyl este của axit (0,27g, 0,55mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Hỗn hợp này được dừng phản ứng bằng HCl 1N (2mL) và trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa (4mL đến pH = 8). Rửa hỗn hợp này bằng etyl axetat (3x20mL). Các pha etyl axetat sau khi được gom lại được làm bay hơi và sau đó tinh chế trên cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$ gradient từ 0% đến 5% trong 40 phút) để tạo ra tert-butyl este của axit 4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-piperidin-1-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,15g, hiệu suất 60%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, isocratic ở 50/50 trong 10 phút (axetonitril/H_3PO_4 0,1%), 3,81 phút (96,5%); nhiệt độ nóng chảy: 233-235°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,07 - 1,29 (m, 2H, CH_2), 1,40 (s, 9H, $(CH_3)_3$), 1,71 - 1,83 (m, 2H, CH_2), 1,87 - 2,06 (m, 2H, CHH, CHH), 2,36 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,66 - 2,82 (m, 2H, CH_2), 2,83 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,92 - 4,07 (m, 4H, CH_2CH_2), 4,17 - 4,45 (m, 2H, $ArCH_2$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,30 (d, J = 7,4 Hz, 1H, Ar), 7,43 - 7,53 (m, 1H, Ar),

10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,39, 28,09, 28,14, 31,20, 35,28, 43,11(brs do đồng phân quay), 44,94, 51,55, 71,97, 78,50, 114,51, 114,98, 129,74, 129,84, 133,21, 153,73, 153,89, 168,03, 170,99, 172,83; LCMS MH =358; Tính toán theo phân tích đối với $C_{24}H_{31}N_3O_6$ + 0,1 H_2O: C, 62,76; H, 6,85; N, 9,15; Phân tích được: C, 62,75; H, 6,92; N, 8,90.

Bước 3: Bổ sung HCl/ete 2M (20mL) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl este của axit 4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-piperidin-1-carboxylic (0,090g, 0,196mmol) trong diclometan (3mL). Khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ và lọc, sau đó làm khô để tạo ra 3-[1-oxo-4-(piperidin-4-ylmetoxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,076g, hiệu suất 98%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, isocratic ở 9/91 trong 10 phút (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 6,22 phút (98,0%); nhiệt độ nóng chảy: 298-300°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,43 - 1,66 (m, 2H, CH_2), 1,83 - 2,20 (m, 3H, CH_2, CHH), 2,32 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,58 (d, J = 16,8 Hz, 1H, CHH), 2,80 - 3,02 (m, 2H, CH_2), 3,19 - 3,44 (m, 2H, CH_2), 4,02 (d, J = 6,2 Hz, 2H,°CH_2), 4,16 - 4,48 (m, 2H, ArCH_2), 5,13 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H, Ar), 7,32 (d, J = 7,4 Hz, 1H, Ar), 7,42 - 7,55 (m, 1H, Ar), 8,69 (d, J = 3,4 Hz, 2H, NH_2Cl), 10,99 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,49, 25,00, 31,18, 33,00, 42,60, 44,91, 51,55, 71,39, 114,60, 115,13, 129,72, 129,88, 133,22, 153,60, 168,01, 171,02, 172,85; LCMS MH = 358; Tính toán theo phân tích đối với $C_{19}H_{24}N_3O_4Cl$ + 1,0 H_2O: C, 55,41; H, 6,36; N, 10,20; Cl, 8,61; Phân tích được: C, 55,72; H, 6,16; N, 9,82; Cl, 8,69.

5.28 3-[1-OXO-4-(TETRAHYDRO-PYRAN-3-YLMETOXY)-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION

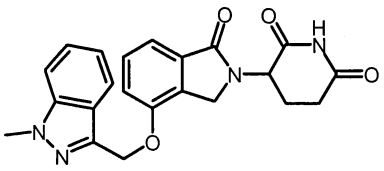


Bước 1: Bổ sung Triphenylphosphin liên kết polyme (1,6g, 2,06mmol, 1,25mmol/g) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1, 3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (300mg, 1,03mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút, sau đó bổ

sung DIAD (412mg, 2,06mmol). Mười lăm phút sau, bổ sung (tetrahydro-pyran-3-yl)-metanol (239mg, 2,06mmol) vào hỗn hợp này. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ và phản ứng này được hoàn thành. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn này bằng diclometan (6 x 20mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký ISCO để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[1-oxo-4-(tetrahydro-pyran-3-ylmetoxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng dầu trong (256mg, hiệu suất 64%): LCMS MH = 391.

Bước 2: Bổ sung KOtBu (72mg, 0,64mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[1-oxo-4-(tetrahydro-pyran-3-ylmetoxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (250mg, 0,0,64mmol) trong tetrahydrofuran (18mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và bổ sung HCl vào phản ứng này (dung dịch nước 0,1N, 6mL), sau đó bổ sung nước (10mL). Chiết hỗn hợp này bằng diclometan (2x 20mL). Làm khô các lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký ISCO và HPLC điều chế để tạo ra 3-[1-oxo-4-(tetrahydro-pyran-3-ylmetoxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (36mg, hiệu suất 16%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 30/70, (axetonitril/H_3PO_4 0,1%): t_R = 4,5(100%); nhiệt độ nóng chảy: 118-120°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,25 - 1,72 (m, 3H, CH_2, CHH), 1,79 - 1,92 (m, 1H, CHH), 1,92 - 2,09 (m, 2H, CH_2), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,74 - 3,10 (m, 1H, CHH), 3,66 - 3,81 (m, 1H, CHH), 3,83 - 4,08 (m, 3H, CH_2, CHH), 4,13 - 4,47 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,31 (d, J = 7,0 Hz, 1H, Ar), 7,43 - 7,53 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH) * hai proton bị chồng lấp bởi đỉnh Me của DMSO và nó được xác nhận bằng HMQC; ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,32, 24,59, 25,42, 31,16, 35,42, 44,90, 51,53, 67,48, 69,26, 69,44, 114,45, 115,00, 129,73, 129,81, 133,07, 153,43, 167,98, 170,99, 172,83; LCMS MH = 359; Phân tích Tính toán đối với $C_{19}H_{22}N_2O_5$ + 0,57 H_2O + 0,015CH_2Cl_2 + 0,04HCOOH : C, 61,56; H, 6,3; N, 7,53; Phân tích được: C, 61,16; H, 5,9; N, 7,35.

5.29 3-(4-((1-METYL-1H-INDAZOL-3-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Bổ sung từ từ iodometan (10,9g, 77,1mmol) vào hỗn hợp được khuấy chứa axit 1H-indazol-3-carboxylic (5,0g, 30,8mmol) và kali cacbonat (12,8g, 92,5mmol) trong DMF (30mL). Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 50°C trong khay dầu trong 4 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và đổ vào nước đá (200mL). Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (4X50mL) và dung dịch EtOAc sau khi được gom lại được rửa bằng nước (3X40mL) và nước muối (40mL) và làm khô ($MgSO_4$). Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, EtOAc: Hexan 2:8) để tạo ra metyl 1-metyl-1H-indazol-3-carboxylat (3,9g, hiệu suất 66%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,93 (s, 3H), 4,17 (s, 3H), 7,33-7,38 (ddd, J = 1,8, 6,9 và 8,1 Hz, 1H), 7,48-7,53 (ddd, J = 1,1, 6,9 và 8,4 Hz, 1H), 7,77-7,80 (td, J = 0,8 và 8,5 Hz, 1H), 8,06-8,09 (td, J = 1,0 và 8,2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 36,26, 51,54, 110,75, 120,99, 122,75, 123,10, 126,61, 133,25, 140,64, 162,28.

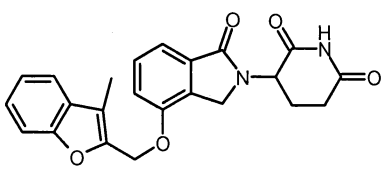
Bước 2: Làm lạnh dung dịch chứa metyl 1-metyl-1H-indazol-3-carboxylat (3,8g, 20,0mmol) trong ete (100mL) đến nhiệt độ 5°C. Bổ sung từ từ dung dịch chứa $LiBH_4$/THF (2M, 15,0mL, 30mmol) ở nhiệt độ 5-10°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ và sau đó làm lạnh trong bình nước đá và dừng bằng nước (30mL). Chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (50mL) và dung dịch hữu cơ sau khi được kết hợp lại được rửa bằng nước (2X40mL) và nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, EtOAc: Hexan 4: 6) để tạo ra (1-metyl-1H-indazol-3-yl)-metanol (2,8g, hiệu suất 86%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,98 (s, 3H), 4,79 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,24 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,09-7,14 (dt, J = 0,9 và 6,0 Hz, 1H), 7,35-7,40 (dt, J = 1,2 và 6,0 Hz, 1H), 7,54-7,58 (dt, J = 9,0 và 0,6 Hz, 1H), 7,83-7,86 (dt, J = 9,0 và 0,9 Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 34,96, 56,43, 109,39, 119,71, 120,72, 121,90, 125,91, 140,58, 144,42.

Bước 3: Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (1,3g, 6,4mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,9g, 3,2mmol), (1-metyl-1H-indazol-3-yl)-metanol (0,8g, 4,8mmol) và triphenylphosphin liên kết polyme (2,1g, 6,4mmol) trong THF (60mL) ở nhiệt độ 5-8°C.

Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng CH_2Cl_2 (30mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-((1-metyl-1H-indazol-3-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,5g, hiệu suất 36%).

Bước 4: Bổ sung dung dịch chứa kali t-butoxit/THF (1M, 0,9mL, 0,9mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-((1-metyl-1H-indazol-3-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,4g, 0,9mmol) trong THF (30mL) ở nhiệt độ 5°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 5°C trong 5 phút sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá và dừng bằng NH_4Cl bão hòa (10mL). Pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 (50mL) và nước (20mL). Chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (30mL) và dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng nước (40mL) và nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra 3-(4-((1-metyl-1H-indazol-3-ylmetoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-piperidin-2,6-dion (0,2g, hiệu suất 51%): nhiệt độ nóng chảy 14-142°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,93-1,97 (m, 1H), 2,38-2,57 (m, 2H), 2,84-2,88 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,21 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,04-5,10 (dd, J = 4,8 và 13,2 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 7,14-7,19 (dt, J = 0,6 và 6,9 Hz, 1H), 7,31-7,34 (dd, J = 3,9 và 4,8 Hz, 1H), 7,30-7,45 (dt, J = 3,9 và 4,8 Hz, 1H), 7,39-7,45 (dt, J = 0,9 và 6,6 Hz, 1H), 7,50-7,52 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 10,93 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,24, 31,15, 35,32, 45,08, 51,56, 63,13, 109,88, 115,10, 115,32, 120,06, 120,67, 122,15, 126,28, 129,78, 129,90, 133,30, 139,14, 140,58, 153,45, 167,92, 170,91, 172,77; Tính toán đối với $C_{22}H_{20}N_4O_4$: C, 65,34; H, 4,98; N, 13,85. Phân tích được: C, 64,96; H, 4,96; N, 13,74.

5.30 3-(4-((3-METYLBENZOFURAN-2-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Bổ sung từ từ boran/THF (1M, 22,7mL, 22,7mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 3-metylbenzofuran-2-carboxylic (2g, 11,4mmol) trong THF (30mL) ở nhiệt độ 5-7°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 5°C trong 10 phút sau đó

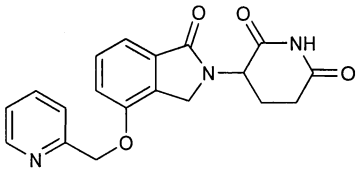
làm ấm lên nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá và dừng phản ứng từ từ bằng nước (15mL). Pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 (35mL) và nước (15mL) và chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (2X35mL). dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (25mL), nước (25mL) và nước muối (25mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_2Cl_2) để tạo ra (3-metyl-benzofuran-2-yl)-metanol (1,4g, 78%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,21 (s, 3H), 4,56 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,29 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,20-7,31 (m, 2H), 7,47-7,56 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 7,46, 53,83, 110,71, 111,33, 119,48, 122,20, 124,14, 129,51, 152,98, 153,27.

Bước 2: Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (1,3g, 6,2mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxo-isoindolin-2-yl)-5-oxo-pentanoat (0,9g, 3,1mmol), (3-metyl-benzofuran-2-yl)-metanol (0,8g, 4,6mmol) và triphenylphosphin liên kết polyme (2,1g, 6,2mmol) trong THF (60mL) ở nhiệt độ 5-8°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng CH_2Cl_2 (30mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-((3-metyl-benzofuran-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-oxopentanoat (1,0g, 72%).

Bước 3: Bổ sung từ từ dung dịch chứa kali t-butoxit/THF (1M, 2,2mL, 2,2mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-((3-metyl-benzofuran-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,0g, 2,2mmol) trong THF (30mL) ở nhiệt độ 5°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 5°C trong 5 phút sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá và dừng bằng HCl 1N (10mL). Pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 (50mL) và nước (10mL). Chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (30mL) và dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng nước (40mL) và nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra 3-(4-((3-metylbenzofuran-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,5g, hiệu suất 60%): nhiệt độ nóng chảy 210-212°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,96-1,98 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,27-2,57 (m, 2H), 2,83-2,90 (m, 1H), 4,23 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,06-5,12 (dd, J = 5,1 và 13,2 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 7,25-7,37 (m, 3H), 7,45-7,48 (dd, J = 0,6 và 8,1 Hz, 1H), 7,51-7,56 (dt, J = 0,9 và 8,1 Hz, 2H), 7,61-7,63 (dd, J-0,9 và 7,8 Hz, 1H), 10,94 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 7,55, 22,25, 31,16, 45,04, 51,54, 60,93, 111,04,

115,23, 115,64, 119,98, 122,60, 125,08, 128,95, 129,81, 130,00, 133,38, 147,64, 153,17, 153,68, 167,89, 170,82, 170,91, 172,78; Tính toán đối với $C_{23}H_{20}N_2O_5$: C, 68,31; H, 4,98; N, 6,93. Phân tích được: C, 68,09; H, 5,00; N, 6,81.

5.31 3-(1-OXO-4-(PYRIDIN-2-YLMETOXY)ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION

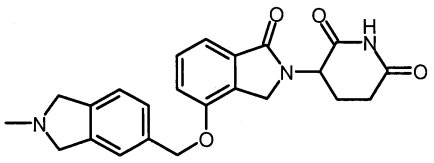


Bổ sung nhỏ giọt DIAD (0,37mL, 1,88mmol) vào hỗn hợp chứa triphenylphosphin liên kết polyme (0,63g, 1,88mmol) và metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,25g, 0,86mmol) trong THF (15mL) đã được làm lạnh xuống 0°C. Sau đó bổ sung 3-pyridyl carbinol (0,10mL, 1,03mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng này qua đệm xelit. Rửa đệm xelit bằng etyl axetat (100mL). Rửa pha etyl axetat bằng nước, làm khô bằng $MgSO_4$ và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO nhanh (cột 40g, gradient MeOH/CH_2Cl_2 0/100 đến 5/95 trong 30 phút, rửa giải sản phẩm ở 5/95). Làm bay hơi dung môi phản ứng và sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo.

Khuấy sản phẩm thô trong THF (10mL) và làm lạnh xuống 0°C, bổ sung KOtBu (0,064g, 0,57mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 1 giờ và 30 phút. Bổ sung axit axetic (5 giọt) vào hỗn hợp phản ứng. Bổ sung etyl axetat (100mL) và rửa hỗn hợp bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (2 x 100mL) và nước muối (100mL) và làm khô ($MgSO_4$). Sau khi lọc tác nhân làm khô, cô dung môi lại để tạo ra 3-(1-oxo-4-(pyridin-2-ylmetoxy)isoindolin-2-yl)piperidin 2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,13g, hiệu suất 43%): HPLC: Nước XTerra RP18, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 25/75 axetonitril/0,1% HCOONH4, 3,58 phút (98,63%); nhiệt độ nóng chảy: 235-237°C; 1H NMR (DMSO-d6) δ 1,86 - 2,16 (m, 1H, CHH), 2,18 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,70 (m, 1H, CHH), 2,78 - 3,06 (m, 1H, CHH), 4,16 - 4,35 (m, 1H, CHH), 4,36 - 4,52 (m, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,31 (s, 2H, CH2), 7,36 (dd, J = 4,3, 7,7 Hz, 2H, Ar), 7,41 - 7,69 (m, 2H, Ar), 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,65 (d, J = 49,3 Hz, 2H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) δ 22,33, 31,16, 45,03, 51,56, 67,25,

114,97, 115,47, 123,62, 129,83, 130,02, 132,25, 133,36, 135,69, 148,94, 149,19, 153,23, 167,93, 170,93, 172,81; LCMS MH = 352; Phân tích Tính toán đối với $C_{19}H_{17}N_3O_4$ + 0,4 H_2O: C, 63,64; H, 5,00; N, 11,72; Phân tích được: C, 63,34; H, 5,12; N, 11,48.

5.32 3-(4-((2-METYLISOINDOLIN-5-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



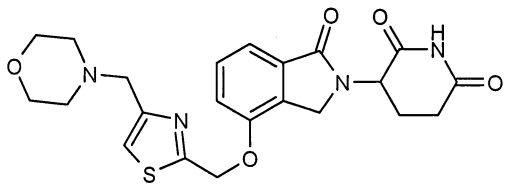
Bước 1: Bổ sung từ từ dung dịch chứa $LiAlH_4$/THF (1M, 24mL, 24mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl este của axit 5-hydroxymetyl-1,3-dihydro-isoindol-2-carboxylic (3,0g, 12,0mmol) trong THF (30mL) ở nhiệt độ 5°C. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng này được làm ấm dần lên đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá và dừng bằng nước (20mL). Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (25mL) và lọc qua đệm xelit. Cô dịch lọc và phần cặn còn lại được hòa tan trong EtOAc (100mL). Rửa dung dịch EtOAc bằng nước (2X25mL) và nước muối (25mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng để tạo ra (2-metyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)-metanol (1,2g, hiệu suất 62%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,55 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 4,10 (b, 1H), 4,55 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,04-7,10 (m, 2H).

Bước 2: Bổ sung từ từ diisopropyl azodicarboxylat (0,9g, 4,6mmol) vào huyền phù được khuấy chứa triphenylphosphin liên kết polyme (3,9g, 4,9mmol) trong THF (40mL) ở nhiệt độ 3-5°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 3°C trong 10 phút, bổ sung từ từ dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,9g, 3,1mmol) và (2-metyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)-metanol (0,7g, 4,0mmol) trong THF (60mL) ở nhiệt độ 3-6°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 3°C trong 5 phút sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng CH_2Cl_2 (30mL). Cô dịch lọc và phần cặn còn lại được hòa tan trong CH_2Cl_2 (100mL). Rửa dung dịch CH_2Cl_2 bằng $NaHCO_3$ bão hòa (40mL), nước (2X30mL) và nước muối (30mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-((2-metylisoindolin-5-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,5g, hiệu suất 39%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,14-2,46 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,92 (s, 4H),

4,34-4,48 (m, 2H), 4,88-4,92 (dd, J = 3,3 và 8,7 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,56 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 7,05-7,08 (dd, J = 1,5 và 6,9 Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,36-7,44 (m, 2H).

Bước 3: Hỗn hợp chứa metyl 5-amino-4-(4-((2-metylisoindolin-5-yl)metoxy)-1-oxo-isoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,3g, 0,6mol) và K_2CO_3 (0,09g, 0,6mmol) trong DMF (10mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong khay dầu trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và cô, phần cặn còn lại được khuấy với nước (20mL). Thu chất rắn và huyền phù đặc lại bằng axeton (10mL) để tạo ra 3-(4-((2-metylisoindolin-5-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,2g, hiệu suất 66%): nhiệt độ nóng chảy 262-264°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,97-1,99 (m, 1H), 2,41-2,59 (m, 5H), 2,91 (m, 1H), 3,80 (s, 4H), 4,27 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,07-5,13 (dd, J = 5,1 và 13,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 7,22-7,51 (m, 6H), 10,96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,31, 31,16, 41,83, 45,08, 51,56, 60,01, 60,13, 69,65, 115,00, 115,17, 121,54, 122,02, 126,25, 129,77, 129,93, 133,28, 134,96, 140,64, 141,08, 153,46, 167,98, 170,96, 172,81; Tính toán đối với $C_{23}H_{23}N_3O_4$ + 0,4 H_2O: C, 66,94; H, 5,81; N, 10,18. Phân tích được: C, 66,80; H, 5,52; N, 10,14.

5.33 3-(4-((4-(MORPHOLINOMETYL)THIAZOL-2-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Hỗn hợp chứa etyl 2-amino-2-thioxoaxetat (2g, 15,02mmol) và 1,3-diclopropan-2-on (2,193g, 17,27mmol) trong toluen (20mL) được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 3 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung etyl axetat (50mL). Rửa hỗn hợp này bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (30mL) và nước muối (30mL) và làm khô bằng $MgSO_4$. Làm bay hơi dung môi phản ứng và tinh chế sản phẩm bằng ISCO (cột silicagel 120g, EtOAc/Hexan gradient từ 0% đến 20% trong 30 phút) để tạo ra etyl 4-(clometyl)thiazol-2-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng (2,07g,

hiệu suất 67%); ^{1}H NMR (CLOFORM-d) 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH_3), 4,50 (q, J = 7,1 Hz, 2H, CH_2), 4,78 (s, 2H, CH_2), 7,64 (s, 1H, Ar).

Bước 2: Bổ sung morpholin (1,27g, 14,59mmol) và trietyl amin (2,03mL, 14,59mmol) vào dung dịch chứa etyl 4-(clometyl)thiazol-2-carboxylat (1,5g, 7,29mmol) trong axetonitril (30mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại dung môi phản ứng trong chân không, phần cặn còn lại được hòa tan trong etyl axetat (100mL), rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (2 x 20mL), nước (2 x 50mL), nước muối (30mL) và làm khô bằng $MgSO_4$. Loại dung môi phản ứng để tạo ra etyl 4-(morpholinometyl)thiazol-2-carboxylat (1,72g, hiệu suất 92%); ^{1}H NMR (CLOFORM-d) δ 1,45 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH_3), 2,47 - 2,66 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,68 - 3,78 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,80 (s, 2H, CH_2), 4,49 (q, J = 7,1 Hz, 2H, CH_2), 7,53 (s, 1H, Ar).

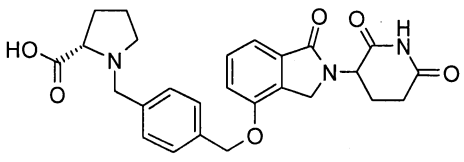
Bước 3: Bổ sung từ từ dung dịch chứa diisobutylaluminium hydrua (1M trong toluen, 9,36mL, 9,36mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa etyl 4-(morpholinometyl)thiazol-2-carboxylat (0,8g, 3,12mmol) trong THF (10mL) được. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung dung dịch muối Rochelle (1,0 M, 50mL) và etyl axetat (50mL). Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Thu được sự phân tách pha trong. Pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng etyl axetat (3 x 40mL). Các lớp hữu cơ sau khi được gom lại được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (5mL) và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô để tạo ra (4-(morpholinometyl)thiazol-2-yl)metanol (600mg, hiệu suất 90%); ^{1}H NMR (CLOFORM-d) δ 2,44 - 2,63 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,64 (s, 2H, CH_2), 3,71 - 3,81 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,95 (s, 2H, CH_2), 7,12 (s, 1H, Ar).

Bước 4: Bổ sung triphenylphosphin liên kết polyme (1,6mmol/g, 4,13g, 6,61mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (966mg, 3,31mmol) trong THF (40mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (1,34g, 6,61mmol). Sau khi khuấy trong 10 phút, bổ sung (4-(morpholinometyl)thiazol-2-yl)metanol (850mg, 3,97mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và lọc. Rửa nhựa bằng diclometan và metanol (2 x 50mL mỗi lần rửa). Dịch lọc và nước rửa sau khi được kết hợp lại được cô và tinh chế bằng ISCO (cột silicagel 80g, MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 0% đến 5% trong 40 phút) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-((4-(morpholinometyl)thiazol-2-yl)metoxy)-1-

oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (360mg, hiệu suất 22%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,98 - 2,34 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2,34 - 2,46 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,50 (s, 3H, CH_3), 3,53 - 3,59 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,60 (s, 2H, CH_2), 4,33 - 4,65 (m, 2H, CH_2), 4,74 (d, J = 5,5 Hz, 1H, CH), 5,55 (s, 2H, CH_2), 7,20 (s, 1H, NHH), 7,35 (t, J = 7,2 Hz, 2H, Ar), 7,44 - 7,57 (m, 2H, Ar), 7,61 (s, 1H, NHH).

Bước 5: Bổ sung kali tert-butoxit (73mg, 0,65mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-((4-(morpholinometyl)thiazol-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (320mg, 0,65mmol) trong THF (10mL). Hỗn hợp tạo thành được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Dừng phản ứng bằng axit axetic (0,5mL). Loại dung môi phản ứng trong chân không. Phần cặn còn lại được phân chia giữa etyl axetat (20mL) và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (10mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối và làm khô bằng magie sulfat. Làm bay hơi dung môi phản ứng và sản phẩm thô được huyền phù đặc lại bằng axetonitril (4mL) để tạo ra 3-(4-((4-(morpholinometyl)thiazol-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (200mg, hiệu suất 67%); nhiệt độ nóng chảy: 218-220°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,89 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,42 (d, J = 4,5 Hz, 4H, CH_2), 2,44 - 2,49 (m, 1H, CHH), 2,55 (br. s., 1H, CHH), 2,82 - 3,08 (m, 1H, CHH), 3,57 (dd, J = 5,2, 9,7 Hz, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 4,18 - 4,55 (m, 2H, CH_2), 5,12 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,56 (s, 2H, CH_2), 7,38 (dd, J = 5,6, 7,5 Hz, 2H, Ar), 7,45 - 7,65 (m, 2H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,31, 31,18, 45,03, 51,62, 52,97, 57,52, 66,10, 66,93, 115,47, 115,99, 118,09, 129,86, 129,99, 133,46, 152,71, 152,88, 165,07, 167,81, 170,93, 172,81; LCMS MH = 457; HPLC: Nước Xterra C-18, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, Gradient (CH_3CN/0,1% $HCOONH_4$) 5/95 đến 95/5 trong 5 phút, 95/5 10 phút: t_R = 3,95 (99,07%); Phân tích. Tính toán đối với $C_{22}H_{24}N_4O_5S$: C, 57,88; H, 5,30; N, 12,27; Phân tích được: C, 57,64; H, 5,36; N, 12,14.

5.34 AXIT 1-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-YL)-1-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-ISOINDOL-4-YL OXY METYL]-BENZYL}-PYROLIDIN-2-CARBOXYLIC



Bước 1: Bổ sung (S)-tert-butyl pyrolidin-2-carboxylat (357mg, 2,08mmol) và DIPEA (0,661mL, 3,79mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (900mg, 1,89mmol) trong axetonitril (18mL). Dung dịch màu vàng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và phản ứng này được hoàn thành. Cô hỗn hợp phản ứng này và hòa tan trong DCM (30mL). Rửa dung dịch bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 15mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô để tạo ra sản phẩm thô tert-butyl este của axit 1-{4-[2-(1-Carbamoyl-3-metoxycarbonyl-propyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng dầu màu nâu sáng (1,23g). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm: LCMS MH = 566.

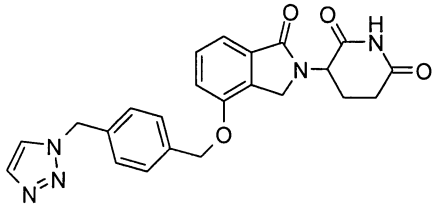
Bước 2: Bổ sung kali t-butyloxit (0,212g, 1,89mmol) trong một phần ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch được khuấy chứa (2S)-tert-butyl 1-(4-((2-(1-amino-5-metoxy-1,5-dioxopentan-2-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)benzyl)pyrolidin-2-carboxylat (1,071g, 1,89mmol) trong tetrahydrofuran (18mL). Dung dịch này ngay lập tức chuyển thành màu vàng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DCM (70mL). Hỗn hợp này được axit hóa bằng HCl (1N, dung dịch nước, 3mL) và sau đó được bazơ hóa bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 3mL). Bổ sung nước muối vào hỗn hợp này (15mL) và chiết. Chiết lớp nước bằng DCM (25mL). Kết hợp các lớp hữu cơ và làm khô bằng $MgSO_4$. Lọc hỗn hợp này và cô để tạo ra chất rắn màu trắng. Khuấy chất rắn màu trắng này trong DCM (2mL) và ete (40mL) qua đêm và lọc để tạo ra tert-butyl este của axit 1-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-pyrolidin -2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (700mg, hiệu suất 69%). Cô dịch lọc để tạo ra đợt sản phẩm thứ hai tert-butyl este của axit 1-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-pyrolidin-2-carboxylic với một số tạp chất dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (301mg, hiệu suất 30%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,38 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 1,62 - 1,88 (m, 3H, CHH, CH_2), 1,91 - 2,10 (m, 2H, CH_2), 2,29 - 2,48 (m, 2H, CHH, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,75 - 3,00 (m, 2H, CHH, CHH), 3,06 - 3,21 (m, 1H, CHH), 3,45 - 3,59 (m, 1H, CHH), 3,89 (d, J = 13,0 Hz, 1H, CHH), 4,18 - 4,48 (m, 2H, CHH, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,22 (s,

2H, CH_2), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 4H, Ar), 7,39 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); LCMS MH = 534.

Bước 3: Bổ sung hydro clorua, 2M trong dietyl ete (5,81mL, 11,62mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (2S)-tert-butyl 1-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)benzyl)pyrolidin-2-carboxylat (620mg, 1,16mmol) trong DCM (5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày và phản ứng này được hoàn thành.

Cô hỗn hợp phản ứng này và tinh chế phần cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký ISCO và HPLC điều chế để tạo ra axit 1-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxy metyl]-benzyl}-pyrolidin-2-carboxylic (170mg, hiệu suất 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt: HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 20/80 (CH_3CN/0,1%H_3PO_4): t_R = 3,81 (96,0%); nhiệt độ nóng chảy: 260-262°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,66 - 1,81 (m, 1H, CHH), 1,82 - 2,09 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 2,21 (dq, J = 8,5, 12,7 Hz, 1H, CHH), 2,36 - 2,50 (m, 1H, CHH), 2,57 - 2,69 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,24 - 3,38 (m, 1H, CHH), 3,47 - 3,56 (m, 1H, CHH), 4,04 (d, J = 12,8 Hz, 1H, CHH), 4,04 - 4,04 (m, 1H, CHH), 4,21 - 4,36 (m, 2H, CHH, CHH), 4,47 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,28 (s, 2H, CH_2), 7,32 - 7,41 (m, 2H, Ar), 7,47 - 7,58 (m, 5H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 22,72, 28,52, 31,18, 45,10, 51,56, 52,81, 56,90, 65,76, 69,32, 114,99, 115,25, 127,67, 129,38, 129,80, 129,95, 133,30, 135,95, 136,03, 153,45, 167,97, 170,96, 172,35, 172,81; LCMS MH = 478; Phân tích Tính toán đối với $C_{26}H_{27}N_3O_6$+3H_2O + 0,2CH_2Cl_2 : C, 57,37; H, 6,14; N, 7,66; Phân tích được: C, 57,08; H, 5,74; N, 7,36.

5.35 3-[1-OXO-4-(4-[1,2,3]TRIAZOL-1-YLMETYL-BENZYLOXY)-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION

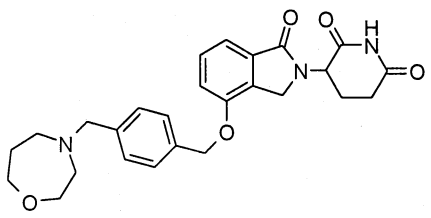


Bước 1: Bổ sung metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (800mg, 1,683mmol) và DIPEA (0,588mL,

3,37mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa 1H-1,2,3-triazol (139mg, 2,020mmol) trong axetonitril (15mL). Dung dịch trong tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Bổ sung DCM (50mL) vào hỗn hợp này. Chiết lớp hữu cơ bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa, 5mL) và nước muối (10mL). Cô lớp hữu cơ này để tinh chế bằng ISCO để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[1-oxo-4-(4-[1,2,3]triazol-1-ylmetyl-benzyloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng (710mg, hiệu suất 70%); LCMS MH = 464; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,96 - 2,31 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,50 (s, 3H, CH_3), 4,39 (d, J = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,52 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,67 - 4,78 (m, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 5,63 (s, 2H, CH_2), 7,18 (s, 1H, Ar), 7,23 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,57 (s, 1H, NHH), 7,75 (d, J = 0,8 Hz, 1H, Ar), 8,20 (d, J = 0,8 Hz, 1H, Ar).

Bước 2: Bổ sung KOtBu (200mg, 1,78mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch được khuấy chứa metyl 4-(4-(4-((1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-amino-5-oxopentanoat (710mg, 1,53mmol) trong tetrahydrofuran (15mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong 4 giờ, bổ sung KOtBu (40mg, 0,36mmol). 30 phút sau, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc (50mL) và axit hóa bằng HCl (dung dịch nước 1N, 4mL), sau đó bổ sung $NaHCO_3$ (bão hòa, dung dịch nước, 4mL) và nước muối (15mL). Chiết hỗn hợp này và làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$. Lọc hỗn hợp này và cô dịch lọc trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng. Huyền phù chất rắn màu trắng này trong ete (30mL) và khuấy qua cuối tuần. Lọc huyền phù này để tạo ra 3-[1-Oxo-4-(4-[1,2,3]triazol-1-ylmetyl-benzyloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (440mg, hiệu suất 67%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 30/70, CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,84min (98,4%); nhiệt độ nóng chảy: 133-135°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,03 (m, 1H, M_{01}), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,24 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,40 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,10 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 5,63 (s, 2H, CH_2), 7,26 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,43 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,75 (d, J = 0,8 Hz, 1H, CH), 8,20 (d, J = 0,9 Hz, 1H, CH), 10,96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,31, 31,18, 45,06, 51,56, 52,26, 69,12, 114,90, 115,26, 124,94, 127,95, 128,06, 129,78, 129,93, 133,30, 133,52, 135,95, 136,51, 153,36, 167,97, 170,95, 172,81; LCMS MH = 432; Phân tích Tính toán đối với $C_{23}H_{21}N_5O_4$+0,7H_2O: C, 62,21; H, 5,08; N, 15,77; Phân tích được: C, 62,07; H, 4,88; N, 15,46.

5.36 3-[4-(4-[1,4]OXAZEPAN-4-YLMETYL-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION

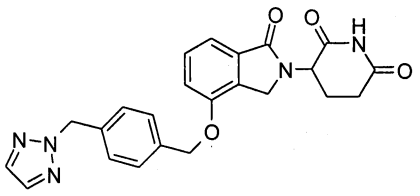


Bước 1: Bổ sung 1,4-oxazepan hydroclorua (208mg, 1,51mmol) và DIPEA (0,44mL, 2,52mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (600mg, 1,26mmol) trong axetonitril (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và pha loãng bằng DCM (50mL). Rửa hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa 5mL) và nước muối (15mL). Làm khô lớp hữu cơ này bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(4-[1,4]oxazepan-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng dầu nhớt (810mg). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; LCMS MH = 496.

Bước 2: Bổ sung KOtBu (142mg, 1,26mmol) trong một phần vào huyền phù được khuấy chứa metyl 4-(4-(4-((1,4-oxazepan-4-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-amino-5-oxopentanoat (625mg, 1,26mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) ở nhiệt độ 0°C được. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và bổ sung KOtBu (70mg). 15 phút sau, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc (50mL) và axit hóa bằng HCl (dung dịch nước, 1N, 3mL), sau đó bổ sung $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 3mL) và nước muối (10mL). Chiết hỗn hợp này và làm khô lớp hữu cơ này bằng $MgSO_4$. Lọc hỗn hợp này và cô dịch lọc lại để tạo ra chất rắn màu trắng. Khuấy chất rắn này trong dietyl ete (20mL) và lọc để tạo ra 3-[4-(4-[1,4]Oxazepan-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (484mg, hiệu suất 83%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 5 đến 95% trong 10 phút, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 5,7min (95,9%); nhiệt độ nóng chảy: 119- 121°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,72 - 1,88 (m, 2H, CH_2), 1,92 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,69 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,54 - 3,65 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,69 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH_2),

4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,26 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,34, 29,28, 31,18, 45,07, 51,55, 53,24, 57,10, 60,98, 67,69, 68,33, 69,38, 114,94, 115,22, 127,66, 128,73, 129,78, 129,93, 133,30, 135,24, 139,05, 153,49, 167,99, 170,96, 172,81; LCMS MH = 464; Phân tích Tính toán đối với $C_{26}H_{29}N_3O_5$+0,5 H_2O : C, 66,09; H, 6,40; N, 8,89, Phân tích được: C, 65,83; H, 6,04; N, 8,60.

5.37 3-[1-OXO-4-(4-[1,2,3]TRIAZOL-2-YLMETYL-BENZYLOXY)-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION

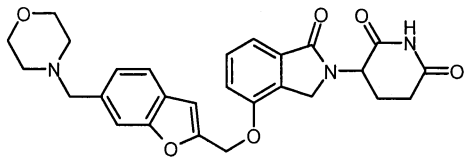


Bước 1. Bổ sung metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (800mg, 1,683mmol) và DIPEA (0,588mL, 3,37mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa 1H-1,2,3-triazol (139mg, 2,020mmol) trong axetonitril (15mL). Dung dịch trong tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ và sau đó bổ sung một lượng tương tự khác của hỗn hợp phản ứng này (12,5% lượng của hỗn hợp này), tiếp theo bổ sung 1H-1,2,3-trazol (60mg, 0,87mmol). Kết hợp các hỗn hợp phản ứng lại, khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó bổ sung DCM (50mL), $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa, 5mL) và nước muối (10mL). Chiết hỗn hợp này và cô lớp hữu cơ này để tinh chế bằng ISCO để tạo ra metyl este của axit 4-Carbamoyl-4-[1-oxo-4-(4-[1,2,3]triazol-2-ylmetyl-benzyloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng dầu trong, nhớt (102mg, hiệu suất 9%); LCMS MH = 464; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,97 - 2,31 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,50 (s, 3H, CH_3), 4,39 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,52 (d, J = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,66 - 4,78 (m, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 5,67 (s, 2H, CH_2), 7,13 - 7,22 (m, 1H, NHH), 7,23 - 7,32 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,52 (m, 3H, Ar), 7,58 (s, 1H, NHH), 7,81 (s, 2H, Ar).

Bước 2. Bổ sung KOtBu (29,1mg, 0,259mmol) một phần vào dung dịch được khuấy chứa metyl 4-(4-(4-((2H-1,2,3-triazol-2-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-amino-5-oxopentanoat (100mg, 0,216mmol) trong tetrahydrofuran (Thể tích: 4mL)

ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Bổ sung KOtBu (30mg, 0,26mmol) vào hỗn hợp phản ứng này. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút và sau đó pha loãng bằng EtOAc (40mL). Dung dịch tạo thành được axit hóa bằng HCl (dung dịch nước, 1N, 2mL) và sau đó bazơ hóa bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 2mL) và, sau đó bổ sung nước muối (10mL). Chiết hỗn hợp này và làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$. Lọc huyền phù này và cô để tạo ra chất rắn màu trắng. Huyền phù chất rắn màu trắng này trong dietyl ete (10mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp này để tạo ra 3-[1-oxo-4-(4-[1,2,3]triazol-2-ylmetyl-benzyloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (56mg, hiệu suất 32%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 40/60, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 3,71min (96,8%); nhiệt độ nóng chảy: N/A; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,24 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,40 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,10 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 5,67 (s, 2H, CH_2), 7,21 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 3H, Ar), 7,81 (s, 2H, triazol), 10,96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,31, 31,16, 45,04, 51,55, 57,23, 69,14, 114,90, 115,25, 127,95, 129,78, 129,94, 133,19, 134,70, 135,70, 136,39, 152,69, 167,98, 170,93, 172,80; LCMS MH = 432; Phân tích Tính toán đối với $C_{23}H_{21}N_5O_4$: C, 64,03; H, 4,91; N, 16,23; Phân tích được: N/A.

5.38 QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ 3-(4-((6-(MORPHOLINOMETYL)BENZOFURAN-2-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Hỗn hợp chứa 2-hydroxy-4-metylbenzaldehyt (4,2g, 31,1mmol), kali cacbonat (5,6g, 40,5mmol) và rây phân tử (4,0g) trong DMF (40mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C. Bổ sung từ từ etyl bromoaxetat (5,2g, 31,1mmol) ở nhiệt độ 50-55°C. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 75°C trong 20 phút sau đó ở nhiệt độ 110°C trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc (100mL). Lọc hỗn hợp này và rửa chất rắn này bằng EtOAc (50mL). Rửa dịch lọc bằng nước (3X60mL), nước muối (60mL) và làm khô. Loại bỏ dung môi phản ứng trong

chân không và hỗn hợp sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký (SiO_2, CH_2Cl_2) để tạo ra etyl 6-metylbenzofuran-2-carboxylat (1g, 16%) : ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,42 (t, J=6Hz, 3H), 2,49 (s, 3H), 4,40-4,47 (q, J=6Hz, 2H), 7,11-7,14 (d, J=9Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,53-7,56 (t, J=9Hz, 1H).

Bước 2: Hỗn hợp chứa etyl 6-metylbenzofuran-2-carboxylat (0,9g, 4,6mmol) và N-bromosuxinimit (1g, 6,0mmol) trong CCl_4 (20mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong khay dầu có chiếu sáng bằng bóng đèn 300W vào hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này, lọc và rửa chất rắn này bằng CH_2Cl_2 (30mL). Cô dịch lọc trong chân không và tinh chế hỗn hợp sản phẩm thô bằng sắc ký (SiO_2, 10%EtOAc/hexan) để tạo ra etyl 6-(bromometyl)benzofuran-2-carboxylat (1,3g, 100%) : ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,34 (t, J=6Hz, 3H), 4,34-4,41 (q, J=6Hz, 2H), 4,87 (s, 2H), 7,44-7,53 (m, 1H), 7,76-7,96 (m, 3H).

Bước 3: Hỗn hợp chứa kali cacbonat (3,6g, 26mmol), morpholin (1,0g, 11,3mmol) và lượng chất xúc tác 18-crown-6 trong axeton (15mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong khay dầu. Bổ sung từ từ dung dịch chứa etyl 6-(bromometyl)benzofuran-2-carboxylat (2,0g, 7,1mmol) trong axeton (15mL) và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 60°C trong khay dầu trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Cô dịch lọc và phần cặn còn lại được hòa tan trong EtOAc (100mL) và rửa bằng nước (2X30mL), nước muối (30mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng trong chân không và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, 30% EtOAc/hexan trong 15 phút sau đó lên 60% trong 20 phút và giữ trong 15 phút) để tạo ra etyl 6-(morpholinometyl)benzofuran-2-carboxylat (1,2g, 60%): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,43 (t, 6Hz, 3H), 2,45-2,48 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,71-3,73 (m, 4H), 4,41-4,48 (q, J=6Hz, 2H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H).

Bước 4: Làm lạnh dung dịch chứa $LiAlH_4$/THF (1M, 5,4mL, 5,4mmol) trong THF (10mL) trong bình nước đá đến 5°C. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa etyl 6-(morpholinometyl)benzofuran-2-carboxylat (1,2g, 4,2mmol) trong THF (20mL) ở nhiệt độ 5-10°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá trong 30 phút sau đó cẩn thẩn dừng bằng nước (10mL). Pha loãng hỗn hợp này bằng Na_2CO_3 bão hòa (40mL) và CH_2Cl_2 (50mL) và chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (3X30mL). Dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng nước (40mL), nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung

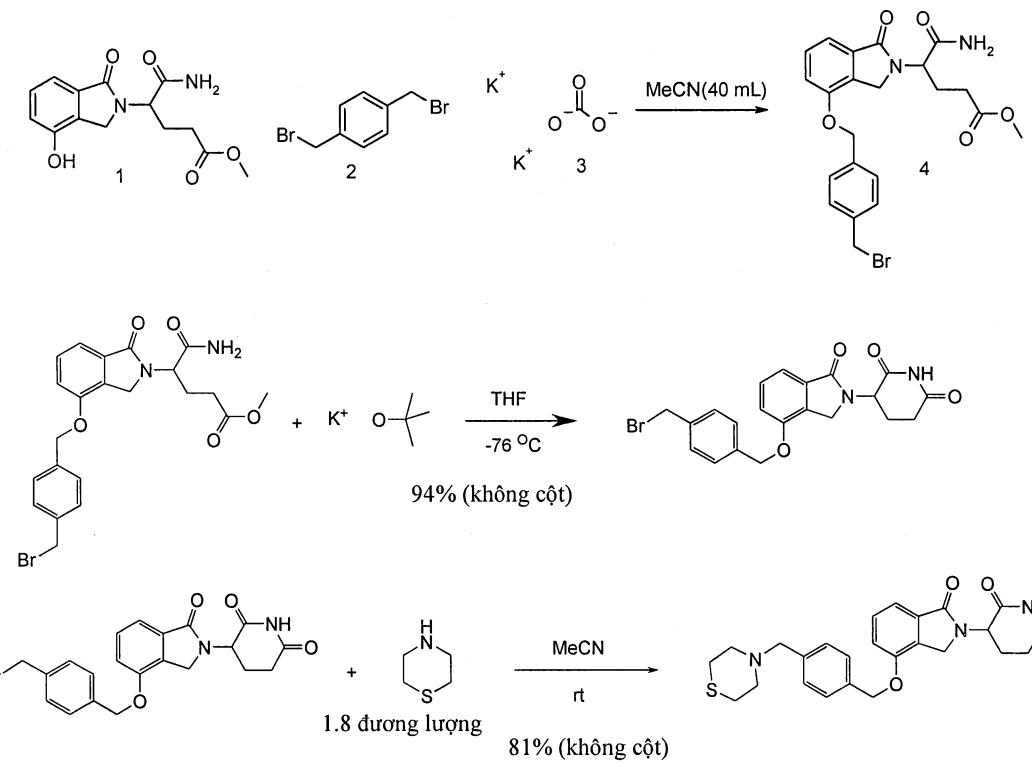
môi phản ứng để tạo ra (6-(morpholinometyl)benzofuran-2-yl)metanol (0,9g, 88%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,40(b, 1H), 2,44-2,47 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,71-3,72 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,45-7,48 (m, 2H).

Bước 5: Làm lạnh hỗn hợp chứa Triphenylphosphin liên kết polyme (3,5g, 4,3mmol) trong THF (40mL) trong bình nước đá đến 3°C. Bổ sung từ từ diisopropyl azodicarboxylat (0,8g, 4,6mmol) ở nhiệt độ 3-5°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 3°C trong 10 phút, bổ sung dung dịch chứa (6-(morpholinometyl)benzofuran-2-yl)metanol (0,9g, 3,6mmol) và metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,9g, 3,1mmol) trong THF (60mL) ở nhiệt độ 3-8°C. Sau khi khuấy trong 10 phút, bỏ bình nước đá và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng CH_2Cl_2 (30mL). Dịch lọc sau khi được kết hợp lại được cô và phần cặn thu được được hòa tan trong CH_2Cl_2 (80mL) và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (40mL), nước (40mL), nước muối (40mL) và làm khô. Loại bỏ dung môi phản ứng trong chân không và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_2Cl_2 trong 5 phút sau đó đến 3% CH_3OH/CH_2Cl_2 trong 5 phút và giữ trong 20 phút sau đó đến 5% trong 5 phút và giữ trong 20 phút) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-((6-(morpholinometyl)benzofuran-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,0g, 44%).

Bước 6: Hỗn hợp chứa metyl 5-amino-4-(4-((6-(morpholinometyl)benzofuran-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,0g, 1,9mmol) và kali cacbonat (0,3g, 1,9mmol) trong DMF (10mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong khay dầu trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc (80mL). Lọc hỗn hợp này và rửa dịch lọc bằng nước (3X35mL), nước muối (35mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_2Cl_2 trong 5 phút sau đó đến 3% CH_3OH/CH_2Cl_2 trong 5 phút và giữ trong 15 phút sau đó đến 5% trong 5 phút và giữ trong 20 phút) để tạo ra 3-(4-((6-(morpholinometyl)benzufuran-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,24g, 26%): nhiệt độ nóng chảy 142-144°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,95-1,99 (m, 1H), 2,35-2,59 (m, 1H), 2,84-2,96 (m, 1H), 3,33 (s, 4H), 3,56 (b, 2H), 4,26 (d, J=17,7Hz, 1H), 4,36 (d, J=17,4Hz, 1H), 5,07-5,13 (dd, J=5,1 và 13,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,23 (b, 1H), 7,34-7,37 (dd, J=0,9 và 6,9Hz, 1H), 7,46-7,61 (m, 4H), 10,96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d6) δ 22,29, 31,17, 45,04, 51,56, 53,05, 62,50, 66,15, 107,01, 111,38, 115,10, 115,66, 121,02, 124,22, 126,55, 129,81, 129,93, 133,43, 135,00, 152,55, 152,96,

154,67, 167,87, 170,93, 172,80; Tính toán đối với $C_{27}H_{27}N_3O_6$ + 0,5H_2O: C, 65,06; H, 5,66; N, 8,43. Phân tích được: C, 64,97; H, 5,49; N, 8,39.

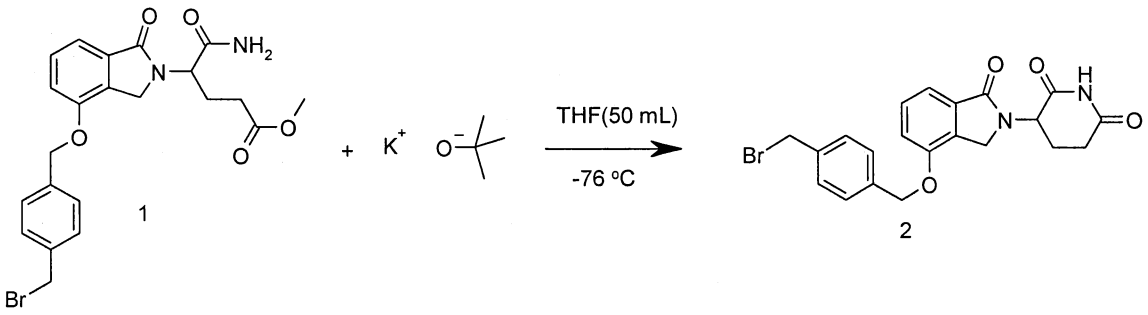
5.39 3-(1-OXO-4-(4-(THIOMORPHOLINOMETYL)BENZYLOXY)ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1 Metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat:

1,4-bis(Bromometyl)benzen (2,71g, 10,26mmol) được huyền phù trong axetonitril khô (40mL). Huyền phù đặc này được làm ấm đến nhiệt độ 60°C cho đến khi tan hoàn toàn (~15 phút). Giảm nhiệt độ xuống 50°C và bổ sung K_2CO_3 (0,473g, 3,42mmol) dưới dạng chất rắn vào dung dịch này, sau đó bổ sung metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1g, 3,42mmol, điều chế được mô tả trong sáng chế). Huyền phù đặc màu trắng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ, thời điểm mà LCMS thể hiện nguyên liệu ban đầu phenol đã được sử dụng hết. Hỗn hợp phản ứng thô được xoáy và lọc kèm hút. Chất rắn còn lại trong bình và trên phễu lọc được rửa bằng lượng tối thiểu MeCN (~5mL). Cô dịch lọc trong chân không để tạo ra 2,6g chất rắn màu trắng. Chất rắn này được hòa tan trong lượng tối thiểu DCM và được tinh chế nhờ sử dụng cột tinh chế nhanh SiO_2 (CombiFlash, cột được nhồi sẵn 40g SiO_2). Rửa giải cột này bằng 100% DCM trong ~15 phút, gradient đến 5% MeOH trong DCM trong thời

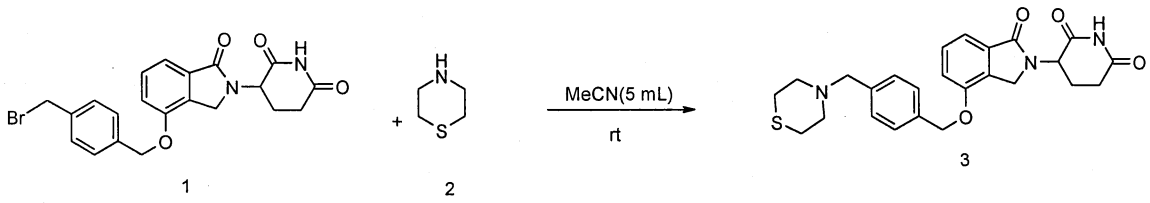
gian 5 phút và sau đó giữ ở nhiệt độ 5% MeOH trong DCM. Kết hợp các phân đoạn và cô để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,3g, hiệu suất 80%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,94 - 2,34 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,50 (s, 3H, CH_3), 4,33 - 4,62 (m, 2H, CH_2), 4,72 (s, 2H, CH_2,), 5,25 (s, 2H, CH_2), 5,27 - 5,36 (m, 1H, CH), 7,19 (br. s., 1H, NH), 7,23 - 7,36 (m, 2H, Ar), 7,40 - 7,70 (m, 6H, Ar, NH); LC/MS M+H = 475, 477.



Bước 2. 3-(4-(4-(Bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion:

Metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (2,05g, 4,31mmol) được hòa tan trong THF (50mL) và dung dịch này được làm mát trong khay nước đá/axeton khô đến -76°C. Trong khi khuấy, chất rắn KOtBu (0,532g, 4,74mmol) được bổ sung trong một phần vào dung dịch trong này. Hỗn hợp phản ứng này chuyển sang màu vàng nhợt và được khuấy trong thời gian ~90 phút ở nhiệt độ -76°C. Dung dịch nước HCl 1N (20mL) đã được làm mát được chuyển nhanh vào hỗn hợp phản ứng này này, duy trì nhiệt độ ở -76 °C. Hỗn hợp này ngay lập tức chuyển màu trắng sữa và bỏ khay CO_2/axeton khô ra, để hỗn hợp này ấm lên trong khi khuấy. Cô hỗn hợp này trên máy cô quay để loại phần lớn THF (được cô đến thể tích cố định ở áp suất 16.000pa (160mbar) và khay nước ~35°C). Khi cô hỗn hợp phản ứng, chất rắn màu trắng được kết tủa. Huyền phù đặc màu trắng này được pha loãng bằng nước thêm nữa (~80mL) và sau đó được lọc hút. Rửa bã lọc bằng nước dư (tổng thể tích dịch lọc ~150mL) và hút khô. Rửa bã lọc bằng Et_2O (~50mL), hút khô và sau đó đặt trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 40°C qua đêm để tạo ra 3-(4-(4-(Bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (1,8g, hiệu suất 94%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 50/50 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 3,70 phút (97,9%); nhiệt độ nóng chảy: 123-125 °C; ^{1}H NMR

(DMSO-d_6) δ 1,89 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,32 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,78 - 3,04 (m, 1H, CHH), 4,26 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,43 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,72 (s, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,25 (s, 2H, CH_2), 7,24 - 7,36 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 5H, Ar), 10,83 - 11,07 (m, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,18, 34,15, 45,06, 51,56, 69,12, 114,94, 115,28, 127,95, 128,33, 129,41, 129,80, 131,93, 133,31, 136,78, 153,36, 167,97, 170,95, 172,81; LC/MS M+H = 443, 445. Chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



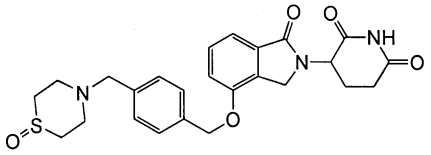
1 2 3

Bước 3. 3-(1-Oxo-4-(4-(thiomorpholinometyl)benzyloxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion:

Trong lọ phản ứng 20-mL, bổ sung thiomorpholin (62,8mg, 0,609mmol) vào dung dịch chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (150mg, 0,338mmol) trong MeCN (5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến 0°C và dừng bằng bằng cách bổ sung 1,5mL axit axetic băng. Huyền phù đặc được tạo thành được phân chia giữa EtOAc (100mL) và $NaHCO_3$ 1N (30mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra chất rắn trong như thủy tinh. Chất rắn này được nghiền với nước và siêu âm để tạo ra chất rắn chảy tự do. Thu chất rắn này bằng cách lọc, hút khô và sau đó làm khô trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 40°C để tạo ra 3-(1-oxo-4-(4-(thiomorpholinometyl)benzyloxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (127mg, hiệu suất 81%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 17/83 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 5,05 phút (97,0%); nhiệt độ nóng chảy: 134-136 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,86 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,32 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,60 (s, 9H, 4 x CH_2, CHH), 2,80 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,49 (s, 2H, CH_2), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 4,8, 12,9 Hz, 1H, CH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,01 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,38 - 7,65 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 27,14, 31,16, 45,06, 51,55, 54,36, 62,23, 69,38, 114,94, 115,20, 127,63, 128,84, 129,78, 129,93, 133,28, 135,22, 137,89, 153,48, 167,97,

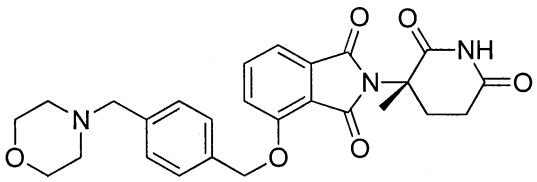
170,95, 172,81; LC/MS M+H = 466; Tính toán theo phân tích đối với $C_{25}H_{27}N_3O_4S$ + 0,25 H_2O: C, 63,88; H, 5,90; N, 8,94; S, 6,82. Phân tích được: C, 63,85; H, 5,93; N, 8,67; S, 6,50.

5.40 3-{1-OXO-4-[4-(1-OXO-THIOMORPHOLIN-4-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Trong lọ phản ứng 20-mL, bổ sung N,N-diisopropyletylamin (0,197mL, 1,128mmol) vào huyền phù chứa 1-oxo-thiomorpholin hydroclorua (97mg, 0,620mmol) trong MeCN (5mL). Hỗn hợp này siêu âm ở nhiệt độ trong phòng để phá vỡ chất rắn. Khi tan hoàn toàn, bổ sung 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (250mg, 0,564mmol) vào dung dịch này trong một phần và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng. Sau khoảng 1 giờ, bổ sung MeCN (~5mL) để tăng cường khuấy. Khuấy hỗn hợp này thêm 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó pha loãng bằng EtOAc (15mL). Khuấy huyền phù đặc này trong vài phút sau đó lọc trên phễu lọc có lỗ nhỏ kèm hút. Rửa bã lọc bằng một phần nhỏ EtOAc (~5mL), hút khô và sau đó làm khô hơn nữa trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 40°C để tạo ra 3-{1-oxo-4-[4-(1-oxo-thiomorpholin-4-ylmetyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (110mg, hiệu suất 40%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 15/85 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 4,25 phút (98,9%); nhiệt độ nóng chảy: 170-172 °C, ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,66 (m, 3H, CH_2, CHH), 2,66 - 2,77 (m, 2H, CH_2), 2,79 - 3,01 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 3,57 (s, 2H, CH_2), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,26 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,16, 43,56, 45,07, 45,51, 51,55, 61,15, 69,36, 114,96, 115,22, 127,67, 128,92, 129,80, 129,95, 133,28, 135,38, 137,67, 153,48, 167,97, 170,96, 172,81; LC/MS M+H = 482; Tính toán theo phân tích đối với $C_{25}H_{27}N_3O_5S$ + 1,0 H_2O: C, 60,10; H, 5,85; N, 8,41; S, 6,42. Phân tích được: C, 59,94; H, 5,52; N, 8,26; S, 6,45.

5.41 (S)-2-(3-METYL-2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)-4-(4-MORPHOLINOMETYL)BENZYLOXY)ISOINDOLIN-1,3-DION



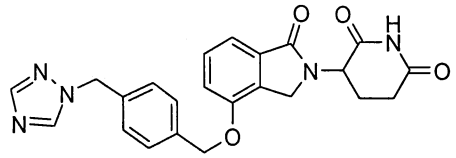
Bước 1: Trong RBF 250mL, dimetyl 3-hydroxyphtalat (1g, 4,76mmol) và triphenyl phosphin trên polystyren (1,6mmol/g resin) (2,98g, 4,76mmol) được huyền phù đặc trong THF (40mL) ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C và bổ sung DIAD (1,850mL, 9,52mmol) bằng cách sử dụng xi lanh, sau 10 phút, bổ sung (4-(morpholinometyl)phenyl) metanol (0,986g, 4,76mmol) trong THF (10mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này, rửa nhựa bằng DCM và MeOH (2 x 50mL mỗi lần rửa), dịch lọc và nước rửa sau khi được kết hợp lại được cô trong chân không tạo ra si-rô. Tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO (cột 80g, MeOH trong DCM gradient từ 0-5 trong 50 phút, MeOH 5% trong DCM 20 phút) để tạo ra dimetyl 3-(4-(morpholinometyl)benzyloxy)phtalat (770mg, hiệu suất 41%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,29 - 2,40 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,45 (s, 2H, CH_2), 3,53 - 3,60 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,79 (s, 3H, CH_3), 3,82 (s, 3H, CH_3), 5,21 (s, 2H, CH_2), 7,33 (d, J = 0,9 Hz, 4H, Ar), 7,44 - 7,59 (m, 3H, Ar).

Bước 2: Bổ sung NaOH (3N, 10mL, được điều chế trước từ dung dịch 12N) vào dung dịch chứa dimetyl 3-(4-(morpholinometyl)benzyloxy) phtalat (770mg, 1,928mmol) trong EtOH (20mL, 343mmol). Hỗn hợp này được hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cho bay hơi đến khô trong chân không. Bổ sung HCl (1N) vào phần cặn còn lại và điều chỉnh pH đến 3 và thu kết tủa bằng cách lọc để tạo ra axit 3-(4-(morpholinometyl)benz yloxy)phtalic dưới dạng chất rắn màu trắng (350mg, hiệu suất 49%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,27 - 2,43 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,49 (s, 2H, CH_2), 3,53 - 3,65 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5,17 (s, 2H, CH_2), 7,16 - 7,63 (m, 7H, Ar).

Bước 3: Gia nhiệt hỗn hợp chứa axit 3-(4-(morpholinometyl)benzyloxy)phtalic (300mg, 0,808mmol) và (S)-3-amino-3-metylpiperidin-2,6-dion hydrobromua (198mg, 0,889mmol) trong pyridin (20mL) đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 ngày và làm mát đến nhiệt

độ trong phòng. Loại pyridin trong điều kiện áp suất giảm, phần cặn còn lại được phân chia giữa EtOAc (50mL) và natri bicacbonat (10mL), lớp hữu cơ được phân tách và rửa bằng nước (2x10mL), nước muối (10mL) và làm khô ($MgSO_4$). Làm bay hơi dung môi phản ứng trong điều kiện áp suất giảm, tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO (cột 12g, MeOH trong DCM gradient từ 0-3% trong 25 phút) để tạo ra (S)-2-(3-metyl-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-(4-(morpholinometyl)benzyloxy)isoindolin-1,3-dion (100mg, hiệu suất 26%). nhiệt độ nóng chảy: 178-180°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,88 (s, 3H, CH_3), 1,98 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,29 - 2,42 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2,52 - 2,83 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 3,47 (s, 2H, CH_2), 3,53 - 3,66 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5,31 (s, 2H, CH_2), 7,29 - 7,51 (m, 5H, Ar), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,80 (dd, J = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 20,96, 28,55, 29,03, 53,11, 58,53, 62,06, 66,13, 69,93, 115,09, 116,14, 119,86, 127,35, 129,01, 133,24, 134,74, 136,83, 137,69, 155,33, 166,06, 167,42, 172,10, 172,27; MH = 478; HPLC: Nước Xterra C-18, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, Gradient (CH_3CN/$HCOONH_4$ 0,1%) 5/95 đến 95/5 trong 5 phút, 95/5 10 phút: t_R = 3,72 (100%); Phân tích Tính toán đối với $C_{26}H_{27}N_3O_6$ C, 65,40; H, 5,70; N, 8,80; Phân tích được: C 65,28; H 5,67; N 8,60.

5.42 3-[1-OXO-4-(4-[1,2,4]TRIAZOL-1-YLMETYL-BENZYLOXY)-1,3 DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Điều chế metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[1-oxo-4-(4-[1,2,4]triazol-1-ylmetyl-benzyloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric

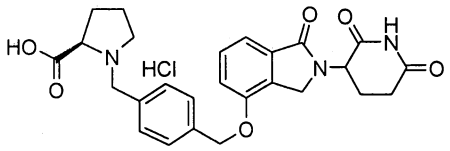
Bổ sung 1H-1,2,4-triazol (0,350g, 5,07mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,839mL, 5,07mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,804g, 1,691mmol) trong axetonitril (20mL) được. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày và sau đó pha loãng bằng metylen clorua (50mL) và rửa bằng natri bicacbonat bão hòa (10mL) và nước muối (10mL). Cô lớp hữu cơ và tinh chế trên cột silicagel (MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 1% đến 9% trong 50 phút) để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[1-oxo-4-(4-[1,2,4]triazol-1-ylmetyl-benzyloxy)-1,3-dihydro-

isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng dầu (0,53g, hiệu suất 67%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,96 - 2,36 (m, 4H, CHH, CHH, CHH, CHH), 3,50 (s, 3H, CH_3), 4,32 - 4,58 (m, 2H, CH_2), 4,72 (dd, J = 4,9, 10,4 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 5,37 - 5,50 (m, 2H, CH_2), 7,13 - 7,21 (m, 1H, NHH), 7,24 - 7,36 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,57 (br. s., 1H, NHH), 7,98 (s, 1H, Ar), 8,66 (s, 1H, Ar). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Điều chế 3-[1-Oxo-4-(4-[1,2,4]triazol-1-ylmetyl-benzyloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion

Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,119g, 1,057mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 4-(4-(4-((1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-amino-5-oxopentanoat (0,49g, 1,057mmol) trong THF (20mL) trong khay nước đá. Sau khi khuấy trong 10 phút, bổ sung HCl 1N (2mL), trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa (3mL) và khuấy với etyl axetat (50mL). Pha hữu cơ được phân tách, rửa bằng nước muối (10mL) và làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu trắng, chất rắn này được tinh chế trên cột silicagel (MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 0% đến 4% trong 40 phút) để tạo ra 3-[1-Oxo-4-(4-[1,2,4]triazol-1-ylmetyl-benzyloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,177g, hiệu suất 39%); nhiệt độ nóng chảy: 233-235°C; HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 5,43 phút (96,4%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,82 - 2,99 (m, 1H, CHH), 4,17 - 4,48 (m, 2H, CH_2), 5,10 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 5,43 (s, 2H, CH_2), 7,25 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,55 (m, 3H, Ar), 7,98 (s, 1H, Ar), 8,67 (s, 1H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,35, 31,20, 45,08, 51,58, 51,78, 69,19, 114,95, 115,27, 128,02, 129,81, 129,97, 133,32, 136,09, 136,35, 144,23, 151,72, 153,40, 167,99, 170,96, 172,82; LC/MS $(M+1)^+$ = 432; Tính toán theo phân tích đối với $C_{23}H_{21}N_5O_4$ +0,2 H_2O: C, 63,50; H, 4,96; N, 16,10. Phân tích được: C, 63,11; H, 4,89; N, 16,00.

5.43 AXIT 1-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-YL)-1-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-ISOINDOL-4-YL OXYMETYL]-BENZYL}-PYROLIDIN-2-CARBOXYLIC



Bước 1: Tert-butyl este của axit 1-{4-[2-(1-Carbamoyl-3-metoxycarbonyl-propyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-pyrolidin-2-carboxylic

Bổ sung DIPEA (0,586mL, 3,36mmol) vào hỗn hợp được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoiso indolin-2-yl)-5-oxopentanoat (798mg, 1,679mmol) và (R)-tert-butyl pyrolidin-2-carboxylat hydroclorua (418mg, 2,015mmol) trong axetonitril (12mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ trước khi pha loãng dung dịch này bằng DCM (50mL). Rửa dung dịch bằng $NaHCO_3$ (bão hòa, dung dịch nước, 5mL) và nước muối (15mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký ISCO để tạo ra tert-butyl este của axit 1-{4-[2-(1-carbamoyl-3-metoxycarbonyl-propyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl} - pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng dầu trong (840mg, hiệu suất 88%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; LCMS MH = 566; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,38 (s, 9H, CH_3, CH_3), 1,64 - 1,86 (m, 3H, CH, CH_2), 1,93 - 2,12 (m, 2H, CH_2), 2,13 - 2,22 (m, 1H, CHH), 2,22 - 2,30 (m, 2H, CH_2), 2,36 (q, J = 7,7 Hz, 1H, CHH), 2,77 - 2,92 (m, 1H, CHH), 3,13 (dd, J = 5,0, 8,8 Hz, 1H, CHH), 3,44 - 3,59 (m, 4H, CHH, CH_3), 3,88 (d, J = 13,2 Hz, 1H, CHH), 4,39 (d, J = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,53 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,72 (dd, J = 4,7, 10,2 Hz, 1H, CHH), 5,21 (s, 2H, CH_2), 7,18 (s, 1H, NHH), 7,24 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,58 (s, 1H, NHH).

Tert-butyl este của axit 1-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-pyrolidin-2-carboxylic

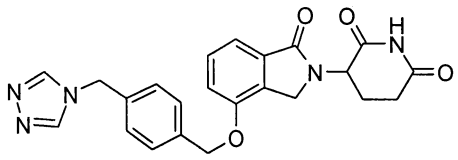
Bổ sung KOtBu (167mg, 1,485mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (2R)-tert-butyl 1-(4-((2-(1-amino-5-metoxy-1,5-dioxopentan-2-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)benzyl)pyrolidin-2-carboxylat (840mg, 1,485mmol) trong tetrahydrofuran (13mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút trước khi pha loãng dung dịch này bằng EtOAc (50mL). Hỗn hợp này được axit hóa bằng HCl (1N, dung dịch nước, 3mL) sau đó bổ sung $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 3mL) và nước muối (15mL). Chiết hỗn hợp này và rửa lớp hữu cơ bằng NaCl (10mL nước muối

+10mL nước). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không để tạo ra tert-butyl este của axit 1-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng dầu trong, nhớt (810mg, hiệu suất thô 102%), dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; LCMS MH = 534.

Bước 3: Axit 1-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl oxymetyl]-benzyl}-pyrolidin-2-carboxylic

Bổ sung HCl, 2M trong dietyl ete (11,17mL, 22,34mmol) vào dung dịch chứa (2R)-tert-butyl 1-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)benzyl)pyrolidin-2-carboxylat (0,795g, 1,489mmol) trong DCM (thể tích: 5mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày và cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không và sau đó bổ sung HCl 2M mới (ete, 15mL). Khuấy huyền phù này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không và phần cặn còn lại được khuấy trong axetonitril (15mL) trong 4 giờ. Lọc hỗn hợp này để tạo ra aixt 1-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (420mg, hiệu suất 57,5%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 18/82, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,84min (96,67%); nhiệt độ nóng chảy: 233-235°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,75 - 2,06 (m, 4H, CHH, CHH, CH_2), 2,45 (d, J = 13,4 Hz, 2H, CHH, CHH), 2,54 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,11 - 3,27 (m, 1H, CHH), 3,32 - 3,46 (m, 1H, CHH), 4,18 - 4,34 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 4,39 - 4,52 (m, 2H, CHH, CHH), 5,12 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CHH), 5,29 (s, 2H, CH_2), 7,33 (dd, J = 4,9, 7,7 Hz, 2H, Ar), 7,45 - 7,53 (m, 1H, Ar), 7,56 (s, 4H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,95, 22,36, 27,90, 31,18, 45,06, 51,58, 54,00, 56,96, 65,32, 69,01, 115,00, 115,36, 127,79, 129,81, 129,95, 130,78, 130,95, 133,34, 137,83, 153,33, 167,94, 169,95, 170,96, 172,83; LCMS MH = 478; Phân tích Tính toán đối với $C_{26}H_{27}N_3O_6$ 0,95HCl +1,2H_2O: C, 58,51; H, 5,73; N, 7,87; Cl, 6,31; Phân tích được: C, 58,57; H, 5,46; N, 7,89; Cl, 6,14.

5.44 3-[1-OXO-4-(4-[1,2,4]TRIAZOL-4-YLMETYL-BENZYLOXY)-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Điều chế metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[1-oxo-4-(4-[1,2,4]triazol-4-ylmetyl-benzyloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric

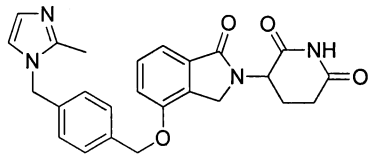
Bổ sung 1H-1,2,4-triazol (0,350g, 5,07mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,839mL, 5,07mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,804g, 1,691mmol) trong axetonitril (20mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày và sau đó pha loãng bằng metylen clorua (50mL) và rửa bằng natri bicacbonat bão hòa (10mL) và nước muối (10mL). Cô lớp hữu cơ này và tinh chế trên cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$ gradient từ 1% đến 9% trong 50 phút) để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[1-oxo-4-(4-[1,2,4]triazol-4-ylmetyl-benzyloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng dầu (0,25g, hiệu suất 32%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,98 - 2,33 (m, 4H, CHH, CHH, CHH, CHH), 3,50 (s, 3H, CH_3), 4,34 - 4,58 (m, 2H, CH_2), 4,72 (dd, J = 4,9, 10,4 Hz, 1H, NCH), 5,26 (d, J = 17,9 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 7,18 (br. s., 1H, NHH), 7,22 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,58 (br. s., 1H, NHH), 8,62 (s, 2H, Ar). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Điều chế 3-[1-Oxo-4-(4-[1,2,4]triazol-4-ylmetyl-benzyloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion

Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,134g, 1,19mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 4-(4-(4-((4H-1,2,4-triazol-4-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-amino-5-oxopentanoat (0,23g, 0,496mmol) trong THF (15mL) trong khay nước đá. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút và bổ sung HCl 1N (2mL đến khi pH=2), sau đó trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa (3mL đến khi pH=7). Bổ sung etyl axetat (40mL) vào hỗn hợp này và khuấy trong năm phút. Pha hữu cơ được phân tách, rửa bằng nước muối (10mL) và làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu trắng, hợp chất này được tinh chế trên cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$ từ 0% đến 10% trong 30 phút) để tạo ra 3-[1-Oxo-4-(4-[1,2,4]triazol-4-ylmetyl-benzyloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (58mg, hiệu suất 27%); nhiệt độ nóng chảy: 173-175°C; HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5

trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 5,05 phút (95,2%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,91 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 1H, CHH), 4,18 - 4,46 (m, 2H, CH_2), 5,10 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 5,29 (s, 2H, CH_2), 7,26 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,43 - 7,54 (m, 3H, Ar), 8,62 (s, 2H, $_2$NH), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,35, 31,20, 45,08, 47,26, 51,59, 69,13, 114,97, 115,29, 127,81, 128,18, 129,81, 129,97, 133,32, 136,53, 143,22, 153,37, 167,98, 170,96, 172,83. LC/MS $(M+1)^+$ = 432; Tính toán theo phân tích đối với $C_{23}H_{21}N_5O_4$ C, 64,03; H, 4,91; N, 16,23. Phân tích được: C, 61,85; H, 5,06; N, 14,92.

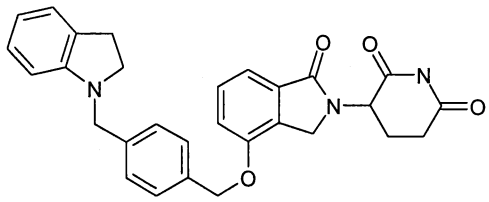
5.45 3-(4-((4-((2-METYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)METYL)BENZYL)OXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung DIEA (0,22mL, 1,260mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào huyền phù chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,5g, 1,128mmol) và 2-metyl-1H-imidazol (0,108g, 1,315mmol) trong axetonitril (5mL). Khuấy huyền phù này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước (15mL) vào huyền phù này. Khuấy huyền phù này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Lọc huyền phù này và rửa bằng nước (3 X 10mL) để tạo ra chất rắn. Chất rắn này được tinh chế bằng HPLC điều chế (Xbridge C_{18}, 10µm, 50 x 250mm, 143mL/phút, 240nm, 2/98/2 phút, gradient đến 95/5 axit formic 0,1% trong CH_3CN / axit formic 0,1% trong H_2O trong 13 phút) và thu các phân đoạn mong muốn. Loại bỏ dung môi phản ứng trong chân không để tạo ra dầu, bổ sung EtOAc (20mL) vào dầu này để tạo ra chất rắn và khuấy huyền phù này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Lọc huyền phù này và rửa bằng EtOAc (10mL) và ete (10mL) để tạo ra 3-(4-((4-((2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (43mg, hiệu suất 8,6%): HPLC: (C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 20/80 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%): RT= 3,18 phút (99,4%); nhiệt độ nóng chảy: 275-277°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,86 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,22 (s, 3H, CH_3), 2,33 - 2,49 (m, 1H, CHH),

2,52 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,79 - 3,03 (m, 1H, CHH), 4,16 - 4,30 (m, 1H, CHH), 4,33 - 4,46 (m, 1H, CHH), 5,10 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,15 (s, 2H, CH_2), 5,22 (s, 2H, CH_2), 6,76 (brs, 1H, Ar), 7,08 - 7,20 (m, 3H, Ar), 7,26 - 7,36 (m, 2H, Ar), 7,43 - 7,52 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 12,70, 22,31, 31,16, 45,04, 48,31, 51,53, 69,16, 114,93, 115,25, 120,23, 126,46, 127,04, 128,06, 129,78, 129,95, 133,28, 135,88, 137,34, 153,39, 167,97, 170,95, 172,81; LCMS: MH = 445; Phân tích Tính toán đối với $C_{25}H_{24}N_4O_4$ + 0,3 H_2O: C, 66,74; H, 5,51; N, 12,45; Phân tích được: C, 66,69; H, 5,24; N, 12,23.

5.46 3-{4-[4-(2,3-DIHYDRO-INDOL-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1 Điều chế metyl este của axit 4-[4-(4-bromometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric

Bổ sung 500mL CH_3CN vào RBF 1000mL được nạp metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (9,76g, 33,4mmol), 1,4-bis(bromometyl)benzen (26,4g, 100mmol) và kali cacbonat (4,61g, 33,4mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 50°C trong năm giờ và lọc, rửa bằng CH_3CN (20mL). Làm bay hơi dịch lọc để tạo ra chất rắn màu trắng, chất này được tinh chế bằng cột silicagel (MeOH/CH_2Cl_2) để tạo ra metyl este của axit 4-[4-(4-bromometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng (13,4g, hiệu suất 84%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,97 - 2,13 (m, 1H, CHH), 2,13 - 2,35 (m, 3H, CH_2,CHH), 3,50 (s, 3H, CH_2), 4,32 - 4,63 (m, 2H, CH_2), 4,65 - 4,84 (m, 3H, CH_2, NCH), 5,25 (s, 2H, CH_2), 7,19 (s, 1H, NHH), 7,23 - 7,36 (m, 2H, Ar), 7,38 - 7,52 (m, 5H, Ar), 7,58 (br. s., 1H, NHH).

Bước 2: Điều chế metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(2,3-dihydro-indol-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1, 3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric

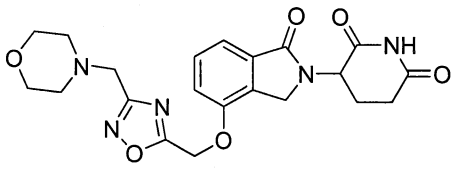
Bổ sung indolin (0,142mL, 1,262mmol) và DIPEA (0,220mL, 1,262mmol) vào dung dịch CH_3CN chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-

oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,5g, 1,052mmol). Khuấy hỗn hợp này qua đêm. Cô hỗn hợp này và chiết bằng nước (15mL) và EtOAc (20mL). Rửa lớp hữu cơ bằng $NaHCO_3$ (bão hòa 15mL), nước muối (15mL) và cô bằng máy cô quay chân không để tạo ra chất rắn metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(2,3-dihydro-indol-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1, 3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric (0,5g, 93%). Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 3: Điều chế 3-{4-[4-(1,3-Dihydro-isoindol-2-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro--isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion

Bổ sung KOtBu (0,131g, 1,168mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(indolin-1-ylmetyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,5g, 0,974mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút, bổ sung 2mL HCl 1N vào hỗn hợp này, sau đó bổ sung 10mL $NaHCO_3$ bão hòa và 25mL EtOAc. Hỗn hợp này được phân tách và rửa lớp hữu cơ bằng nước (10mL), nước muối (10mL) và cô. Chất rắn màu trắng thu được được tinh chế trên cột silicagel, rửa giải bằng DCM và MeOH để tạo ra 3-{4-[4-(1,3-Dihydro-isoindol-2-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro--isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (200mg, 43%). nhiệt độ nóng chảy: 173-175°C. LC-MS m/e=482. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient 5/95 đến 5/95 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O trong thời gian 5 phút và giữ ở 95/5 trong 5 phút: 7,58 phút (93%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,33 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,56 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,79 - 3,02 (m, 4H, CH_2, CHH), 3,13 - 3,30 (m, 2H, CH_2), 3,32 (s, 3H, CH_2), 4,10 - 4,59 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,99 - 5,18 (m, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 6,49 - 6,65 (m, 2H, Ar), 6,82 - 7,16 (m, 2H, Ar), 7,25 - 7,43 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,62 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,35, 27,92, 31,20, 45,09, 51,58, 52,15, 52,76, 69,39, 106,89, 114,98, 115,24, 117,20, 124,24, 127,04, 127,85, 128,07, 129,47, 129,81, 129,97, 133,31, 135,30, 138,16, 152,16, 153,48, 168,01, 170,96, 172,83. Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{29}N_3O_4$: : C%:72,33, H%:5,65, N%:,8,73. Phân tích được: C%:72,14, H%:5,51, N%:,8,47.

5.47 3-(4-((3-(MORPHOLINOMETYL)-1,2,4-OXADIAZOL-5-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Bổ sung natri borohydrua (179mg, 4,72mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(clometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxylat (900mg, 4,72mmol) trong etanol (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và sau đó dừng bằng HCl (1N, 5mL). Làm bay hơi dung môi phản ứng, phần cặn còn lại được phân chia giữa etyl axetat (30mL) và nước (10mL), rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi dung môi phản ứng để tạo ra 510mg (3-(clometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metanol, sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

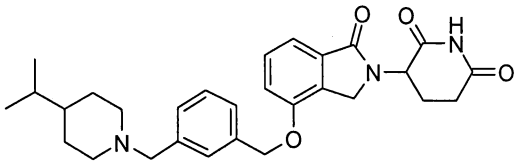
Bước 2: Bổ sung Triphenylphosphin liên kết polyme (1,6mmol/g, 3,16g, 5,05mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (984mg, 3,37mmol) trong THF (30mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (1,02g, 5,05mmol), sau khi khuấy trong 10 phút, bổ sung (3-(clometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metanol (500mg, 3,37mmol), khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và lọc. Rửa nhựa này bằng etyl axetat (10 x 20mL). Dịch lọc sau khi được gom lại được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng ISCO (cột 80g, MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 0% đến 5% trong 40 phút) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-((3-(clometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (480mg, hiệu suất 34%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,20 (d, J = 7,0 Hz, 2H, CH_2), 1,95 - 2,22 (m, 2H, CH_2), 3,50 (s, 3H, CH_3), 4,38 - 4,62 (m, 2H, CH_2), 4,73 (d, J = 5,7 Hz, 1H, CH), 4,94 (s, 2H, CH_2), 5,72 (s, 2H, CH_2), 7,21 (br. s., 1H, NHH), 7,32 - 7,41 (m, 2H, Ar), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,61 (br. s., 1H, NHH).

Bước 3: Bổ sung morpholin (0,114mL, 1,306mmol) và trietyl amin (0,182mL, 1,306mmol) vào dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-((3-(clometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (460mg, 1,088mmol) trong axetonitril (10mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi phản ứng đến khô, sản phẩm thô được được phân chia giữa etyl axetat (50mL) và nước (10mL) lớp hữu cơ được phân tách và rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie

sulfat. Làm bay hơi dung môi phản ứng để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-((3-(morpholinometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentano-ate (410mg, hiệu suất 80%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,18 (d, J = 5,3 Hz, 2H, CH_2), 1,96 - 2,23 (m, 2H, CH_2), 2,42 - 2,50 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,50 (s, 3H, CH_3), 3,53 - 3,62 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,68 (s, 2H, CH_2), 4,30 - 4,65 (m, 2H, CH_2), 4,67 - 4,83 (m, 1H, CH), 5,68 (s, 2H, CH_2), 7,21 (br. s., 1H, NHH), 7,28 - 7,42 (m, 2H, Ar), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,61 (br. s., 1H, NHH).

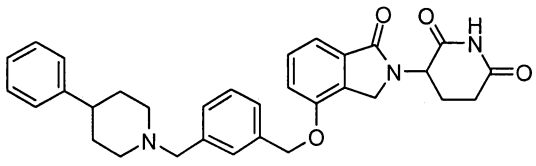
Bước 4: Bổ sung kali tert-butoxit (83mg, 0,739mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-((3-(morpholinometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (350mg, 0,739mmol) trong THF. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, bổ sung thêm kali tert-butoxit (20mg, 0,27mmol), khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng thêm 1 giờ nữa. Dừng phản ứng bằng axit axetic (1mL), làm bay hơi dung môi phản ứng đến khô, phần cặn còn lại được phân chia giữa etyl axetat (50mL) và natri bicacbonat bão hòa (10mL). Lớp hữu cơ được phân tách và rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, làm bay hơi dung môi phản ứng trong chân không, sản phẩm thô được tinh chế bằng ISCO (cột 40g, MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 0% đến 5% trong 40 phút) để tạo ra 3-(4-((3-(morpholinometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (230mg, hiệu suất 70%). nhiệt độ nóng chảy: 150-152°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,31 - 2,44 (m, 1H, CHH), 2,44 - 2,49 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2,53 (br. s., 1H, CHH), 2,79 - 3,05 (m, 1H, CHH), 3,48 - 3,63 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,69 (s, 2H, CH_2), 4,21 - 4,52 (m, 2H, CH_2), 5,12 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CH), 5,69 (s, 2H, CH_2), 7,38 (dd, J = 7,6, 11,0 Hz, 2H, Ar), 7,47 - 7,66 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,28, 31,18, 45,00, 51,62, 51,93, 52,58, 61,11, 65,95, 115,25, 116,41, 129,90, 130,00, 133,58, 152,43, 166,98, 167,69, 170,92, 172,81, 174,88; HPLC: Nước Xterra C-18, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 20/80 CH_3CN/0,1% $HCOONH_4$ t_R = 4,65 (100%); Phân tích Tính toán đối với $C_{21}H_{23}N_5O_6$ C, 57,14; H, 5,26; N, 15,86; Phân tích được: C, 56,99; H, 4,95; N, 15,90.

5.48 3-{4-[3-(4-ISOPROPYL-PIPERIDIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 4-isopropylpiperidin (0,160g, 1,261mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,321mL, 1,940mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch CH_3CN (15mL) chứa 3-(4-(3-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,43g, 0,970mmol). Khuấy hỗn hợp đục này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm bay hơi huyền phù màu trắng trong chân không để loại bỏ CH_3CN. Khuấy chất rắn màu trắng thu được trong nước (50mL) và chiết bằng metylen clorua (3 x 80mL). Các pha metylen clorua sau khi được kết hợp lại được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa (2 x 50mL), làm khô bằng natri sulfat và cô để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt (72mg, hiệu suất 50%); nhiệt độ nóng chảy: 153-155°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,74 phút (96,3%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 6H, $_2CH_3$), 0,89 - 1,02 (m, 1H, CH), 1,14 (qd, J = 3,9, 12,2 Hz, 2H, CH_2), 1,37 (dq, J = 6,6, 13,2 Hz, 1H, CH), 1,55 (dd, J = 1,4, 10,9 Hz, 2H, CH_2), 1,75 - 1,91 (m, 2H, CH_2), 1,92 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,80 (d, J = 11,5 Hz, 2H, CH_2), 2,84 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,43 (s, 2H, CH_2), 4,20 - 4,47 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,25 (s, 2H, CH_2), 7,20 - 7,28 (m, 1H, Ar), 7,28 - 7,41 (m, 5H, Ar), 7,43 - 7,53 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH),1^3C NMR (DMSO-d_6) δ 19,68, 22,39, 28,89, 31,21, 31,95, 41,85, 45,09, 51,59, 53,62, 62,25, 69,63, 115,17, 115,26, 126,13, 127,87, 128,29, 129,78, 129,95, 133,31, 136,44, 139,01, 153,46, 167,99, 170,95, 172,80. LC/MS $(M+1)^+$ = 490; Tính toán theo phân tích đối với $C_{29}H_{35}N_3O_4$ +0,2 H2O: C, 70,62; H, 7,23; N, 8,52; Phân tích được: C, 70,41; H, 7,26; N, 8,44.

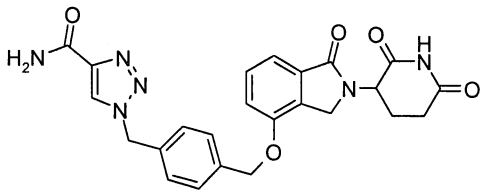
5.49 3-{1-OXO-4-[3-(4-PHENYL-PIPERIDIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 4-phenylpiperidin (0,209g, 1,296mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,330mL, 1,994mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch CH_3CN (15mL) chứa

3-(4-(3-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,442g, 0,997mmol). Khuấy hỗn hợp đục này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi phản ứng trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt, khuấy hợp chất này trong nước (50mL) và chiết bằng metylen clorua (3 x 50mL). Các pha metylen clorua sau khi được kết hợp được rửa lại bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô bằng natri sulfat và làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt (~0,5g), khuấy chất rắn này trong axetonitril (10mL) ở nhiệt độ 50°C trong khay dầu trong 10 phút sau đó lọc và làm khô trong lò sấy chân không để tạo ra 3-{1-Oxo-4-[3-(4-phenyl-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,36g, hiệu suất 69%); nhiệt độ nóng chảy: 226-228°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,79 phút, 96,0%. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,53 - 1,79 (m, 4H, 2CH_2), 1,89 - 2,11 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,33 - 2,47 (m, 2H, CHH, CHH), 2,53 - 2,62 (m, 1H, CHH), 2,80 - 2,99 (m, 3H, CH_2, CHH), 3,51 (s, 2H, CH_2), 4,21 - 4,49 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,27 (s, 2H, CH_2), 7,12 - 7,53 (m, 12H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,20, 33,05, 41,81, 45,13, 51,59, 53,57, 62,23, 69,63, 115,19, 115,26, 125,94, 126,24, 126,67, 128,04, 128,29, 128,45, 129,78, 129,97, 133,32, 136,49, 138,82, 146,21, 153,46, 167,99, 170,95, 172,80. LC/MS $(M+1)^+$ = 524; Tính toán theo phân tích đối với $C_{32}H_{33}N_3O_4$ +0,3 H2O: C, 72,65; H, 6,40; N, 7,94. Phân tích được: C, 72,48; H, 6,33; N, 7,78.

5.50 AMIT CỦA AXIT 1-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-YL)-1-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-ISOINDOL-4-YL OXYMETYL]-BENZYL}-1H-[1,2,3]TRIAZOL-4-CARBOXYLIC



Bước 1: Metyl este của axit 4-[4-(4-Azidometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric

Bổ sung metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,5g, 3,16mmol) vào hỗn hợp natri azit (0,226g, 3,47mmol) trong Etanol

(40mL) ở nhiệt độ trong phòng được. Gia nhiệt huyền phù thu được đến nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ trước khi trước khi làm lạnh và bổ sung nước (50mL) và EtOAc (200mL). Chiết hỗn hợp này và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (50mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không để tạo ra metyl este của axit 4-[4-(4-Azidometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric dưới dạng chất rắn dính, màu vàng (1,5g, hiệu suất thô109%)). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; LCMS MH = 439.

Bước 2: Amit của axit propynoic

Bổ sung etyl propiolat (2g, 20,39mmol) vào dung dịch nước amoniac được khuấy (5,99g, 102mmol) ở nhiệt độ -78°C bằng cách nhỏ giọt trong 7 phút. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không cao để tạo ra amit của axit propynoic dưới dạng dầu màu vàng (1,41g, hiệu suất thô 100%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4,07 (s, 1H, CH), 7,62 (br. s., 1H, NHH), 8,07 (br. s., 1H, NHH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 75,37, 78,51, 153,23.

Bước 3: Metyl este của axit 4-Carbamoyl-4-{4-[4-(4-carbamoyl-[1,2,3]triazol-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric

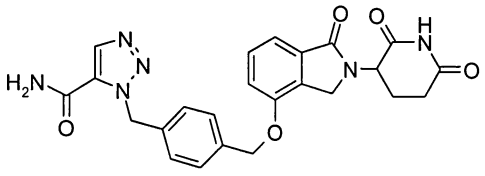
Bổ sung metyl 5-amino-4-(4-(4-(azidometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (300mg, 0,69mmol) và propiolamit (81mg, 1,17mmol) trong Etanol (2mL) vào lọ phản ứng dùng trong lò vi sóng. Gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng trong 15 phút ở nhiệt độ 150°C. Cô hỗn hợp phản ứng này và khuấy trong EtOAc (20mL). Lọc hỗn hợp này để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(4-carbamoyl-[1,2,3]triazol-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric dưới dạng chất rắn (255mg, hiệu suất thô 73%); LCMS MH = 507.

Bước 4: Amit của axit 1-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl oxymetyl]-benzyl}-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxylic

Bổ sung kali tert-butoxit (55,4mg, 0,49mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((4-carbamoyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (250mg, 0,49mmol) trong tetrahydrofuran (15mL) ở nhiệt độ trong phòng được. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2

giờ và giữ trong tủ lạnh qua đêm. Bổ sung kali tert-butoxit (110mg, 1,0mmol) làm hai phần vào hỗn hợp phản ứng này và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi pha loãng dung dịch này bằng EtOAc (30mL). Bổ sung HCl (dung dịch nước, 1N, 4mL) và lọc huyền phù này. Chiết dịch lọc và làm khô lớp hữu cơ này bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký ISCO và khuấy sản phẩm trong CH_3CN (5mL). Lọc hỗn hợp này để tạo ra amit của axit 1-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (21mg, hiệu suất 9%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 30/70, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 3,5 phút (97,4%); nhiệt độ nóng chảy: N/A; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 – 2,03 (m, 1H, CHH), 2,44 (dd, J = 4,3, 13,2 Hz, 1H, CHH), 2,54 – 2,63 (m, 1H, CHH), 2,82 – 2,98 (m, 1H, CHH), 4,24 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,40 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,10 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CHH), 5,24 (s, 2H, CH_2), 5,66 (s, 2H, CH_2), 7,25 – 7,41 (m, 4H, Ar), 7,42 – 7,57 (m, 4H, NHH, Ar), 7,85 (s, 1H, NHH), 8,61 (s, 1H, triazol), 10,96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,32, 31,19, 45,07, 51,57, 52,75, 69,12, 114,94, 115,29, 126,66, 128,15, 129,82, 129,97, 133,32, 135,45, 136,73, 143,12, 153,38, 161,39, 167,99, 170,97, 172,83; LCMS MH = 475; Phân tích Tính toán đối với $C_{24}H_{22}N_6O_5$: C, 60,75; H, 4,67; N, 17,71; Phân tích được: N/A.

5.51 AMIT CỦA AXIT 3-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-YL)-1-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-ISOINDOL-4-YL OXYMETYL]-BENZYL}-3H-[1,2,3]TRIAZOL-4-CARBOXYLIC



Bước 1: Metyl este của axit 4-[4-(4-Azidometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric

Bổ sung metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,5g, 3,16mmol) vào hỗn hợp natri azit (0,226g, 3,47mmol) trong etanol (40mL) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt huyền phù thu đến nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ trước khi làm lạnh và bổ sung nước (50mL) và EtOAc (200mL). Chiết hỗn hợp này và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (50mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô trong

chân không để tạo ra metyl este của axit 4-[4-(4-Azidometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric dưới dạng chất rắn dính, màu vàng (1,5g, hiệu suất thô 109%)). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; LCMS MH = 439.

Bước 2: Amit của axit propynoic

Bổ sung etyl propiolat (2g, 20,39mmol) vào dung dịch nước amoniac được khuấy (5,99g, 102mmol) ở nhiệt độ -78°C bằng cách nhỏ giọt trong 7 phút. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không cao để tạo ra amit của axit propynoic dưới dạng dầu màu vàng (1,41g, hiệu suất thô 100%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4,07 (s, 1H, CH), 7,62 (br. s., 1H, NHH), 8,07 (br. s., 1H, NHH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 75,37, 78,51, 153,23.

Bước 3: Metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(5-carbamoyl-[1,2,3]triazol-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric

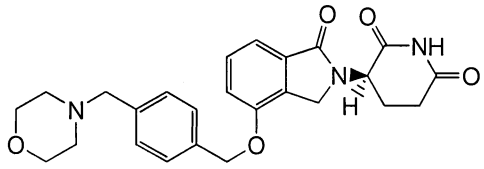
Bổ sung metyl 5-amino-4-(4-(4-(azidometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (300mg, 0,686mmol) và propiolamit (81mg, 1,166mmol) trong Etanol (2mL) vào lọ phản ứng dùng trong lò vi sóng. Gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng trong 15 phút ở nhiệt độ 150°C. Cô hỗn hợp phản ứng này và khuấy trong EtOAc (20mL). Lọc hỗn hợp này và cô dịch lọc trong chân không và tinh chế phần cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký ISCO để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(5-carbamoyl-[1,2,3]triazol-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric dưới dạng chất rắn (50mg, hiệu suất 14%); LCMS MH = 507.

Bước 4: Amit của axit 3-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl oxymetyl]-benzyl}-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxylic

Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (41,00mg, 0,37mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((5-carbamoyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (50,0mg, 0,099mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi bổ sung EtOAc (15mL) vào hỗn hợp này, sau đó bổ sung HCl (1N, dung dịch nước, 2mL). Chiết hỗn hợp này và rửa lớp hữu cơ bằng

$NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 5mL) và nước muối (5mL). Làm khô lớp hữu cơ này bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng. Khuấy chất rắn màu trắng này trong CH_3CN (4mL) và ete (15mL). Lọc hỗn hợp này để tạo ra amit của axit 3-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl oxymetyl]-benzyl}-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (40mg, hiệu suất 85%) ; HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 30/70, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 3,88min (95,7%); nhiệt độ nóng chảy: 280-282°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,89 - 2,03 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,59 (br. s., 1H, CHH), 2,81 - 2,99 (m, 1H, CHH), 4,23 (d, J = 17,6 Hz, 1H, NHH), 4,40 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,10 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CHH), 5,21 (s, 2H, CH_2), 5,94 (s, 2H, CH_2), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 2H, M_{01}), 7,31 (dd, J = 4,2, 7,6 Hz, 2H, Ar), 7,41 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,81 (s, 1H, NHH), 8,23 (s, 1H, NHH), 8,26 (s, 1H, triazol), 10,96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,30, 31,16, 45,04, 51,53, 51,65, 69,14, 114,85, 115,25, 127,69, 127,98, 129,78, 129,93, 130,34, 133,28, 134,67, 136,10, 136,27, 153,39, 158,90, 167,97, 170,93, 172,81; LCMS MH = 475; Phân tích Tính toán đối với $C_{24}H_{22}N_6O_5$+0,5H_2O: C, 59,62; H, 4,80; N, 17,38; Phân tích được: C, 59,82; H, 4,65; N, 17,09.

5.52 (R)-3-[4-(4-MORPHOLIN-4-YLMETYL-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Metyl este của axit 3-Hydroxy-2-metyl-benzoic

Bổ sung axit 3-Hydroxy-2-metylbenzoic (105g, 690mmol) vào MeOH (800mL) trong bình RB ba cổ dung tích 2L được trang bị bộ ngưng tụ, nhiệt kế và thanh khuấy, sau đó bổ sung MeOH(250mL). Bổ sung H_2SO_4 (10mL, 180mmol) vào dung dịch trên. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 62°C trong 17 giờ trước khi cô hỗn hợp. Bổ sung từ từ phần cặn còn lại (200mL) vào nước (600mL) ở nhiệt độ trong phòng và chất rắn màu trắng tạo thành. Khuấy huyền phù này trong khay nước đá trong 30 phút và lọc. Rửa chất rắn này bằng nước (5 x 250mL) và làm khô để tạo ra metyl este của axit 3-Hydroxy-2-metyl-benzoic dưới dạng chất rắn màu trắng (100g, hiệu suất 87%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm: LCMS MH = 167; ^{1}H NMR

(DMSO-d_6) δ 2,28 (s, 3H, CH_3), 3,80 (s, 3H, CH_3), 6,96 - 7,03 (m, 1H, Ar), 7,09 (t, J = 7,8 Hz, 1H, Ar), 7,14 - 7,24 (m, 1H, Ar), 9,71 (s, 1H, OH).

Bước 2: Metyl este của axit 3-(tert-Butyl-dimetyl-silanyloxy)-2-metyl-benzoic

Bổ sung DMF (300mL), metyl 3-hydroxy-2-metylbenzoat (90g, 542mmol) và imidazol (92g, 1354mmol) vào bình RB ba cổ dung tích 1L được trang bị thanh khuấy và nhiệt kế. Bổ sung TBDMS-Cl (90g, 596mmol) vào dung dịch trên thành từng phần để kiểm soát nhiệt độ bên trong nằm trong khoảng 15-19°C trong thời gian 20phút và sau khi bổ sung xong nhiệt độ bên trong giảm xuống dưới 10°C. Bỏ bình nước đá và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung vào nước đá (500mL) và chia dung dịch thu được thành hai phần (700mlx2). Mỗi phần được chiết bằng EtOAc (700mL). Rửa mỗi lớp hữu cơ bằng nước lạnh (350mL) và nước muối (350mL). Gom các lớp hữu cơ và làm khô bằng $MgSO_4$. Cô lớp hữu cơ để tạo ra metyl este của axit 3-(tert -Butyl-dimetyl-silanyloxy)-2-metyl-benzoic dưới dạng dầu màu nâu sáng (160g, hiệu suất thô 100%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm: LCMS MH = 281; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ -0,21 (s, 6H, CH_3, CH_3), 0,73 - 0,84 (m, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 2,10 (s, 3H, CH_3), 3,60 (s, 3H, CH_3), 6,82 (dd, 1H, Ar), 6,97 (t, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,13 (dd, J = 1,1, 7,7 Hz, 1H, Ar)

Bước 3: Metyl este của axit 2-bromometyl-3-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-benzoic

Bổ sung NBS (49,8g, 280mmol) vào metyl 3-(tert-butyl dimetylsilyloxy)-2-metylbenzoat (78,4g, 280mmol) trong metyl axetat (500mL) ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra huyền phù có mầu cam. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng thu được trong khay dầu đến 40°C và chiếu sáng bằng bóng đèn 300wt ở nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và rửa bằng dung dịch Na_2SO_3 2 x (600mL, nồng độ bão hòa 50%), nước (500mL) và nước muối (600mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và loại màu bằng than củi. Cô lớp hữu cơ để tạo ra metyl este của axit 2-bromometyl-3-(tert -butyl-dimetyl-silanyloxy)-benzoic dưới dạng dầu màu nâu sáng (96g, hiệu suất thô 91%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm: LCMS M-Br = 279; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,05 - 0,11 (m, 6H, CH_3, CH_3), 0,82 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 3,65 (s, 3H, CH_3), 4,74 (s, 2H, CH_2), 6,94 (dd, J = 1,3, 8,1 Hz, 1H, Ar), 7,10 - 7,20 (m, 1H, Ar), 7,21 - 7,29 (m, 1H, Ar); LCMS

Bước 4: benzyl este của axit (R) 4-[4-(tert-Butyl-dimetyl-silanyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric

Bổ sung (R)-benzyl 4,5-diamino-5-oxopentanoat hydroclorua (10g, 36,7mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa metyl 2-(bromometyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)benzoat (15,32g, 36,7mmol) trong axetonitril (130mL). Bổ sung DIPEA (13,45mL, 77mmol) thông qua phễu bổ sung vào huyền phù thu được trong 5 phút và huyền phù này trở thành dung dịch trong suốt. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 40°C trong 31 giờ và nhiệt độ trong phòng 18 giờ trước khi cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không. Phần cặn còn lại được khuấy trong dietyl ete (120mL) và chất rắn màu trắng được tạo thành. Lọc hỗn hợp này và rửa chất rắn bằng dietyl ete (80mLx4). Rửa dịch lọc liên tục bằng HCl (dung dịch nước 1N, 80mL) và $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 80mL) trước khi cô trong chân không. Tinh chế phần cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký ISCO để tạo ra benzyl este của axit (R) 4-[4-(tert-Butyl-dimetyl-silanyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl] -4-carbamoyl-butyric dưới dạng dầu dính, màu vàng nhạt (15,0g, hiệu suất thô 101%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,00 (s, 3H, CH_3), 0,01 (s, 3H, CH_3), 0,75 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 1,73 - 2,16 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,03 - 4,35 (m, 2H, CHH, CHH), 4,53 (dd, J = 5,1, 10,4 Hz, 1H, CHH), 4,64 - 4,82 (m, 2H, CH_2), 6,77 - 6,89 (m, 1H, Ar), 6,97 (s, 1H, NHH), 7,01 - 7,23 (m, 7H, Ar), 7,37 (s, 1H, NHH); LCMS MH = 483.

Bước 5: Benzyl este của axit (R) 4-Carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric

Bổ sung kali cacbonat (1,20g, 8,7mmol) một phần vào dung dịch được khuấy chứa (R)-benzyl 5-amino-4-(4-(tert-butyldimetylsilyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (8,37g, 17,3mmol) trong DMF (40mL) và nước (4,4mL) ở nhiệt độ ~15°C. Khuấy huyền phù màu vàng nhạt thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1giờ trước khi bổ sung axetonitril (50mL), sau đó bổ sung hydro clorua (dung dịch nước, 12N, 1,7mL, 20,8mmol) và chất rắn màu trắng được tạo thành. Lọc hỗn hợp này và cô dịch lọc trong chân không. Tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO để tạo ra benzyl este của axit (R) 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric dưới dạng chất rắn dính trong như thủy tinh (5,75g, hiệu suất 90%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,01 - 2,39 (m,

4H, CH_2, CH_2), 4,34 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,49 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,75 (dd, J = 5,0, 10,3 Hz, 1H, CHH), 4,96 (d, J = 12,5 Hz, 1H, CHH), 5,03 (d, J = 12,5 Hz, 1H, CHH), 6,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,10 - 7,24 (m, 2H, NHH, Ar), 7,25 - 7,41 (m, 6H, Ar), 7,58 (s, 1H, NHH), 10,03 (s, 1H, OH); LCMS: MH = 369.

Bước 6: Benzyl este của axit (R) 4-[4-(4-Bromometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric

Bổ sung 1,4-bis(bromometyl)benzen (2,15g, 8,1mmol) và kali cacbonat (0,375g, 2,7mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (R)-benzyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1g, 2,71mmol) trong axetonitril (35mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ và nhiệt độ trong phòng qua đêm trước khi lọc huyền phù này. Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO để tạo ra benzyl este của axit (R) 4-[4-(4-Bromometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric dưới dạng chất rắn dính, trong (1,18g, hiệu suất 78%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,04 - 2,42 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,44 (d, J = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,55 (d, J = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,68 - 4,80 (m, 3H, CHH, CH_2), 4,96 (d, J = 12,5 Hz, 1H, CHH), 5,03 (d, J = 12,5 Hz, 1H, CHH), 5,25 (s, 2H, CH_2), 7,20 (s, 1H, NHH), 7,24 - 7,38 (m, 7H, Ar), 7,40 - 7,52 (m, 5H, Ar), 7,58 (s, 1H, NHH); LCMS MH = 551, 553

Bước 7: Benzyl este của axit (R) 4-carbamoyl-4-[4-(4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric

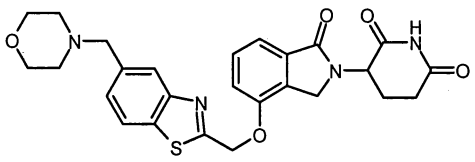
Bổ sung morpholin (0,187mL, 2,1mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa (R)-benzyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (395mg, 0,716mmol) trong axetonitril (10mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ và phản ứng này được hoàn thành. Bổ sung EtOAc (50mL) và $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa, 15mL) vào hỗn hợp phản ứng này. Chiết hỗn hợp này và làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô đặc để tạo ra benzyl este của axit (R) 4-carbamoyl-4-[4-(4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng chất rắn dính (350mg, hiệu suất thô 88%). Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,01 - 2,40 (m, 8H, CH_2, CH_2, CH_2, CH_2), 3,46 (s, 2H, CH_2), 3,56 (t, J = 4,5 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 4,42 (d, J = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,54 (d, J = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,75 (dd, J = 5,0, 10,5

Hz, 1H, CHH), 4,95 (d, J = 12,5 Hz, 1H, CHH), 5,02 (d, J = 12,5 Hz, 1H, CHH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,19 (s, 1H, NHH), 7,26 - 7,38 (m, 9H, Ar), 7,41 - 7,50 (m, 3H, Ar), 7,59 (s, 1H, NHH); LCMS MH = 558.

Bước 8: (R)-3-[4-(4-Morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion

Bổ sung KALI TERT-BUTOXIT (70,4mg, 0,6mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (R)-benzyl 5-amino-4-(4-(4-(morpholinometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (350mg, 0,6mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và bổ sung KOtBu (10mg). Phản ứng này được hoàn thành trong thời gian hơn 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc (40mL) và axit hóa bằng HCl (2mL, 1N) và trung hòa bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 5mL. Bổ sung nước muối (10mL) vào hỗn hợp này và chiết. Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Chất rắn dính, màu trắng được khuấy trong ete (40mL) để tạo ra (R) 3-[4-(4-morpholin -4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (252mg, hiệu suất 89%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 15/85, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 5,41min (99,7%); nhiệt độ nóng chảy: 141-143°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,89 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,25 - 2,47 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,46 (s, 2H, CH_2), 3,50 - 3,62 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,25 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,41 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 4H, Ar), 7,39 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,16, 45,06, 51,55, 53,11, 62,07, 66,14, 69,38, 114,94, 115,20, 127,61, 128,97, 129,78, 129,93, 133,28, 135,27, 137,66, 153,48, 167,99, 170,96, 172,81; LCMS MH = 450; Phân tích Tính toán đối với $C_{25}H_{27}N_3O_5$+0,3H_2O: C, 66,01; H, 6,12; N, 9,24; Phân tích được: C, 66,00; H, 6,03; N, 9,12;HPLC không đối xứng Chiral AGP, 4 X 150mm, 5µm, 0,8mL, 240nm, 5/95 iPOH/10mM NH4OAc; đồng phân R = 92% ee.

5.53 3-(4-((5-MORPHOLINOMETYL)BENZO[D]THIAZOL-2-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Bổ sung 2,3-diclo-5H-1,2,3dithiazolium clorua (6,7g, 32,2mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2-bromo-5-metylanilin (6,0g, 32,2mmol) trong CH_2Cl_2 (130mL) và khuấy trong 2 giờ. Bổ sung pyridin (5,1g, 64,5mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước (2X40mL), nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và khuấy phần cặn còn lại với ete (20mL) và hexan (20mL) để tạo ra (Z)-2-bromo-N-(4-clo-5H-1,2,3-dithiazol-5-yliden)-5-metylanilin (7,9g, 76%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,33 (s, 3H), 6,90=6,92 (m, 2H), 7,53-7,56 (d, J=9Hz, 1H).

Bước 2: Hỗn hợp chứa (Z)-2-bromo-N-(4-clo-5H-1,2,3-dithiazol-5-yliden)-5-metylanilin (7,9g, 24,6mmol) và đồng (I) iodua (5,2g, 27,1mmol) trong pyridin (100mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và cô. Hòa tan phần cặn còn lại trong EtOAc (150mL) và nước (100mL). Rửa lớp EtOAc bằng nước (3X50mL), nước muối (50mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (SiO_2, 4/6 hexan/CH_2Cl_2 trong 20 phút sau đó đến 2/8 trong 15 phút) để tạo ra 5-metylbenzo[d]thiazol-2-cacbonitril (3,1g, 71%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,56 (s, 3H), 7,44-7,48 (dd, J=3 và 9Hz, 1H), 7,84-7,87 (d, J=9Hz, 1H), 8,01 (s, 1H).

Bước 3: Hỗn hợp chứa 5-metylbenzo[d]thiazol-2-cacbonitril (3,0g, 17,2mmol) trong metanol (100mL) được làm lạnh trong khay nước đá. Bổ sung từ từ dung dịch chứa natri metoxit/metanol (25% wt, 13mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong khay nước đá và dừng bằng HCl 6N (15mL). Cô hỗn hợp này và hòa tan phần cặn còn lại trong CH_2Cl_2 (100mL) và rửa bằng nước (2X35mL), nước muối (35mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (SiO_2, 2/8 hexan/CH_2Cl_2 trong 15 phút sau đó đến CH_2Cl_2 trong 10 phút và giữ trong 10 phút) để tạo ra metyl 5-metylbenzo[d]thiazol-2-carboxylat (3,2g, 88%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,54 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 7,36-7,39 (dd, J=3 và 9Hz, 1H), 7,83-7,86 (d, J=9Hz, 1H), 8,02 (s, 1H).

Bước 4: Hỗn hợp chứa metyl 5-metylbenzo[d]thiazol-2-carboxylat (3,1g, 15,1mmol) và N-bromosuxinimit (3,0g, 16,6mmol) trong metyl axetat (50mL) được gia

nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong khay dầu có chiếu sáng bằng bóng đèn 300W trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc (50mL). Rửa hỗn hợp này bằng nước (2X40mL), nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (SiO_2, 2/8 CH_2Cl_2/hexan trong 15 phút sau đó đến CH_2Cl_2 trong 15 phút) để tạo ra metyl5-(bromometyl)benzo[d]thiazol-2-carboxylat (2,8g, 65%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4,09 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 7,59-7,62 (dd, J=3 và 9Hz, 1H), 7,95-7,98 (d, J=9 Hz, 1H), 8,22-8,23 (d, J=3 Hz, 1H).

Bước 5: Bổ sung từ từ dung dịch chứa metyl 5-(bromometyl)benzo[d]thiazol-2-carboxylat (2,8g, 9,8mmol) trong axeton (30mL) vào huyền phù được khuấy chứa morpholin (1,3g, 14,7mmol) và kali cacbonat (4,7g, 34,2mmol) và lượng chất xúc tác 18-crown-6 trong axeton (20mL) ở nhiệt độ 60°C trong khay dầu. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 60°C trong khay dầu trong 3 giờ sau đó làm lạnh và lọc. Cô dịch lọc và hòa tan phần cặn còn lại trong EtOAc (100mL) và rửa bằng nước (2X40mL), nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_2Cl_2 trong 10 phút sau đó đến 3% CH_3OH/CH_2Cl_2 trong thời gian 5 phút và giữ trong 15 phút sau đó đến 5% trong 5 phút và giữ trong 20 phút) để tạo ra metyl 5-(morpholinometyl)benzo[d]thiazol-2-carboxylat (2,3g, 80%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,47-2,50 (m, 4H), 3,67-3,73 (m, 6H), 4,09 (s, 3H), 7,57-7,60 (dd, J=3 và 9Hz, 1H), 7,91-7,94 (d, J=9 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H).

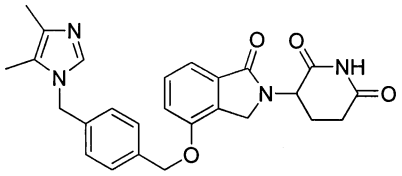
Bước 6: Bổ sung từ từ dung dịch chứa metyl 5-(morpholinometyl)benzo[d]thiazol-2-carboxylat (2,2g, 2,5mmol) trong THF (50mL) vào dung dịch được khuấy chứa $LiAlH(t\text{-}BuO)_3$/THF (1M, 15,3mL, 15,3mmol) trong THF (20mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và dừng cẩn thận bằng nước (20mL). Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (150mL) và nước (35mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (40mL), nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_2Cl_2 trong 10 phút sau đó đến 3%CH_3OH/CH_2Cl_2 trong thời gian 5 phút và giữ trong 15 phút sau đó đến 5% trong 5 phút và giữ trong 20 phút) để tạo ra (5-(morpholinometyl)benzo[d]thiazol-2-yl)metanol (1,8g, 90%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,46-2,49 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,71-3,73 (m, 4H), 3,94 (b, 1H), 5,04 (s, 2H), 7,37-7,41 (dd, J=3 và 9 Hz, 1H), 7,81-7,83 (d, J=9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 53,56, 62,56, 63,16, 66,98, 121,55, 123,14, 126,38, 133,51, 136,31, 153,13, 173,12.

Bước7: Huyền phù hỗn hợp chứa triphenylphosphin liên kết polyme (4,1g, 4,9mmol) trong THF (40mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 3°C. Bổ sung từ từ diisopropyl azodicarboxylat (0,9g, 4,6mmol) ở nhiệt độ 3-5°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 3°C trong 10 phút, bổ sung từ từ dung dịch chứa metyl5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,0g, 3,4mmol) và (5-(morpholinometyl)benzo[d]thiazol-2-yl)metanol (1,1g, 4,1mmol) trong THF (60mL) ở nhiệt độ 3-8°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 3°C trong 10 phút sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và cô dịch lọc. Hòa tan phần cặn còn lại trong CH_2Cl_2 (80mL) và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (30mL), nước (30mL), nước muối (30mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_2Cl_2 trong 10 phút sau đó đến 3% CH_3OH/CH_2Cl_2 trong 5 phút và giữ trong 15 phút sau đó đến 5% trong 5 phút và giữ trong 20 phút) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-((5-(morpholinometyl)benzo[d]thiazol-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,95g, 52%); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2,23 (m, 1H), 2,35-2,50 (m, 7H), 3,64-3,74 (m, 6H), 4,46-4,52 (d, J=18Hz, 1H), 4,57-4,63 (d, J=18Hz, 1H), 4,92-4,95 (, 1H), 5,30 (s, 3H), 5,58 (s, 2H), 5,65 (b, 1H0, 6,53 (b, 1H), 7,11-7,14 (d, J=9Hz, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,81-7,87 (m, 2H), 7,99 (s, 1H).

Bước 8: Bổ sung từ từ kali tert-butoxit/THF (1M, 1,7mL, 1,7mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-((5-(morpholinometyl)benzo[d]thiazol-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,9g, 1,7mmol) trong THF (25mL) ở nhiệt độ 5°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 5°C trong 1 giờ sau đó dừng bằng NH_4Cl bão hòa (5mL). Pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 (50mL) và nước (15mL). Chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (30mL) và dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và phần cặn được kết tinh lại từ axeton để tạo ra 3-(4-((5-(morpholinometyl)benzo[d]thiazol-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,4g, 55%): nhiệt độ nóng chảy 228-230°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2,00-2,04 (m, 1H), 2,37-2,63 (m, 6H), 2,88-2,94 (m, 1H), 3,56-3,62 (m, 6H), 4,32-4,38 (d, J=18Hz, 1H), 4,47-4,53 (d, J=18Hz, 1H), 5,11-5,17 (dd, J=3 và 12 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 7,38-7,52 (m, 4H), 7,94 (s, 1H), 8,04-8,07 (d, J=9 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,18, 45,00, 51,63, 53,08, 62,00, 66,17, 67,41, 115,29, 116,12, 122,00, 122,74, 126,50, 129,96, 132,95, 133,52, 136,61, 152,60, 152,68,

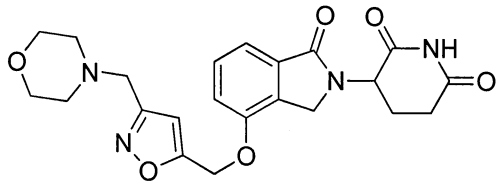
167,80, 168,03, 170,96, 172,83; Tính toán đối với $C_{26}H_{26}N_4O_5S+0,35H_2O$: C, 60,89; H, 5,25; N, 10,92; S, 6,25. Phân tích được: C, 60,59; H, 5,11; N, 10,85; S, 6,30.

5.54 3-(4-((4-((4,5-DIMETYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)METYL)BENZYL)OXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung N,N-diisopropyletyl amin (0,16mL, 0,90mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,40g, 0,90mmol) và 4,5-dimetyl-1H-imidazol (0,24g, 2,49mmol) trong axetonitril (10mL). Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Bổ sung vào huyền phù này 0,2 M Phosphat Buffer pH 7,4 (50mL) để tạo ra huyền phù. Bổ sung vào huyền phù này EtOAc (30mL) và khuấy huyền phù này trong 10 phút. Loại một phần dung môi phản ứng để tạo ra huyền phù. Lọc huyền phù này và rửa bằng nước để tạo ra chất rắn. Chất rắn này được tinh chế bằng HPLC điều chế (Xbridge C_{18}, 10µm, 50 x 250mm, 143mL/phút, 240nm, 2/98/2 phút, gradient đến 98/2 CH_3CN axit formic 0,1%/H2O axit formic 0,1% trong 13 phút) để tạo ra dầu. Bổ sung ete (10mL) và EtOAc (10mL) vào dầu này được để tạo ra huyền phù. Lọc huyền phù này và rửa bằng ete (10mL) để tạo ra 3-(4-((4-((4,5-dimetyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (110mg, hiệu suất 27%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 5./95 gradient đến 95/5 trong 5 phút CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 4,91 (97,5%); nhiệt độ nóng chảy: 180-182°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,87 - 2,09 (m, 7H, CHH, CH_3, CH_3), 2,31 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,02 (m, 1H, CHH), 4,14 - 4,30 (m, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,40 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,01 - 5,17 (m, 3H, CH_2, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,25 - 7,38 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 3H, Ar), 7,56 (s, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 8,05, 12,67, 22,31, 31,16, 45,03, 47,19, 51,53, 69,17, 114,93, 115,25, 121,69, 126,87, 128,04, 129,78, 129,95, 132,92, 133,28, 135,54, 135,79, 137,53, 153,39, 167,97, 170,95, 172,81; LCMS MH = 459; Phân tích Tính toán đối với $C_{26}H_{26}N_4O_4$ + 0,5 H_2O: C, 66,80; H, 5,82; N, 11,98; Phân tích được: C, 66,81; H, 5,66; N, 11,91.

5.55 3-(4-((3-(MORPHOLINOMETYL)ISOXAZOL-5-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: (3-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)metyl)isoxazol-5-yl)metanol

Làm lạnh dung dịch chứa etyl 3-((tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)metyl)isoxazol-5-carboxylat (3,7g, 14,49mmol) trong THF (100mL) đến nhiệt độ 0°C và sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch DIBALH 1M trong toluen (43,5mL) trong thời gian 30 phút và sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được dừng bằng dung dịch nước kali tartrat 1M (100mL) và sau đó chiết bằng EtOAc (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ sau khi được gom lại được rửa bằng nước (150mL) và nước muối (150mL), làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi, tạo ra 2,5g sản phẩm dưới dạng dầu màu cam, với hiệu suất 81%; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,56 - 1,86 (m, 6H), 2,31 (br, 1H), 3,50 - 3,61 (m, 1H), 3,83 - 3,95 (m, 1H), 4,61 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,68 - 4,83 (m, 4H), 6,32 (s, 1H).

Bước 2: (4S)-Metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((3-((tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)metyl)-isoxazol-5-yl)metoxy)isoindolin-2-yl)pentanoat

Hỗn hợp chứa (S)-metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-4-metyl-5-oxopentanoat (3,4g, 11,7mmol), (3-((tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)metyl)isoxazol-5-yl)metanol (2,5g, 11,7mmol) và triphenylphosphin, liên kết polyme, 3mmol/g (7,8g, 23mmol) trong THF (200mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và được bổ sung DIAD (4,6mL, 23,5mmol). Sau 60 phút, bỏ bình nước đá và khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Sau đó, lọc hỗn hợp này và làm bay hơi dịch lọc. Phần cặn còn lại được chạy sắc ký trong gradient metylen clorua-metanol. Sản phẩm được rửa giải ở nhiệt độ MeOH 2%, 3,4g, với hiệu suất 60%; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,51 - 1,87 (m, 6H), 2,09 - 2,51 (m, 4H), 3,46 - 3,60 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,81 - 3,94 (m, 1H), 4,31 - 4,57 (m, 2H), 4,59 - 4,66 (m, 1H), 4,67 - 4,85 (m, 2H), 4,87 - 4,98 (m, 1H), 5,12 - 5,32 (m, 2H), 5,52 (br. s., 1H), 6,30 - 6,53 (m, 2H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 - 7,52 (m, 2H).

Bước 3: 3-(4-((3-(Hydroxymetyl)isoxazol-5-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion

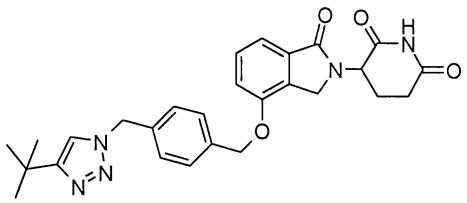
Dung dịch chứa (4S)-metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((3-((tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)metyl)isoxazol-5-yl)metoxy)isoindolin-2-yl)pentanoat (2,75g, 5,64mmol) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và bổ sung kali tert-butoxit (0,633g, 5,64mmol). Sau 30 phút, bổ sung AcOH (100mL) và nước (25mL) và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 45°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ này trong 24 giờ và sau đó làm bay hơi trong chân không. Một phần của chất trung gian được làm khô (1,86g, 5,0mmol) được hòa tan trong axetonitril (100mL) và xử lý với metansulfonyl clorua (0,389mL, 5,00mmol) và TEA (0,730mL, 5,25mmol). Sau 2 giờ, khuấy ở nhiệt độ trong phòng, lại bổ sung metansulfonyl clorua (0,438mL, 5,64mmol) và TEA (0,823mL, 5,92mmol). Sau 1 giờ nữa, dừng hỗn hợp phản ứng bằng AcOH (1mL) và làm bay hơi trong chân không. Phần cặn còn lại được phân chia giữa EtOAc (100mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (100mL) và chiết lớp nước bằng EtOAc (50mL). Các pha hữu cơ sau khi được kết hợp được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (100mL), nước (100mL) và làm khô ($MgSO_4$). Làm bay hơi hỗn hợp này và chạy sắc ký nhờ sử dụng gradient metylen clorua-metanol. Sản phẩm được rửa giải ở MeOH ~2%. Hiệu suất sau khi làm khô là 1,6g (71%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,93 - 2,05 (m, 1H), 2,35 - 2,48 (m, 1H), 2,55 - 2,63 (m, 1H), 2,83 - 3,00 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 4,19 - 4,30 (m, 1H), 4,35 - 4,48 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,40 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48 - 7,57 (m, 1H).

Bước 4: 3-(4-((3-(morpholinometyl)isoxazol-5-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion

Hỗn hợp chứa (5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)isoxazol-3-yl)metyl metansulfonat (0,5g, 1,113mmol) trong axetonitril (10mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Bổ sung morpholin (0,116mL, 1,335mmol) và DIEA (0,252mL, 1,446mmol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ đó. Sau 16 giờ, lọc huyền phù tạo thành và làm khô chất rắn này trong chân không. Thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, 0,4g với hiệu suất 82%; nhiệt độ nóng chảy 228-230°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 10/90 gradient đến 90/10 CH_3CN/H_3PO_4 0,1% trong 10 phút: 4,38 (99,82%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,82 - 2,12 (m, 1H), 2,22 - 2,48 (m, 5H), 2,54 - 2,67 (m, 1H), 2,79 - 3,05 (m, 1H), 3,55 (br., 6H), 4,16 - 4,49 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,32 - 7,46 (m, 2H), 7,46 - 7,61 (m, 1H), 10,98 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,30, 31,16, 45,00,

51,58, 52,51, 52,87, 60,67, 65,98, 104,55, 115,09, 115,96, 129,84, 129,96, 133,49, 152,63, 167,26, 167,80, 170,92, 172,81 Phân tích Tính toán đối với $C_{22}H_{24}N_4O_6$: C, 59,99%; H, 5,49%; N, 12,72%; Phân tích được: C, 59,69%; H, 5,43%; N, 12,66%.

5.56 3-{4-[4-(4-TERT-BUTYL-[1,2,3]TRIAZOL-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Metyl este của axit 4-[4-(4-Azidometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric

Bổ sung metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,5g, 3,16mmol) vào hỗn hợp chứa natri azit (0,226g, 3,47mmol) trong etanol (40mL) ở nhiệt độ trong phòng được. Gia nhiệt huyền phù thu được đến nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ trước khi làm lạnh và bổ sung nước (50mL) và EtOAc (200mL). Chiết hỗn hợp này và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (50mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không để tạo ra metyl este của axit 4-[4-(4-Azidometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric dưới dạng chất rắn dính, màu vàng (1,5g, hiệu suất thô 109%)). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; LCMS MH = 439.

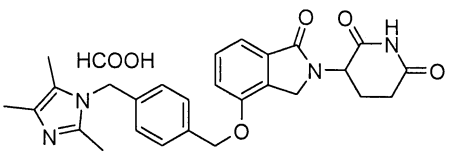
Bước 2: Metyl este của axit 4-{4-[4-(4-tert-Butyl-[1,2,3]triazol-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-4-carbamoyl-butyric

3,3-dimetylbut-1-yne (752mg, 9,2mmol), metyl 5-amino-4-(4-(4-(azidometyl) benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (400mg, 0,9mmol) và toluen (4mL) được bọc kín trong lọ phản ứng dùng trong lò vi sóng và được gia nhiệt trong lò vi sóng ở nhiệt độ 125°C trong 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này và tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO tạo ra metyl este của axit 4-{4-[4-(4-tert-Butyl-[1,2,3]triazol-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-4-carbamoyl-butyric dưới dạng chất rắn gần giống thủy tinh (160mg, hiệu suất 34%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; LCMS MH = 520.

Bước 3: 3-{4-[4-(4-tert-Butyl-[1,2,3]triazol-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion

Vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((4-tert-butyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (160mg, 0,3mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung kali tert-butoxit (34,6mg, 0,3mmol). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút và phản ứng này được hoàn thành. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAC (30mL) và sau đó axit hóa bằng HCl (1N, dung dịch nước, 2mL). Bổ sung $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 2mL) và nước muối (5mL) vào hỗn hợp thu được. Chiết hỗn hợp này và làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô. Tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO và HPLC điều chế để tạo ra 3-{4-[4-(4-tert-Butyl-[1,2,3]triazol-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (15mg, hiệu suất 10%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 45/55, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 3,67min (97,5%); nhiệt độ nóng chảy: N/A; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,26 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 1,86 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,33 - 2,45 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,79 - 3,02 (m, 1H, CHH), 4,24 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,41 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,10 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 5,53 (s, 2H, CH_2), 7,24 - 7,40 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,56 (m, 3H, Ar), 7,92 (s, 1H, triazol H), 10,96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,31, 30,24, 31,16, 45,06, 51,55, 52,33, 69,12, 114,88, 115,25, 119,84, 128,04, 129,78, 129,93, 133,30, 136,01, 136,45, 153,38, 156,50, 167,96, 170,95, 172,81; LCMS MH = 488.

5.57 3-(1-OXO-4-((4-((2,4,5-TRIMETYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)METYL) BENZYL)OXY)ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION FORMAT



Bước 1: 2,4,5-trimetyl-1H-imidazol

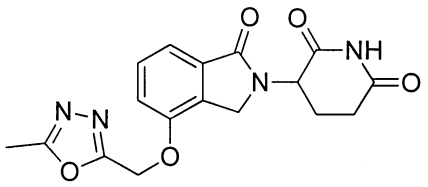
Bổ sung axetaldehyt (0,32mL, 5,8mmol) vào hỗn hợp chứa biaxetyl (0,51mL, 5,8mmol), amoni axetat (4,03g, 52,3mmol) và axit axetic (8mL) trong lọ phản ứng dùng trong lò vi sóng (20mL). Bọc kít lọ này và đặt trong lò vi sóng trong 5 phút ở nhiệt độ 180°C. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung từ từ vào hỗn hợp chứa nước đá và nước

NH_4OH (30mL) và pha loãng dung dịch màu nâu tạo thành bằng nước (50mL) và chiết hỗn hợp này bằng EtOAC (3x 35mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không để tạo ra 2,4,5-trimetyl-1H-imidazol dưới dạng dầu màu nâu (460mg, hiệu suất thô 77%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,75 (s, 3H, CH_3), 1,96 (s, 3H, CH_3), 2,12 (s, 3H, CH_3), 11,10 (br. s., 1H, NH).

Bước 2: 3-(1-oxo-4-((4-((2,4,5-trimetyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)benzyl)oxy) isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion format

Bổ sung 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (400mg, 0,9mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,482mL, 2,7mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2,4,5-trimetyl-1H-imidazol (447mg, 4,1mmol) trong axetonitril (8mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng 18 giờ trước khi bổ sung EtOAC (70mL) và $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 25mL) vào dung dịch này. Một số chất rắn được tạo thành và được lọc. Chiết dịch lọc và cô lớp hữu cơ. Phần cặn còn lại được kết hợp với chất rắn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra chất rắn màu nâu sáng, chất rắn này được tinh chế thêm bằng cách khuấy trong CH_3CN (4mL) và dietyl ete (30mL) để tạo ra 3-(1-oxo-4-((4-((2,4,5-trimetyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)benzyl)oxy)isoindolin-2-yl) piperidin-2,6-dion format dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (93mg, hiệu suất 20%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 20/80, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 6,09 phút (99,8%); 254-256°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,98 (d, J = 9,1 Hz, 7H, CHH, CH_3, CH_3), 2,18 (s, 3H, CH_3), 2,34 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,60 (br. s., 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,24 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,40 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,99 - 5,16 (m, 3H, CHH, CH_2), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,25 - 7,38 (m, 2H, Ar), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 3H, Ar), 8,20 (s, 1H, HCOOH), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 12,31, 12,78, 22,33, 31,16, 45,03, 45,89, 51,53, 69,16, 114,91, 115,23, 121,53, 126,10, 128,11, 129,78, 129,93, 130,18, 133,28, 135,60, 137,32, 141,81, 153,41, 163,55, 167,97, 170,95, 172,81; LCMS MH = 473; Phân tích Tính toán đối với $C_{27}H_{28}N_4O_4 \cdot HCOOH + 1H_2O$: C, 62,68; H, 6,01; N, 10,44; Phân tích được: C, 62,54; H, 5,63; N, 10,35.

5.58 3-(4-((5-METYL-1,3,4-OXADIAZOL-2-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION

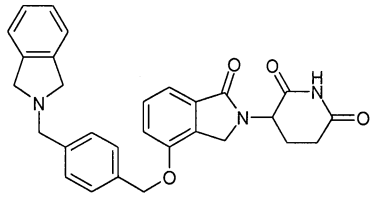


Bước 1: Bổ sung metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1103mg, 3,77mmol) và K_2CO_3 (573mg, 4,15mmol) vào dung dịch chứa 2-(clometyl)-5-metyl-1,3,4-oxadiazol (500mg, 3,77mmol) trong DMF (10mL), khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi phản ứng trong chân không, phần cặn còn lại được phân chia giữa nước (10mL) và etyl axetat (100mL), rửa lớp hữu cơ bằng natri cacbonat bão hòa (10mL), nước muối, làm khô bằng magie sulfat và làm bay hơi dung môi phản ứng đến khô. Tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO (cột 80g, MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 0% đến 5% trong 50 phút) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-((5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (860mg, hiệu suất 59%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,25 (d, J = 6,8 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 2,53 (s, 3H, CH_3), 3,49 (s, 3H, CH_3), 4,29 - 4,61 (m, 2H, CH_2), 4,68 - 4,80 (m, 1H, CH), 5,52 (s, 2H, CH_2), 7,20 (s, 1H, NHH), 7,31 - 7,45 (m, 2H, Ar), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,59 (s, 1H, NHH)

Bước 2: Bổ sung kali tert-butoxit (146mg, 1,304mmol) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp chứa metyl 5-amino-4-(4-((5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (422mg, 1,087mmol) trong THF (20mL). Làm ấm hỗn hợp tạo thành đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dừng bằng dung dịch nước HCl (1N, 1,5mL), làm bay hơi dung môi phản ứng, phần cặn còn lại được phân chia giữa dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (10mL) và etyl axetat (50mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat. Làm bay hơi dung môi phản ứng trong chân không và sản phẩm thô được huyền phù đặc lại bằng axetonitril (5mL) và lọc để tạo ra 3-(4-((5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)pipe ridin-2,6-dion (250mg, hiệu suất 33%). nhiệt độ nóng chảy: 206-208°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,99 (s, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 (s, 3H, CH_3), 2,55 - 2,68 (m, 1H, CHH), 2,79 - 3,04 (m, 1H, CHH), 4,17 - 4,49 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CH), 5,53 (s, 2H, CH_2), 7,33 - 7,48 (m, 2H, Ar), 7,49 - 7,61 (m, 1H, Ar), 10,98 (br. s., 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 10,46, 22,30, 31,16, 44,96, 51,59, 59,78, 115,29, 116,30, 129,90, 129,97, 133,53, 152,47, 162,12, 164,82, 167,71, 170,93, 172,80; HPLC:

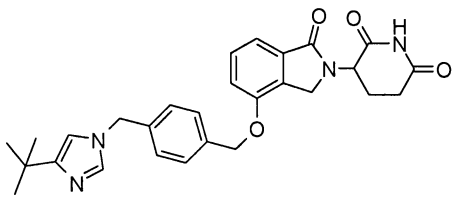
Nước Xterra C-18, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 20/80 CH_3CN/0,1% $HCOONH_4$ t_R = 3,08 (100%); Phân tích Tính toán đối với $C_{17}H_{16}N_4O_5$ + 0,2 H_2O C, 56,73; H, 4,59; N, 15,57; Phân tích được: C, 56,88; H, 4,52; N, 15,31.

5.59 3-{4-[4-(1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO--ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung kali tert-butoxit (0,131g, 1,168mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(isoindolin-2-ylmetyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,5g, 0,974mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút và được bổ sung 2mL HCl 1N, sau đó bổ sung 10mL $NaHCO_3$ bão hòa và 25mL EtOAc. Chiết hỗn hợp này và cô lớp hữu cơ này và tinh chế chất rắn thu được trên cột silicagel, rửa giải bằng DCM và MeOH để tạo ra chất rắn. Chất rắn này được kết tinh lại từ 2mL CH_3CN để tạo ra 3-{4-[4-(1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro--isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion (60mg, 13%). nhiệt độ nóng chảy: 153-155°C. LC-MS m/e= 482. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient 5/95 đến 5/95 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O trong thời gian 5 phút và giữ ở 95/5 trong 5 phút: 4,99 phút (95%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,89 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,45 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,83 (s, 4H, CH_2, CH_2), 3,87 (s, 2H, CH_2), 4,19 - 4,50 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,25 (s, 2H, CH_2), 7,10 - 7,25 (m, 4H, Ar), 7,27 - 7,54 (m, 8H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}CNMR (DMSO): δ 22,32, 31,17, 45,08, 49,30, 51,54, 58,16, 69,32, 114,89, 115,24, 122,29, 122,84, 123,50, 127,78, 127,82, 127,89, 129,94, 131,38, 133,50, 136,30, 137,50, 170,96, 172,82. Tính toán theo phân tích đối với $C_{29}H_{27}N_3O_4$: C% 72,33, H% 5,65, N% 8,73. Phân tích được: C% 70,89, H% 5,31, N% 8,37.

5.60 3-{4-[4-(4-TERT-BUTYL-IMIDAZOL-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: 5-tert-Butyl-1H-imidazol

1-bromo-3,3-dimetylbutan-2-on (2,0g, 11,2mmol) và formamit (1,11g, 24,6mmol) được trộn với nhau trong lọ dùng trong lò vi sóng và được gia nhiệt ở nhiệt độ 147°C trong ống bịt kín trong 5,5 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và pha loãng bằng nước (40mL). Chiết hỗn hợp này bằng heptan (50mL). Lớp nước được bổ sung K_2CO_3 (dung dịch nước 10%wt, ~25mL) đến pH 10. Chiết dung dịch thu được bằng DCM (3 x 50mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô để tạo ra 5-tert-Butyl-1H-imidazol dưới dạng dầu màu vàng, dính (560mg, hiệu suất 40%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,21 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 6,66 (s, 1H, Ar), 7,47 (d, J = 0,9 Hz, 1H, Ar), 11,70 (br. s., 1H, NH).

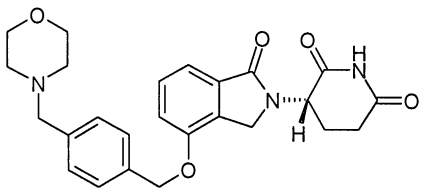
Bước 2: Metyl este của axit 4-{4-[4-(4-tert-Butyl-imidazol-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-4-carbamoyl-butyric

Bổ sung metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl) benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (600mg, 1,3mmol) và DIPEA (0,66mL, 3,8mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 4-tert-butyl-1H-imidazol (549mg, 4,4mmol) trong axetonitril (10mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc (60mL) và rửa hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 20mL) và nước muối (20mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô. Tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO để tạo ra metyl este của axit 4-{4-[4-(4-tert-Butyl-imidazol-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-4-carbamoyl-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng (540mg, hiệu suất 82%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,17 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 1,95 - 2,33 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,49 (s, 3H, CH_3), 4,31 - 4,58 (m, 2H, CHH, CHH), 4,72 (dd, J = 4,5, 10,2 Hz, 1H, CHH), 5,11 (s, 2H, CH_2), 5,23 (s, 2H, CH_2), 6,83 (d, J = 1,3 Hz, 1H, Ar), 7,18 (s, 1H, NHH), 7,24 - 7,35 (m, 4H, Ar), 7,38 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,53 - 7,64 (m, 2H, NHH, Ar); LCMS MH = 519.

Bước 3: 3-{4-[4-(4-tert-Butyl-imidazol-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion

Vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((4-tert-butyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (540mg, 1,0mmol) trong tetrahydrofuran (15mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong 25 phút trước khi pha loãng dung dịch này bằng EtOAc (50mL) và sau đó axit hóa bằng HCl (1N, dung dịch nước, 4mL), sau đó bổ sung $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 10mL). Chiết hỗn hợp này và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (20mL). Làm khô lớp hữu cơ này bằng $MgSO_4$ và cô để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn này được tinh chế bằng cách khuấy trong axetonitril (5mL) và dietyl ete (30mL) tạo ra 3-{4-[4-(4-tert-Butyl-imidazol-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (327, hiệu suất 64%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 25/75, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 3,71 phút (97,9%); 227-229°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,17 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 1,88 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,33 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,24 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,40 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (s, 3H, CHH, CH_2), 5,22 (s, 2H, CH_2), 6,83 (d, J = 1,3 Hz, 1H, imidazol H), 7,31 (t, J = 7,4 Hz, 4H, Ar), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 3H, Ar), 7,60 (d, J = 1,1 Hz, 1H, imidazol H), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,24, 30,10, 31,11, 31,34, 44,99, 49,04, 51,48, 69,11, 112,48, 114,83, 115,17, 127,65, 127,97, 129,72, 129,86, 133,23, 135,97, 136,21, 137,62, 151,40, 153,32, 167,90, 170,88, 172,74; LCMS MH = 487; Phân tích Tính toán đối với $C_{28}H_{30}N_4O_4$: C, 69,12; H, 6,21; N, 11,51; Phân tích được: C, 69,02; H, 6,05; N, 11,45. Công thức cấu tạo của hợp chất được xác định bởi NOSEY.

5.61 (S)-3-[4-(4-MORPHOLIN-4-YLMETYL-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Điều chế metyl este của axit (S)- 4-[4-(4-bromometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric

Nạp metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (30g, 103mmol), 1,4-bis(bromometyl)benzen (81g, 308mmol) và kali cacbonat (14,19g,

103mmol) và axetonitril (1,2 L) vào bình đáy tròn dung tích 2L. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để mát đến nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp này và cô dịch lọc bằng máy cô quay chân không. Hòa tan chất rắn thu được trong CH_2Cl_2 và đưa lên 2 cột silicagel (mỗi cột 330g) rửa giải bằng cách sử dụng CH_2Cl_2/MeOH để tạo ra metyl este của axit 4-[4-(4-bromometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng (40g, 82%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,98 - 2,13 (m, 1H, CHH), 2,14 - 2,23 (m, 1H, CHH), 2,23 - 2,32 (m, 2H, CHH, CHH), 3,50 (s, 3H, CH_3), 4,34 - 4,63 (m, 2H, CH_2), 4,67 - 4,80 (m, 3H, CH_2, NCH), 5,25 (s, 4H, CH_2), 7,19 (s, 1H, NHH), 7,24 - 7,34 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 5H, Ar), 7,58 (br. s., 1H, NHH)

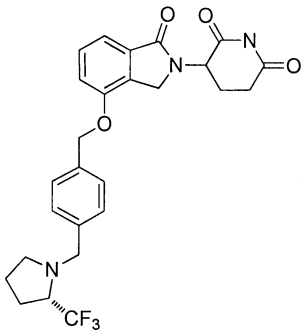
Bước 2: Điều chế metyl este của axit (S)- 4-carbamoyl-4-[4-(4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric

Bổ sung morpholin (14,72mL, 169mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch CH_2Cl_2 chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (36,5g, 77mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Bổ sung 200mL CH_2Cl_2 vào hỗn hợp này, rửa bằng nước (100mL x 2) và nước muối (100mL), làm khô trong Na_2SO_4 và cô để tạo ra metyl este của axit (S)- 4-carbamoyl-4-[4-(4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng bọt màu trắng (39g, 100%). Nhiệt độ nóng chảy 66-68°C; C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro, 1mL/phút, 240nm, isocratic 15/85 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O: 7,92 phút (99%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,00 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,14 - 2,22 (m, 1H, CHH), 2,22 - 2,29 (m, 2H, CHH,CHH), 2,30 - 2,39 (m, 4H, CH_2,CH_2), 3,46 (s, 2H, CH_2), 3,50 (s, 3H, CH_3), 3,53 - 3,63 (m, 4H, CH_2,CH_2), 4,28 - 4,59 (m, 2H, CH_2), 4,73 (dd, J = 4,7, 10,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,14 - 7,23 (m, 1H, NHH), 7,26 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,51 (m, 3H, Ar), 7,58 (s, 1H, NHH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 24,82, 30,33, 44,78, 51,24, 53,12, 53,38, 62,09, 66,14, 69,35, 114,66, 115,12, 127,60, 129,00, 129,55, 130,18, 133,43, 135,31, 137,66, 153,42, 167,84, 171,73, 172,46; Tính toán theo phân tích đối với $C_{26}H_{31}N_3O_6$+ 0,3 H_2O: C% 64,13; H% 6,54; N% 8,63; Phân tích được: C% 63,89; H% 6,39; N% 8,56.

Bước 3: Điều chế (S)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion

Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (10,49g, 93mmol) từng giọt (2g X5) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch THF chứa (S)-metyl 5-amino-4-(4-(4-(morpholinometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (45g, 93mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ này trong 30 phút sau đó bổ sung 250mL dung dịch HCl 1N, sau đó bổ sung 200mL dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chiết hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 (150mLx2). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (50mL x 3) và nước muối (100mL), cô bằng máy cô quay chân không để tạo ra chất rắn màu trắng, sau đó chất rắn này được kết tinh lại từ CH_3CN (100mL) để tạo ra (S)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (32g, 76%). Nhiệt độ nóng chảy: 140-142°C. LC-MS m/e= 450. HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, isocratic 15/85 CH_3CN/H_3PO_4 0,1% trong 5 phút,: t_R = 5,61 phút (99,5%); Chiral AGP C_{18} 4,0 x 150mm, 5µm 10/90 i-propanol/ 10 mM NH_4Ac trong 20 phút,: t_R = 10,07 phút (99,5%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2,28 - 2,38 (m, 4H, CH_2,CH_2), 2,44 (dd, J = 4,2, 13,1 Hz, 1H, CHH), 2,53-2,63 (m, 1H, CHH), 2,79 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,49 - 3,69 (m, 4H, CH_2,CH_2), 4,11 - 4,52 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 4H, Ar), 7,40 - 7,52 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,18, 45,06, 51,55, 53,11, 62,07, 66,14, 69,38, 114,96, 115,20, 127,61, 128,97, 129,78, 129,93, 133,28, 135,27, 137,67, 153,48, 167,97, 170,95, 172,80. LC-MS: 465; Tính toán theo phân tích đối với $C_{25}H_{27}N_3O_5$ C: 66,80%; H: 6,05%; N: 9,35%. Phân tích được: C:66,59%; H:5,79%; N:9,26%.

5.62 3-(1-OXO-4-((4-(((S)-2-(TRIFLOMETYL)PYROLIDIN-1-YL)METYL)BENZYL)OXY)ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



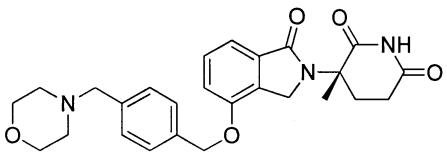
Bước 1: (S)-2-(Triflometyl)pyrolidin (198mg, 1,420mmol) được bổ sung dưới dạng chất rắn vào dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-

oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (450mg, 0,947mmol) trong axetonitril (5mL). Khuấy dung dịch thu được trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó trong 24 giờ ở nhiệt độ 70°C. Nạp thêm các phần DIEA (0,165mL, 0,947mmol) và (S)-2-(triflometyl)pyrolidin (60mg, 0,43mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 70°C thêm ~16 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này và sau đó cô trong chân không. Phần cặn còn lại được phân chia giữa EtOAc (50mL) và $NaHCO_3$ 1N (30mL) và rửa lớp nước bằng EtOAc thêm nữa (50mL). Lớp hữu cơ sau khi được gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-((4-(((S)-2-(triflometyl)pyrolidin-1-yl)metyl)benzyl)oxy)isoindolin-2-yl)pentanoat dưới dạng chất rắn màu vàng trong như thủy tinh (500mg, hiệu suất thô 99%). Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm: LCMS: MH = 534.

Bước 2: Bổ sung kali cacbonat khan (155mg, 1,125mmol) vào dung dịch chứa metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(((S)-2-(triflometyl)pyrolidin-1-yl)metyl)benzyloxy)isoindolin-2-yl)pentanoat (500mg, 0,937mmol) trong DMF (5mL), khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 85°C trong ~17 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc (~150mL) và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ 1N (30mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (30mL) và nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra dầu màu nâu vàng. Hòa tan dầu này trong DMF (6mL) và tinh chế nhờ sử dụng HPLC pha đảo điều chế. Sản phẩm này được rửa giải bằng gradient axetonitril/nước (axit formic 0,1% trong cả hai pha di động, MeCN 5 đến 80% trong thời gian 30 phút) và thu các phân đoạn bằng bộ khởi động khối. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và sau đó cô trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng. Làm khô chất rắn này thêm nữa trong lò sấy chân không để tạo ra 3-(1-oxo-4-((4-(((S)-2-(triflometyl)pyrolidin-1-yl)metyl)benzyl)oxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (275mg, hiệu suất 58%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 45/55 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 5,80 phút (99,6%); nhiệt độ nóng chảy: 178-180°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,57 - 1,91 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 1,92 - 2,15 (m, 2H, CHH, CHH), 2,31 - 2,48 (m, 2H, CHH, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,75 - 3,03 (m, 2H, CHH, CHH), 3,44 - 3,60 (m, 1H, CHH), 3,65 (d, J = 13,6 Hz, 1H, CHH), 4,07 (d, J = 13,6 Hz, 1H, CHH), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 4H, Ar), 7,40 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ

22,33, 24,12, 25,84, 31,18, 45,04, 51,55, 53,56, 59,08, 62,79 (q, J = 27,5 Hz, CCF_3), 69,38, 114,94, 115,20, 127,66 (q, J = 280,6 Hz, CF_3), 127,71, 128,27, 129,78, 129,95, 133,28, 135,24, 139,00, 153,48, 167,99, 170,96, 172,81; LCMS: MH = 502; Tính toán theo phân tích đối với $C_{26}H_{26}F_3N_3O_4$: C, 62,27; H, 5,23; N, 8,38; F, 11,36; Phân tích được: C, 61,99; H, 5,17; N, 8,32; F, 11,37.

5.63 (S)-3-METYL-3-(4-((4-(MORPHOLINOMETYL)BENZYL)OXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: (S)-3-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-3-metylpiperidin-2,6-dion

Bổ sung DIEA (3,4g, 26,4mmol) vào hỗn hợp chứa metyl 2-(bromometyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)benzoat (4,31g, 12mmol và (S)-3-metyl-2,6-dioxopiperidin-3-aminium bromua (2,68g, 12,00mmol) trong axetonitril (100mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 60°C trong 48 giờ. Sau đó, bổ sung 50mL AcOH và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 80°C. Sau 15 phút, làm bay hơi hỗn hợp này để loại axetonitril và dung dịch axit axetic còn lại sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu. Sau 1 giờ, làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và lọc và rửa dịch lọc bằng axit axetic (30mL) và nước (50mL) và làm khô trong chân không, tạo ra 2,6g (79%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,68 (s, 3H), 1,81 - 1,97 (m, 1H), 2,51 - 2,84 (m, 3H), 4,48 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,31 (t J = 7,7 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,85 (s, 1H).

Bước 2: (S)-3-(4-((4-(bromometyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-3-metylpiperidin-2,6-dion

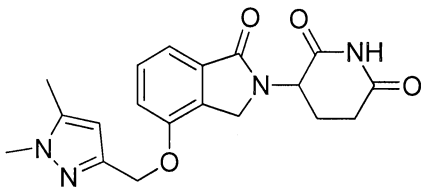
Khuấy hỗn hợp chứa (S)-3-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-3-metylpiperidin-2,6-dion (0,3g, 1,094mmol), 1,4-bis(bromometyl)benzen (0,866g, 3,28mmol) và natri cacbonat (0,116g, 1,094mmol) trong DMF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ trong 16 giờ. Hỗn hợp này được phân chia giữa nước (75mL) và etyl axetat (75mL) và làm bay hơi pha hữu cơ trong chân không. Phần cặn còn lại được cho chạy sắc ký sử dụng gradient metylen clorua-metanol. Sản phẩm được rửa giải ở MeOH 2%. Sau khi làm khô, tạo ra 190mg (hiệu suất 38%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,69 (s, 3H),

1,82 - 1,94 (m, 1H), 2,52 - 2,76 (m, 3H), 4,50 - 4,76 (m, 4H), 5,27 (s, 2H), 7,26 (dd, J = 7,8, 18,2 Hz, 2H), 7,39 - 7,59 (m, 5H), 10,84 (s, 1H).

Bước 3: (S)-3-metyl-3-(4-((4-(morpholinometyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion

(S)-3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-3-metylpiperidin-2,6-dion (100mg, 0,219mmol) được hòa tan trong axetonitril (5mL) và bổ sung morpholin (0,021mL, 0,241mmol) và DIEA (0,046mL, 0,262mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được phân chia giữa EtOAc (50mL) và nước (50mL) và rửa pha hữu cơ bằng nước (50mL) và sau đó chiết bằng HCl 1N (2 x 50mL). Dịch chiết axit sau khi được kết hợp lại được rửa bằng EtOAc (2 x 50mL) và sau đó được bazơ hóa bằng cách bổ sung natri cacbonat ở dạng rắn và sau đó được chiết bằng EtOAc (2 x 50mL). Dịch chiết hữu cơ sau khi được kết hợp lại được làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi, tạo ra 90mg dưới dạng chất rắn màu trắng, với hiệu suất 89%; nhiệt độ nóng chảy 178-180°C. HPLC: Nước X-Terra, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 5/95 đến 95/5 CH_3CN-$NH_4(HCO_2)$ 0,1% trong thời gian 5 phút sau đó 10 phút 95/5 CH_3CN-$NH_4(HCO_2)$ 0,1%: 4,63 (96,34%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,68 (s, 3H), 1,83 - 1,93 (m, 1H), 2,28 - 2,40 (m, 4H), 2,52 - 2,80 (m, 3H), 3,46 (s, 2H), 3,51 - 3,62 (m, 4H), 4,55 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 3H), 7,40 - 7,50 (m, 3H), 10,85 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 20,68, 27,77, 29,01, 45,60, 53,15, 57,19, 62,10, 66,17, 69,39, 114,79, 127,71, 129,01, 129,74, 129,98, 133,91, 135,28, 137,72, 153,35, 167,00, 172,47, 173,53. Phân tích Tính toán đối với $C_{26}H_{29}N_3O_5$ + 2,0 H_2O: C, 62,51%; H, 6,66%; N, 8,41%; Phân tích được: C, 62,52%; H, 6,29%; N, 8,19%.

5.64 3-(4-((1,5-DIMETYL-1H-PYRAZOL-3-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Bổ sung dibal-H (1M trong toluen, 19,46mL, 19,46mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa metyl 1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-carboxylat (1g, 6,49mmol) trong

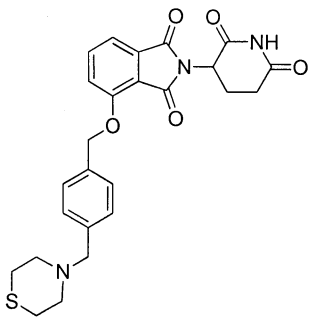
THF (20mL), khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung dung dịch muối Rochelle (1,0 M, 50mL), sau đó bổ sung etyl axetat (50mL). Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi thu được sự phân tách pha trong, pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng EtOAc (3x40mL). Các lớp hữu cơ sau khi được gom lại được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (5mL) và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô để tạo ra (1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)metanol (700mg, hiệu suất 86%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2,20 (s, 3H, CH_3), 3,63 (s, 3H, CH_3), 4,29 (d, J = 5,9 Hz, 2H, CH_2), 4,84 (t, J = 5,8 Hz, 1H, OH), 5,93 (s, 1H, Ar)

Bước 2: Bổ sung liên kết polyme thiphenylphosphin (1,6mmol/g, 3,96g, 6,34mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (927mg, 3,17mmol) trong THF (30mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (1,28g, 6,34mmol). Sau khi khuấy trong 10 phút, bổ sung (1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)metanol (400mg, 3,17mmol), khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và lọc. Rửa nhựa này bằng etyl axetat (10 x 20mL). Dịch lọc sau khi được gom lại được làm bay hơi đến khô, tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO (cột 40g, MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 0% đến 5% trong 40 phút) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (340mg hiệu suất 27%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,99 - 2,29 (m, 7H, CH_2, CH_2, CH_3), 3,50 (s, 3H, CH_3), 3,70 (s, 2H, CH_3), 4,26 - 4,57 (m, 2H, CH_2), 4,70 (s, 1H, CH), 5,06 (s, 2H, CH_2), 6,14 (s, 1H, Ar), 7,18 (br. s., 1H, NHH), 7,27 (d, J = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,32 - 7,40 (m, 1H, Ar), 7,41 - 7,50 (m, 1H, Ar), 7,57 (s, 1H, NHH)

Bước 3: Bổ sung kali tert-butoxit (105mg, 0,934mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (340mg, 0,849mmol) trong THF (20mL). Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung HCl (1N, 1,5mL) vào dừng phản ứng này, làm bay hơi dung môi phản ứng, phần cặn còn lại được phân chia giữa etyl axetat (50mL) và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (5mL). Lớp hữu cơ được phân tách, rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, loại dung môi phản ứng trong chân không, phần cặn còn lại được hòa tan trong etyl axetat (3mL), bổ sung nhỏ giọt hexan (5mL), thu kết tủa tạo thành bằng cách lọc để tạo ra 3-(4-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (150mg, hiệu

suất 48%); nhiệt độ nóng chảy: 214-216°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,89 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,22 (s, 3H, CH_3), 2,34 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,70 (s, 3H, CH_3), 4,11 - 4,43 (m, 2H, CH_2), 5,00 - 5,18 (m, 3H, CH, CH_2), 6,13 (s, 1H, Ar), 7,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,35 - 7,43 (m, 1H, Ar), 7,43 - 7,59 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 10,62, 22,31, 31,19, 35,78, 45,07, 51,55, 64,00, 104,81, 114,93, 115,07, 129,73, 129,84, 133,21, 139,29, 145,31, 153,46, 168,00, 170,96, 172,81; HPLC: Nước Xterra C-18, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 25/75 CH_3CN/0,1% $HCOONH_4$ t_R = 4,51 (98,77%); Phân tích Tính toán đối với $C_{19}H_{20}N_4O_4$ + 0,2 H_2O C, 61,35; H, 5,53; N, 15,06; Phân tích được: C, 61,29; H, 5,30; N, 14,86.

5.65 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)-4-((4-(THIOMORPHOLINOMETYL)BENZYL)OXY)ISOINDOLIN-1,3-DION



Bước 1: Dimetyl 3-((4-(hydroxymetyl)benzyl)oxy)phtalat

Hòa tan dimetyl 3-hydroxyphtalat (10g, 47,6mmol) và (4-(clometyl)phenyl)metanol (7,82g, 50,0mmol) trong DMF khô (60mL). Bổ sung K_2CO_3 (6,90g, 50,0mmol) vào dung dịch này và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Loại DMF trong chân không và phần cặn còn lại được phân chia giữa EtOAc (300mL) và nước (100mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước thêm nữa (100mL) và nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra dimetyl 3-((4-(hydroxymetyl)benzyl)oxy)-phtalat dưới dạng dầu màu hổ phách nhớt (19g): LCMS: MH = 331; Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm

Bước 2: axit 3-((4-(Hydroxymetyl)benzyl)oxy)phtalic

Dimetyl 3-(4-(hydroxymetyl)benzyloxy)phtalat (19g khối lượng thực, 15,72g, 47,6mmol, cho rằng hiệu suất định lượng từ bước trước) được hòa tan trong THF (30mL). Bổ sung nước (30mL) vào dung dịch này. Bổ sung dung dịch nước NaOH (10N,

25mL, 250mmol) và khuấy mạnh hỗn hợp này ở nhiệt độ 70°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp này được để mát đến nhiệt độ phòng, cô trong chân không tạo ra si-rô và sau đó được chuyển sang bình chứa HCl 6N (45mL) trên nước đá. Ngay lập tức, chất rắn được kết tủa và pha loãng huyền phù đặc này bằng nước (~60mL). Lọc hỗn hợp này trên phễu thủy tinh cỡ trung bình kèm hút. Rửa bã lọc bằng nước thêm nữa (~60mL), hút khô và sau đó được đặt trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ để tạo ra axit 3-((4-(Hydroxymetyl)benzyl)oxy)phtalic dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt (13,9g, hiệu suất 97% từ dimetyl 3-hydroxyphtalat): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4,41 - 4,58 (m, 2H, CH_2), 5,17 (s, 3H, CH_2, OH), 7,20 - 7,64 (m, 7H, Ar), 13,02 (br. s., 2H, 2 x COOH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 62,63, 69,73, 117,03, 121,56, 126,46, 126,88, 127,13, 128,91, 129,57, 134,87, 142,19, 154,50, 166,45, 167,71; LCMS: MH = 303, 94 % vùng ở 240nm. Chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: 2-(2,6-Dioxopiperidin-3-yl)-4-((4-(hydroxymetyl)benzyl)oxy)isoindolin-1,3-dion

Bổ sung 3-aminopiperidin-2,6-dion hydroclorua (0,915g, 5,56mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(4-(hydroxymetyl)benzyloxy)phtalic (1,4g, 4,63mmol) trong pyridin khô (15mL) và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 118°C trong khay dầu trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng màu tối thu được được để mát đến nhiệt độ trong phòng và được axit hóa bằng cách bổ sung từ từ HCl 1N (~25mL). Hỗn hợp này được pha loãng thêm bằng nước (~170mL) và sau đó siêu âm trong ~30 phút để phá vỡ các chất rắn kết tụ. Huyền phù đặc màu tối thu được được lọc trên phễu thủy tinh cỡ lỗ trung bình và rửa chất rắn màu tối bằng nước thêm nữa (70mL). Bã lọc được hút khô và sau đó được đặt trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 60°C trong 2,5 giờ để tạo ra 1,6g chất rắn màu xanh tối. Chất rắn này được hòa tan trong hỗn hợp chứa DCM, MeCN và MeOH (~100mL each) và được xử lý bằng than củi để loại màu. Hỗn hợp này xoáy tròn và sau đó được lọc tự chảy bằng cách sử dụng giấy lọc. Dịch lọc/rửa (màu hổ phách tối) được xử lý một lần nữa với than củi loại màu và sau đó lọc trên đệm xelit. Cô dịch lọc trong chân không đến khô để tạo ra chất rắn, nghiền chất rắn này với nước và lọc kèm hút. Rửa bã lọc bằng nước thêm nữa (~100mL), hút khô và sau đó đặt trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ để tạo ra 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-((4-(hydroxymetyl)benzyl)oxy)isoindolin-1,3-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (1,2 gm, hiệu suất 68%): HPLC: C_{18} đối xứng nước,

5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 15/85 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 5,08 phút (99,9%); nhiệt độ nóng chảy: 250-252; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,95 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,41 - 2,67 (m, 2H, CHH, CHH), 2,78 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,50 (d, J = 5,1 Hz, 2H, CH_2OH), 5,09 (dd, J = 5,4, 12,7 Hz, 1H, CH), 5,19 (t, J = 5,6 Hz, 1H, OH), 5,36 (s, 2H, CH_2O), 7,24 - 7,40 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,82 (dd, J = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,88, 30,83, 48,67, 62,53, 69,91, 115,40, 116,52, 120,18, 126,44, 127,09, 133,17, 134,31, 136,86, 142,32, 155,42, 165,21, 166,68, 169,81, 172,66. LCMS: M+Na = 417; MH không quan sát được trong phương pháp ion hóa dương; Tính toán theo phân tích đối với $C_{21}H_{18}N_2O_6$: C, 63,96; H, 4,60; N, 7,10; Phân tích được: C, 63,77; H, 4,52; N, 7,32.

Bước 4: 4-((4-(Bromometyl)benzyl)oxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion

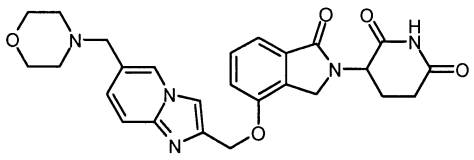
Huyền phù chứa 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-(4-(hydroxymetyl)benzyloxy)isoindolin-1,3-dion (1,05g, 2,66mmol) trong hỗn hợp chứa DCM và MeCN (25mL, 10mL) được khuấy trong bình nước đá. Vào hỗn hợp này được bổ sung PBr_3 (0,502mL, 5,32mmol) một phần. Sau 5 phút, bỏ bình nước đá và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Bổ sung NaBr (0,822g, 7,99mmol) và tetrabutylamoni bromua (0,077g, 0,240mmol) vào hỗn hợp phản ứng này được và tiếp tục khuấy thêm 14 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Cô phản ứng này trong chân không tạo ra chất rắn màu trắng nhạt và chất rắn này được huyền phù đặc lại trong nước bằng cách khuấy mạnh và sau đó lọc (phễu thủy tinh cỡ lỗ trung bình). Rửa bã lọc bằng dư với nước (~250mL, tổng thể tích dịch lọc và nước rửa) và sau đó làm khô trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 50°C để tạo ra 4-((4-(bromometyl)benzyl)-oxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (1,21g, hiệu suất 99%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 50/50 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 4,85 phút (99,5%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,94 - 2,15 (m, 1H, CHH), 2,42 - 2,70 (m, 2H, CHH, CHH), 2,79 - 2,99 (m, 1H, CHH), 4,72 (s, 2H, CH_2), 5,10 (dd, J = 5,4, 12,9 Hz, 1H, CH), 5,38 (s, 2H, CH_2), 7,38 - 7,54 (m, 5H, Ar), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,83 (dd, J = 7,3, 8,4 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,95, 30,91, 34,12, 48,75, 69,64, 115,57, 116,62, 120,18, 127,48, 129,42,

133,26, 136,33, 136,99, 137,72, 155,37, 165,27, 166,73, 169,87, 172,72; LCMS: M+Na = 479, 481; MH is not observed.

Bước 5: 2-(2,6-Dioxopiperidin-3-yl)-4-((4-(thiomorpholinometyl)benzyl) oxy)isoindolin-1,3-dion

Bổ sung thiomorpholin (62,1mg, 0,601mmol) vào huyền phù đặc chứa 4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion (250mg, 0,547mmol) trong MeCN (10mL), sau đó bổ sung DIEA (0,143mL, 0,820mmol). Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này trở nên trong sau khi khuấy 15 phút và sau đó, dần dần, các chất rắn được kết tủa trong dung dịch. Sau ~2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được xử lý thêm bằng DIEA (0,143mL, 0,820mmol) và huyền phù đặc này được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C bằng cách khuấy đều trong ~1 giờ. Hỗn hợp này được để mát từ từ đến nhiệt độ trong phòng bằng cách khuấy nhẹ. Sau 2 giờ, huyền phù đặc này được lọc trên phễu thủy tinh cỡ trung bình kèm hút. Chất rắn còn lại trong phản ứng này được rửa trên phễu với lượng tối thiểu MeCN (1mL). Rửa bã lọc bằng nước (3 X 10mL). Làm khô chất rắn còn lại trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 60 C trong 4 giờ để tạo ra 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-((4-(thiomorpholinometyl)-benzyl)oxy)isoindolin-1,3-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (225mg, 86%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 18/82 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 6,96 phút (99,3%); nhiệt độ nóng chảy: 221-223°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6)□ δ□ 1,96 - 2,10 (m, 1H, CHH), 2,41 - 2,66 (m, 11H, 4 x CH_2, 3 x CHH), 2,80 - 2,97 (m, 1H, CHH), 3,50 (s, 2H, CH_2N), 5,09 (dd, J = 5,3, 12,8 Hz, 1H, CH), 5,35 (s, 2H, CH_2O), 7,26 - 7,40 (m, 2H, Ar), 7,42 - 7,53 (m, 2H, Ar), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,83 (dd, J = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6)□ δ □21,21, 26,38, 30,16, 47,99, 53,65, 61,49, 69,19, 114,75, 115,82, 119,45, 126,52, 128,12, 132,51, 134,00, 136,23, 137,16, 154,78, 164,55, 166,00, 169,13, 171,98; LCMS: MH = 480; Tính toán theo phân tích đối với $C_{25}H_{25}N_3O_5S$ + 0,28 H_2O: C, 61,96; H, 5,32; N, 8,67; S, 6,62; Phân tích được: C, 61,97; H, 5,12; N, 8,63; S, 6,55.

5.66 3-(4-((6-(MORPHOLINOMETYL)IMIDAZO[1,2-A]PYRIDIN-2-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Bổ sung etyl 3-bromo-2-oxopropanoat (9,0g, 46,2mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 5-metylpyridin-2-amin (5,0g, 46,2mmol) trong Etanol (50mL). Hồi lưu hỗn hợp thu được trong 18 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và cô. Hòa tan phần cặn còn lại trong CH_2Cl_2 (100mL) và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (40mL), nước (40mL), nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (SiO_2, 20% EtOAc/CH_2Cl_2 trong 20 phút sau đó đến EtOAc 100% trong thời gian 30 phút) để tạo ra etyl 6-metylimidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxylat (3,8g, 40%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,44 (t, J=6 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,42-4,49 (q, J=6 Hz, 2H), 7,07-7,11 (dd, J=3 và 12 Hz, 1H), 7,56-7,59 (d, J=9 Hz, 1H), 7,90-7,91 (d, J=3 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H).

Bước 2: Gia nhiệt hỗn hợp chứa etyl 6-metylimidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxylat (3,7g, 18,2mmol) và N-bromosuxinimit (3,2g, 18,2mmol) trong metyl axetat (50mL) ở nhiệt độ 60°C trong khay dầu có chiếu sáng bằng bóng đèn 300W lên hỗn hợp phản ứng này trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và pha loãng bằng EtOAc (50mL) và rửa bằng nước (2X35mL), nước muối (35mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (SiO_2, 20% EtOAc/CH_2Cl_2 trong 25 phút) để tạo ra etyl 3-bromo-6-metylimidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxylat (4,7g, 90%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,46 (t, J=6 Hz, 3H), 2,41 (s, 3H), 4,45-4,52 (q, J=6 Hz, 2H), 7,16-7,19 (dd, J=3 và 9 Hz, 1H), 7,58-7,61 (d, J=9 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14,41, 18,45, 61,35, 99,75, 118,46, 121,90, 124,57, 129,95, 133,55, 144,27, 162,45.

Bước 3: Hỗn hợp chứa etyl 3-bromo-6-metylimidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxylat (4,5g, 15,8mmol), N-bromosuxinimit (2,8g, 17,8mmol) và 2,2'-azobisisobutyronitril (0,6g) trong CCl_4 (75mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 75°C trong khay dầu có chiếu sáng bằng bóng đèn 300W lên hỗn hợp phản ứng này trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và lọc và rửa chất rắn bằng CH_2Cl_2 (40mL). Cô dịch lọc và hòa tan phần cặn còn lại trong CH_2Cl_2 (100mL) và rửa bằng nước (2X30mL), nước muối (30mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_2Cl_2 trong 5 phút sau đó đến 10% EtOAc/CH_2Cl_2 trong thời gian 5 phút và giữ trong

15 phút sau đó đến 20% trong 5 phút và giữ trong 15 phút) để tạo ra etyl 3-bromo-6-(bromometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxylat (2,5g, 44%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,47(t, J=6 Hz, 3H), 4,46-4,52 (q, J=6 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 7,35-7,39 (dd, J=3 và 9 Hz, 1H), 7,68-7,71 (d, J=9 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14,35, 29,60, 61,54, 100,79, 119,60, 123,28, 125,38, 128,28, 134,56, 144,45, 162,09.

Bước 4: Bổ sung dung dịch chứa etyl 3-bromo-6-(bromometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxylat (2,4g, 6,7mmol) trong axeton (50mL) và DMF (40mL) vào hỗn hợp được khuấy chứa morpholin (0,9g, 10,1 mol), kali cacbonat (3,3g, 23,6mmol) và lượng chất xúc tác 18-crown-6 trong axeton (50mL) ở nhiệt độ 60°C trong khay dầu. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 60°C trong khay dầu trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và lọc. Cô dịch lọc và hòa tan phần cặn còn lại trong EtOAC (100mL) và rửa bằng nước (2X35mL), nước muối (35mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và khuấy chất rắn còn lại với ete để tạo ra etyl 3-bromo-6-(morpholinometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxylat (1,4g, 55%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,47 (t, J=6 Hz, 3H), 2,48-2,51 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,72-3,75 (m, 4H), 4,46-4,53 (q, J=6 Hz, 2H), 7,39-7,42 (d, J=9 Hz, 1H), 7,63-7,66 (d, J=9 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H).

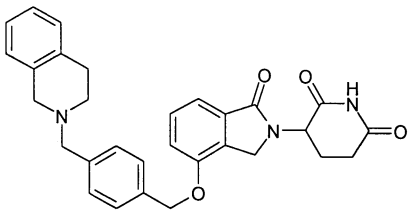
Bước 5: Bổ sung từ từ $LiAlH_4$/THF (1M, 3,9mL, 3,9mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 3-bromo-6-(morpholinometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxylat (1,2g, 3,3mmol) trong THF (40mL) ở nhiệt độ 0-5°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Dừng phản ứng của hỗn hợp phản ứng này bằng nước (1mL), NaOH 2N (1mL), nước (4mL). Lọc hỗn hợp này và rửa chất rắn bằng CH_2Cl_2 (40mL). Rửa dịch lọc bằng nước muối (35mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng để tạo ra (6-(morpholinometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metanol (0,6g, 75%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,45-2,50 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,70-3,74 (m, 4H), 4,84 (s, 2H), 7,19-7,22 (dd, J=3 và 9 Hz, 1H), 7,47-7,52 (m, 2H), 8,02 (s, 1H).

Bước 6: Triphenylphosphin liên kết polyme (2,5g, 3,4mmol) trong THF (30mL) được làm lạnh trong khay nước đá đến 3°C. Bổ sung từ từ diisopropyl azadicarboxylat (0,6g, 3,2mmol) ở nhiệt độ 3-5°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 3°C trong 10 phút, bổ sung từ từ dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,7g, 2,3mmol) và (6-(morpholinometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metanol (0,6g, 2,3mmol) trong THF

(70mL) ở nhiệt độ 5-10°C. Sau khi khuấy trong 5 phút, bỏ bình nước đá và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và cô dịch lọc. Hòa tan phần cặn còn lại trong CH_2Cl_2 (100mL) và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (35mL), nước (35mL), nước muối (35mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_2Cl_2 trong 5 phút sau đó đến 3% CH_3OH/CH_2Cl_2 trong 5 phút và giữ trong 15 phút sau đó đến 5% trong 5 phút và giữ trong 15 phút sau đó đến 10% trong 5 phút và giữ trong 10 phút) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-((6-(morpholinometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,5g, 43%).

Bước 7: Dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-((-6-(morpholinometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,5g, 0,9mmol) trong THF (15mL) được làm lạnh trong khay nước đá/axeton khô trong 5 phút. Bổ sung dung dịch chứa kali tert-butoxit/THF (1M, 1,0mL, 1,0mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong bình -78°C trong 1 giờ. Dừng phản ứng của hỗn hợp phản ứng này bằng HCl 1N (3mL) và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước (20mL) và bazơ hóa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (8mL) đến pH=8. Chiết hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 (3X30mL) và dung dịch hữu cơ sau khi được kết hợp lại được rửa bằng nước muối (25mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và phần còn lại được kết tủa bằng ete để tạo ra 3-(4-((6-(morpholinometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,4g, 83%): nhiệt độ nóng chảy 155-157°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,97-2,01 (m, 1H), 2,36-2,39 (m, 4H), 2,39-2,60 (m, 2H), 2,85-2,96 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,55-3,58 (m, 4H), 4,20-4,26 (d, J=18Hz, 1H), 4,36-4,41 (d, J=18 Hz, 1H), 5,08-5,14 (dd, J=6 và 12 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,31-7,33 (d, J=9 Hz, 1H), 7,46-7,51 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 10,98 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,18, 45,06, 51,55, 52,97, 59,13, 64,61, 66,13, 111,89, 115,03, 115,18, 116,24, 122,06, 125,67, 126,91, 129,77, 133,27, 141,58, 143,90, 153,45, 167,99, 170,96, 172,81; Tính toán đối với $C_{26}H_{27}N_5O_5$+0,2CH_2Cl_2: C, 62,13; H, 5,45; N, 13,83. Phân tích được: C, 62,16; H, 5,74; N, 13,13.

5.67 3-{4-[4-(3,4-DIHYDRO-1H-ISOQUINOLIN-2-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2, 6-DION



Bước 1: Điều chế metyl este của axit 4-Carbamoyl-4-{4-[4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-ylmetyl)-benzyloxy] -1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric

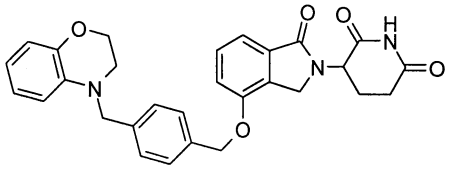
Bổ sung 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (0,124g, 0,934mmol) và DIPEA (0,272mL, 1,557mmol) vào dung dịch CH_3CN chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,37g, 0,778mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này sau đó chiết bằng CH_2Cl_2 và nước. Cô lớp hữu cơ này và tạo ra metyl este của axit 4-Carbamoyl-4-{4-[4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-ylmetyl)-benzyloxy] -1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng (0,4g, 97%). Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2 Điều chế 3-{4-[4-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2, 6-dion

Bổ sung kali tert-butoxit (0,094g, 0,834mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch CH_3CN chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,4g, 0,758mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Dừng phản ứng này bằng cách bổ sung 5mL HCl 1N, sau đó bổ sung $NaHCO_3$ (bão hòa, 5mL). Hỗn hợp này được bổ sung CH_2Cl_2 (20mL), nước (20mL) và chiết. Cô lớp hữu cơ này và tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn này được kết tính lại từ 4mL CH_3CN để tạo ra chất rắn màu trắng 170mg (45%). nhiệt độ nóng chảy: 173-175°C. LC-MS m/e= 496. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient 5/95 đến 5/95 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O trong thời gian 5 phút và lưu ở 95/5 trong 5 phút: 6,43 phút (97%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,86 - 2,11 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, J = 4,4, 13,3 Hz, 1H, CHH), 2,52 - 2,62 (m, 1H, CHH), 2,63 - 2,74 (m, 2H, CH_2), 2,74 - 2,84 (m, 2H, CH_2), 2,84 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,54 (s, 2H, CH_2), 3,65 (s, 2H, CH_2), 4,13 - 4,54 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,24 (s, 2H, CH_2), 6,82 - 7,20 (m, 4H, Ar), 7,26 - 7,68 (m, 7H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH),^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 28,64, 31,20, 45,10, 50,16, 51,58, 55,40, 61,48,

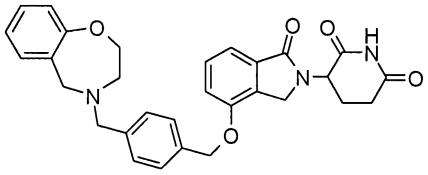
69,44, 114,98, 115,23, 125,43, 125,94, 126,32, 127,72, 128,41, 128,82, 129,82, 129,95, 134,05, 134,69, 135,29, 138,10, 153,51, 170,98, 172,83. Tính toán theo phân tích đối với $C_{30}H_{29}N_3O_4$ +0,3 H_2O; C% 71,92; H% 5,96; N% 8,39; Phân tích được:C% 71,55; H% 5,72; N% 8,22.

5.68 3-{4-[4-(2,3-DIHYDRO-BENZO[1,4]OXAZIN-4-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



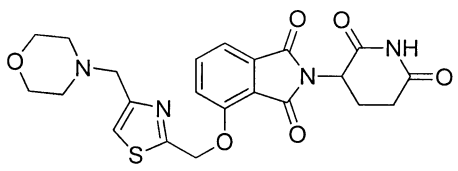
Bổ sung dung dịch 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin (128mg, 0,9mmol) trong axetonitril (2mL) và DIPEA (0,21mL, 1,2mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (350mg, 0,79mmol) trong axetonitril (8mL). Khuấy dung dịch màu vàng sáng tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 24 giờ. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế để tạo ra 3-{4-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (208mg, hiệu suất 53%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 55/45, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,50min (99,0%); nhiệt độ nóng chảy: 145-147°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,91 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,33 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,35 - 3,43 (m, 2H, CH_2), 4,14 - 4,45 (m, 4H, CHH, CHH, CH_2), 4,47 (s, 2H, CH_2), 5,10 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,21 (s, 2H, CH_2), 6,44 - 6,56 (m, 1H, Ar), 6,57 - 6,76 (m, 3H, Ar), 7,22 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,59 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NHH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,31, 31,16, 45,06, 47,06, 51,55, 53,57, 64,03, 69,32, 112,27, 114,91, 115,20, 115,77, 116,91, 121,24, 127,20, 127,96, 129,78, 129,95, 133,28, 135,17, 135,21, 138,23, 143,46, 153,45, 167,99, 170,95, 172,81; LCMS MH = 498; Phân tích Tính toán đối với $C_{29}H_{27}N_3O_5$+0,3H_2O : C, 69,25; H, 5,53; N, 8,35; Phân tích được: C, 69,01; H, 5,29; N, 8,25.

5.69 3-{4-[4-(2,3-DIHYDRO-5H-BENZO[F][1,4]OXAZEPIN-4-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (350mg, 0,79mmol) và DIPEA (0,21mL, 1,1mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin (141mg, 0,9mmol) trong axetonitril (8mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ trước khi bổ sung 3-(4-(4-(bromometyl)benzyl oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (30mg, 0,07mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ và hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 3-{4-[4-(2,3-Dihydro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (216mg, hiệu suất 54%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 23/77, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,16min (99,7%); nhiệt độ nóng chảy: 148-150°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,57 (d, J = 17,8 Hz, 1H, CHH), 2,81 - 3,04 (m, 3H, CH_2, CHH), 3,62 (s, 2H, CH_2), 3,75 (s, 2H, CH_2), 3,95 - 4,06 (m, 2H, CH_2), 4,26 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,03 - 5,17 (m, 1H, CHH), 5,24 (s, 2H, CH_2), 6,91 - 7,09 (m, 3H, Ar), 7,13 - 7,25 (m, 1H, Ar), 7,33 (d, J = 7,2 Hz, 4H, Ar), 7,39 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,16, 45,07, 51,55, 57,28, 57,73, 57,87, 69,41, 69,87, 115,00, 115,22, 120,38, 123,08, 127,66, 128,36, 128,68, 129,78, 129,95, 130,53, 131,62, 133,30, 135,25, 138,62, 153,48, 159,60, 167,99, 170,96, 172,81; LCMS MH = 512; Phân tích Tính toán đối với $C_{30}H_{29}N_3O_5$+0,4H_2O : C, 69,46; H, 5,79; N, 8,10; Phân tích được: C, 69,25; H, 5,53; N, 8,35.

5.70 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)-4-((4-(MORPHOLINOMETYL)THIAZOL-2-YL)METOXY)ISOINDOLIN-1,3-DION



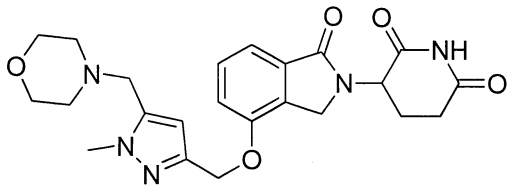
Bước 1: Bổ sung Triphenylphosphin liên kết polyme (1,6mmol/g, 3,5g, 5,6mmol) vào dung dịch được khuấy chứa dimetyl 3-hydroxyphtalat (647mg, 3,08mmol) trong THF (30mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (1,13g, 5,6mmol), sau khi khuấy trong 10 phút, bổ sung (4-(morpholinometyl)thiazol-2-yl)metanol (600mg, 2,80mmol), khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và lọc. Rửa nhựa này bằng etyl axetat (10 x 30mL). Các lớp hữu cơ sau khi được gom lại được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO (cột 40g, $MeOH/CH_2Cl_2$ gradient từ 0% đến 5% trong 50 phút) để tạo ra dimetyl 3-((4-(morpholinometyl)thiazol-2-yl)metoxy)phtalat (800mg, hiệu suất 70%).

Bước 2: Gia nhiệt hỗn hợp chứa dimetyl 3-((4-(morpholinometyl)thiazol-2-yl)metoxy)phtalat (320mg, 0,787mmol) và natri hydroxit (10mL, 30,0mmol) trong Etanol (20mL) đến nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng này đến khô trong chân không, bổ sung nước (20mL), chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (2 x 10mL), lớp nước được phân tách và được axit hóa bằng HCl (3N, 15mL), sau đó làm bay hơi trong chân không đến khô. Sản phẩm thô được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Gia nhiệt hỗn hợp chứa axit 3-((4-(morpholinometyl)thiazol-2-yl)metoxy)phtalic (298mg, 0,787mmol) và 3-aminopiperidin-2,6-dion hydroclorua (155mg, 0,944mmol) trong pyridin (20mL) đến nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Làm bay hơi pyridin đến khô trong chân không, phần cặn còn lại được phân chia giữa natri bicacbonat bão hòa (20mL) và etyl axetat (50mL), lớp hữu cơ được phân tách, rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, làm bay hơi dung môi phản ứng và tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (điều kiện gradient: axetonitril trong nước 0-20%, axit formic 0,1% trong 15 phút) để tạo ra 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-((4-(morpholinometyl)thiazol-2-yl)metoxy)isoindolin-1,3-dion (39mg, hiệu suất 11%); nhiệt độ nóng chảy: 210-212°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,92 - 2,14 (m, 1H, CHH), 2,42 (d, J = 4,2 Hz, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2,55 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,77 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,49 - 3,58 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,60 (s, 2H, CH_2), 4,95 - 5,22 (m, 1H, CH), 5,66 (s, 2H, CH_2), 7,44 - 7,58 (m, 2H, Ar), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,93, 30,90, 48,78, 52,99, 57,52, 66,11, 67,56, 116,18, 116,82, 118,28, 120,45, 133,26, 136,97, 152,88, 154,60, 164,44, 165,07, 166,64, 169,84, 172,72;

HPLC: Nước Xterra C-18, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 25/75 CH_3CN/0,1% $HCOONH_4$ t_R = 4,34 (99,30%); Phân tích Tính toán đối với $C_{23}H_{24}N_4O_8S$ C, 53,48; H, 4,68; N, 10,85; Phân tích được: C, 49,86; H, 4,42; N, 10,50.

5.71 3-(4-((1-METYL-5-(MORPHOLINOMETYL)-1H-PYRAZOL-3-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Bình đáy tròn dung tích 250mL được nạp metyl 1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-carboxylat (2g, 12,97mmol), NBS (2,309g, 12,97mmol), AIBN (0,213g, 1,297mmol) và CCl4 (40mL, 415mmol). Hỗn hợp này được hồi lưu trong môi trường khí nitơ qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng này, lọc chất rắn ra, làm bay hơi dịch lọc đến khô, phần cặn còn lại được tinh chế bằng ISCO (cột 120g, gradient etyl axetat/Hexan từ 0% đến 30% trong 50 phút, 30% 30 phút) để tạo ra metyl 5-(bromometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat (500mg, hiệu suất 17%); ^{1}H NMR (CLOFORM-d) δ 3,93 (s, 3H, CH_3), 3,99 (s, 3H, CH_3), 4,47 (s, 2H, CH_2), 6,83 (s, 1H, Ar).

Bước 2: Bổ sung morpholin (0,280mL, 3,22mmol) và trietyl amin (0,449mL, 3,22mmol) vào dung dịch chứa metyl 5-(bromometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat (500mg, 2,145mmol) trong axetonitril (30mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ. Làm bay hơi dung môi phản ứng đến khô, phần cặn còn lại được phân chia giữa etyl axetat (50mL) và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (20mL), rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, làm bay hơi dung môi phản ứng để tạo ra metyl 1-metyl-5-(morpholinometyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat (450mg, hiệu suất 88%); ^{1}H NMR (CLOFORM-d) δ 2,45 (br. s., 4H, CH_2, CH_2), 3,52 (br. s., 2H, CH_2), 3,70 (br. s., 4H, CH_2, CH_2), 3,93 (s, 3H, CH_3), 4,00 (s, 3H, CH_3), 6,54 - 6,87 (m, 1H, Ar).

Bước 3: Bổ sung Dibal-H (5,64mL, 5,64mmol) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp chứa metyl 1-metyl-5-(morpholinometyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat (450mg, 1,881mmol) trong THF (15mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi phản ứng trong chân không, phần cặn còn lại được phân chia giữa muối

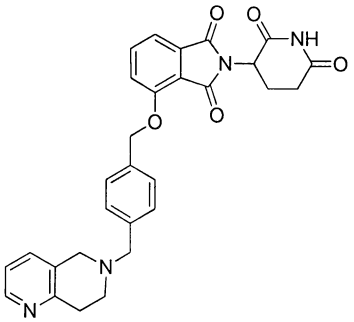
Rochelle (1,0 M, 10mL) và etyl axetat (50mL), pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng etyl axetat (3x20mL). Các lớp hữu cơ sau khi được gom lại được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (5mL) và nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô để tạo ra (1-metyl-5-(morpholinometyl)-1H-pyrazol-3-yl)metanol (300mg, hiệu suất 76%); ^{1}H NMR (CLOFORM-d) δ 2,47 (br. s., 4H, CH_2, CH_2), 3,52 (br. s., 2H, CH_2), 3,72 (d, J = 2,1 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 3,90 (s, 3H, CH_3), 4,65 (s, 2H, CH_2), 6,17 (br. s., 1H, Ar).

Bước 4: Bổ sung Triphenylphosphin liên kết polyme (1,6mmol/g, 1,78g, 2,84mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (415mg, 1,420mmol) trong THF (30mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung DIAD (574mg, 2,84mmol), sau khi khuấy trong 10 phút, bổ sung dung dịch (1-metyl-5-(morpholinometyl)-1H-pyrazol-3-yl)metanol (300mg, 1,420mmol) trong THF (10mL), khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc nhựa và rửa bằng etyl axetat (10 x 30mL). Dịch lọc sau khi được gom lại được làm bay hơi đến khô, tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO (cột 40g, MeOH trong DCM gradient từ 0-5% trong 40 phút) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-((1-metyl-5-(morpholinometyl)-1H-pyrazol-3-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (270mg, hiệu suất 39%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,92 - 2,30 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2,30 - 2,42 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,49 (s, 5H, CH_2, CH_3), 3,52 - 3,63 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,80 (s, 3H, CH_3), 4,25 - 4,57 (m, 2H, CH_2), 4,25 - 4,57 (m, 2H, CH_2), 4,71 (dd, J = 4,7, 10,2 Hz, 1H, CH), 5,09 (s, 2H, CH_2), 5,02 - 5,19 (m, 2H, CH_2), 6,27 (s, 1H, Ar), 7,18 (s, 1H, NHH), 7,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,32 - 7,40 (m, 1H, Ar), 7,40 - 7,51 (m, 1H, Ar), 7,57 (s, 1H, NHH).

Bước 5: Bổ sung kali tert-butoxit (63,6mg, 0,566mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-((1-metyl-5-(morpholinometyl)-1H-pyrazol-3-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (250mg, 0,515mmol) trong THF, khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dừng phản ứng này bằng cách bổ sung dung dịch nước HCl (1N, 1,5mL). Loại dung môi phản ứng trong chân không, phần cặn còn lại được phân chia giữa natri bicacbonat bão hòa (5mL) và etyl axetat (30mL), lớp hữu cơ được phân tách và rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat và lọc, làm bay hơi dịch lọc đến khô, chất rắn này được huyền phù đặc lại bằng ete (10mL) và lọc để tạo ra 3-(4-((1-metyl-5-(morpholinometyl)-1H-pyrazol-3-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (130mg, hiệu suất 56%); nhiệt độ nóng chảy: 125-127°C; ^{1}H NMR

(DMSO-d_6) δ 1,99 (d, 1H, CHH), 2,35 (d, J = 4,0 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 2,46 (br. s., 1H, CHH), 2,52 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,49 (s, 2H, CH_3), 3,51 - 3,62 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,80 (s, 3H, CH_3), 4,12 - 4,43 (m, 2H, CH_2), 5,03 - 5,17 (m, 3H, CH_2, CH), 6,26 (s, 1H, Ar), 7,31 (d, J = 7,4 Hz, 1H, Ar), 7,35 - 7,43 (m, 1H, Ar), 7,43 - 7,55 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,31, 30,38, 31,18, 36,41, 45,07, 51,55, 52,23, 52,93, 64,00, 66,08, 106,66, 115,07, 115,18, 129,74, 129,89, 133,24, 139,35, 145,27, 153,46, 167,97, 170,96, 172,81; HPLC: Nước Xterra C-18, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 25/75 CH_3CN/0,1% $HCOONH_4$ t_R = 3,31 (97,56%); Phân tích Tính toán đối với $C_{23}H_{27}N_5O_5$ + 0,4 EtOAc C, 60,45; H, 6,23; N, 14,33; Phân tích được: C, 60,10; H, 6,04; N, 14,70.

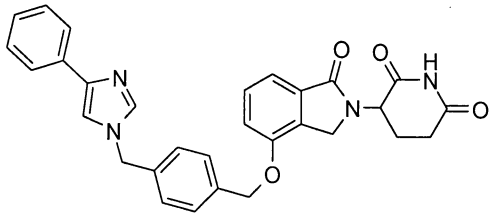
5.72 4-((4-((7,8-DIHYDRO-1,6-NAPHTHYRIDIN-6(5H)-YL)METYL)BENZYL)OXY)-2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)ISOINDOLIN-1,3-DION



Vào hỗn hợp chứa 4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion (250mg, 0,547mmol) và 5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin (81mg, 0,601mmol) trong MeCN khô (10mL), được bổ sung DIEA (0,334mL, 1,914mmol). Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm lên đến 80°C và bỏ nắp lọ phản ứng ra. Hầu hết các chất rắn được hòa tan và cô hỗn hợp này đến thể tích bằng ~1/2 thể tích ban đầu. Sau ~2,5 giờ, hỗn hợp này được để mát đến nhiệt độ trong phòng bằng cách khuấy nhẹ. Huyền phù đặc sánh được tạo thành, được làm già ở nhiệt độ 4°C qua đêm. Huyền phù đặc này được xử lý với DIEA (250µL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó lọc huyền phù đặc này trên phễu thủy tinh cỡ trung bình kèm hút và rửa bã lọc bằng nước (~30mL). Chất rắn thu được được hút khô và sau đó làm khô hơn nữa trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 50°C trong 6 giờ để tạo ra 4-((4-((7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5H)-

yl)metyl)benzyl)oxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (275mg, 99%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 15/85 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 5,08 phút (99,9%); nhiệt độ nóng chảy: 165-167°C; ^1H NMR (DMSO-d_6)□ δ □1,93 - 2,15 (m, 1H, CHH), 2,38 - 2,65 (m, 2H, CHH, CHH), 2,73 - 3,01 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 3,58 (s, 2H, CH_2), 3,70 (s, 2H, CH_2), 5,09 (dd, J = 5,4, 12,7 Hz, 1H, CH), 5,37 (s, 2H, CH_2O), 7,12 (dd, J = 4,7, 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,34 - 7,54 (m, 6H, Ar), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,83 (dd, J = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 8,33 (dd, J = 1,7, 4,7 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH; ^{13}C NMR (DMSO-d_6)□ δ □21,95, 30,90, 31,89, 48,73, 50,02, 54,26, 61,13, 69,95, 115,50, 116,58, 120,19, 120,95, 127,36, 128,84, 129,81, 133,26, 134,17, 134,87, 136,99, 138,05, 147,15, 154,38, 155,53, 165,29, 166,75, 169,87, 172,72; LCMS: MH = 511; Tính toán theo phân tích đối với $C_{29}H_{26}N_4O_5$ + 0,6 H_2O: C, 66,81; H, 5,26; N, 10,57; Phân tích được: C, 66,75; H, 5,28; N, 10,84.

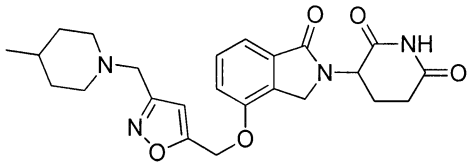
5.73 3-{1-OXO-4-[4-(4-PHENYL-IMIDAZOL-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (500mg, 1,1mmol) và DIPEA (0,30mL, 1,7mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa 4-phenyl-1H-imidazol (179mg, 1,2mmol) trong axetonitril (15mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ và gia nhiệt ở nhiệt độ 40°C trong 7 giờ trước khi bổ sung EtOAc (60mL), nước (15mL) và nước muối (15mL) vào hỗn hợp. Sau đó bổ sung axetonitril (20mL) vào chất rắn được hòa tan. Chiết dung dịch thu được và cô lớp hữu cơ trong chân không. Tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO để tạo ra 3-{1-Oxo-4-[4-(4-phenyl-imidazol-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (190mg, hiệu suất 33%). ROESY xác nhận cấu trúc đồng phân của sản phẩm. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 25/75, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,84 phút (99,9%); nhiệt độ nóng chảy: 246-248°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,99 (br. s., 1H, CHH), 2,33 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,60 (m, 1H, CHH), 2,81 - 2,99 (m, 1H, CHH), 4,23 (d, J = 17,6 Hz, 1H,

CHH), 4,39 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,09 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 4H, CH_2, CH_2), 7,12 - 7,23 (m, 1H, Ar), 7,23 - 7,39 (m, 6H, Ar), 7,39 - 7,54 (m, 3H, Ar), 7,68 (d, J = 1,3 Hz, 1H, imdazol H), 7,70 - 7,78 (m, 2H, Ar), 7,83 (d, J = 1,3 Hz, 1H, imdazol H), 10,95 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,30, 31,15, 45,04, 49,45, 51,53, 69,17, 114,90, 115,23, 115,79, 124,11, 126,17, 127,63, 128,12, 128,40, 129,78, 129,93, 133,28, 134,44, 136,17, 137,45, 137,94, 140,90, 153,38, 167,96, 170,93, 172,80; LCMS MH = 507; Phân tích Tính toán đối với $C_{30}H_{26}N_4O_4$+0,1H_2O : C, 70,88; H, 5,19; N, 11,00; Phân tích được: C, 70,66; H, 4,87; N, 10,83.

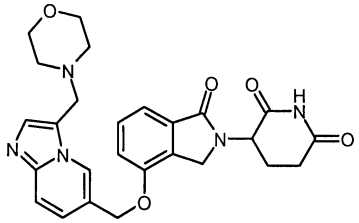
5.74 3-(4-((3-((4-METYLPIPERIDIN-1-YL)METYL)ISOXAZOL-5-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Hỗn hợp chứa (5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)isoxazol-3-yl)metyl metansulfonat (,25g, 0,556mmol) trong axetonitril (10mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Bổ sung 4-Metylpiperidin (0,066g, 0,668mmol) và TEA (0,073g, 0,719mmol). Bỏ bình nước đá và khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ. Hỗn hợp này được phân chia giữa EtOAc (100mL) và nước (100mL) và rửa pha hữu cơ bằng nước (100mL). Sau đó, chiết pha hữu cơ bằng 1% dung dịch nước HCl (100mL) và dịch chiết được bazơ hóa bằng dung dịch nước Na_2CO_3 5% (50mL) và được chiết trong EtOAc (2 x 75mL). Các lớp hữu cơ sau khi được kết hợp lại được rửa bằng nước (100mL), làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi, tạo ra 180mg (72%), dưới dạng chất rắn màu trắng; nhiệt độ nóng chảy 168-170 °C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 10/90 gradient đến 90/10 CH_3CN/H_3PO_4 0,1% trong 10 phút: 4,95 (97,98%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,87 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,01 - 1,19 (m, 2H), 1,21 - 1,38 (m, 1H), 1,49 - 1,65 (m, 2H), 1,88 - 2,04 (m, 3H), 2,36 - 2,47 (m, 1H), 2,54 - 2,62 (m, 1H), 2,68 - 2,80 (m, 2H), 2,83 - 2,99 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 4,24 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,33 - 7,44 (m, 2H), 7,46 - 7,57 (m, 1H), 10,97 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,73, 22,33, 29,97, 31,20, 33,79, 45,05, 51,61, 52,64, 53,14, 60,72, 104,53, 115,10, 115,97, 129,85, 129,98, 133,51, 152,67, 161,56, 167,06, 167,82, 170,94, 172,82. Phân tích Tính toán đối

với $C_{24}H_{28}N_4O_5 + H_2O$: C, 61,26%; H, 6,43%; N, 11,91%; Phân tích được: C, 61,41%; H, 6,33%; N, 12,10%.

5.75 3-(4-((3-(MORPHOLINOMETYL)IMIDAZO[1,2-A]PYRIDIN-6-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Hỗn hợp chứa etyl 6-aminonictinat (8,3g, 49,9mmol) và cloaxetaldehyt (50% trong nước, 15,7g, 99,9mmol) trong CH_3CN (200mL) được hồi lưu trong 17 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và cô. Khuấy phần cặn còn lại với CH_2Cl_2 (100mL) và bazơ hóa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (120mL). Chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (2X40mL) và dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_2Cl_2 trong 5 phút sau đó đến 3% CH_3OH/CH_2Cl_2 trong 5 phút và giữ trong 15 phút sau đó đến 5% trong 5 phút và giữ trong 15 phút) để tạo ra etyl imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylat (8,3g, 87%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,42 (t, J=6 Hz, 3H), 4,38-4,45 (q, J=6 Hz, 2H), 7,61-7,75 (m, 4H), 8,93 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14,33, 61,48, 113,49, 116,89, 117,13, 124,09, 130,02, 135,33, 145,93, 164,87.

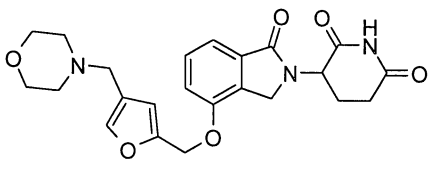
Bước 2: Hỗn hợp chứa etyl imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylat (2,9g, 15,4 mmon), 37% dung dịch nước formaldehyt (1,3g, 15,4mmol) và morpholin (1,4g, 15,4mmol) trong axit axetic băng (5mL) được làm ấm ở nhiệt độ 50°C trong 3 h sau đó stirred ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng CH_2Cl_2 (40mL) và được bazơ hóa bằng NaOH 2N to pH=8. Chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (2X40mL) và dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng để tạo ra etyl 3-(morpholinometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylat (4,1g, 92%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,36 (t, J=6 Hz, 3H), 2,37-2,40 (m, 4H), 3,54-3,57 (m, 4H), 3,92 (s, 2H), 4,33-4,40 (q, J=6 Hz, 2H), 7,63-7,65 (m, 3H), 9,18-9,19 (d, J=3 Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14,07, 51,06, 52,81, 60,99, 66,18, 115,12, 116,58, 121,62, 122,95, 129,67, 134,98, 145,71, 164,47.

Bước 3: Dung dịch chứa etyl3-(morpholinometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylat (4,1g, 14,2mmol) trong THF (50mL) được làm lạnh trong khay nước đá. Bổ sung từ từ dung dịch chứa lithi tri-tert-butoxynhôm hydrua/THF (1M, 29mL, 29mmol). Sau khi khuấy trong 5 phút, bỏ bình nước đá và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và dừng bằng nước (1,5mL), NaOH 2N (1,5mL) và nước (4,5mL). Lọc hỗn hợp này và rửa dịch lọc bằng CH_2Cl_2 (100mL). Rửa dịch lọc bằng $NaHCO_3$ bão hòa (40mL), nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (SiO_2, 3% CH_3OH/CH_2Cl_2 trong 10 phút sau đó đến 10% trong 10 phút và giữ trong 30 phút) để tạo ra (3-(morpholinometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)metanol (1,5g, 42%): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2,42-2,45 (m, 4H), 3,64-3,67 (m, 4H), 3,78 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 7,18-7,22 (dd, J=3 và 9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,53-7,56 (d, J=9 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H).

Bước 4: Hỗn hợp chứa triphenylphosphin liên kết polyme (6,2g, 8,7mmol) trong THF (40mL) được làm lạnh trong khay nước đá đến 3°C. Bổ sung từ từ diisopropylazadicarboxylat (1,5g, 7,6mmol) ở nhiệt độ 3-5°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 3°C trong 10 phút, bổ sung từ từ dung dịch chứa (3-(morpholinometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)metanol (1,4g, 5,8mmol) và metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,7g, 5,8mmol) trong THF (120mL) ở nhiệt độ 5-8°C. Sau khi khuấy trong 10 phút, bỏ bình nước đá và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và cô dịch lọc. Hòa tan phần cặn còn lại trong CH_2Cl_2 (120mL) và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (40mL), nước (40mL), nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_2Cl_2 trong 5 phút sau đó đến 3% CH_3OH/CH_2Cl_2 trong 5 phút và giữ trong 10 phút sau đó đến 5% trong 5 phút và giữ trong 20 phút) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-((3-(morpholinometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,3g, 43%): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2,17-2,18 (m, 1H), 2,37-3,45 (m, 7H), 3,62-3,65 (m, 7H), 3,82 (s, 2H), 4,38-4,43 (d, J=15 Hz, 1H), 4,51-4,57 (d, J=18 Hz, 1H), 4,94-4,96 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,68 (b, 1H), 6,51 (b, 1H), 7,13-7,16 (dd, J=6 và 9 Hz, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,65-7,68 (d, J=9 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 24,24, 30,45, 45,22, 51,80, 52,61, 53,36, 53,89, 66,93, 68,07, 114,09, 116,25, 118,08, 120,30, 120,59, 123,97, 124,45, 129,92, 130,23, 133,65, 134,44, 146,03, 163,47, 169,14, 171,55, 172,83.

Bước 5: Dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-((3-(morpholinometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,2g, 2,4mmol) trong THF (30mL) được làm lạnh trong khay nước đá/axeton khô trong 15 phút. Bổ sung từ từ dung dịch chứa kali tert-butoxit/THF (1M, 2,6mL, 2,6mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong bình -78°C trong 1 giờ sau đó được làm ấm lên 0°C trong 1 giờ. Dừng phản ứng của hỗn hợp phản ứng này bằng HCl 1N (5mL) và bổ sung nước (20mL). Hỗn hợp này được bazơ hóa bằng $NaHCO_3$ bão hòa đến pH=8 và chiết bằng CH_2Cl_2 (3X30mL). Dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng nước muối (30mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_2Cl_2 trong 5 phút sau đó đến 3% CH_3OH/CH_2Cl_2 trong 5 phút và giữ trong 10 phút sau đó đến 5% trong 5 phút và giữ trong 15 phút) để tạo ra 3-(4-((3-(morpholinometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,8g, 69%): nhiệt độ nóng chảy 170-172°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,96-2,01 (m, 1H), 2,36-2,60 (m, 6H), 2,85-2,93 (m, 1H), 3,33-3,49 (m, 4H), 4,29 (d, J=18Hz, 1H), 4,40 (d, J=18 Hz, 1H), 5,09-5,15 (dd, J=6 và 12 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 7,35-7,62 (m, 6H), 8,63 (s, 1H), 10,98 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,39, 31,16, 44,98, 51,04, 52,79, 66,07, 67,25, 115,04, 115,44, 116,92, 120,45, 120,58, 124,43, 124,77, 129,83, 133,34, 133,79, 144,80, 153,20, 167,94, 170,93, 172,80; Tính toán đối với $C_{26}H_{27}N_5O_5$+0,2Et_2O+0,1CH_2Cl_2: C, 63,00; H, 5,74; N, 13,66. Phân tích được: C, 62,94; H, 5,98; N, 13,50.

5.76 3-(4-((4-(MORPHOLINOMETYL)FURAN-2-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Hòa tan morpholin được chưng cất (3,81mL, 43,7mmol) trong THF (300mL) và làm lạnh xuống -78°C trong môi trường khí nitơ. Bổ sung nhỏ giọt n-butyllithi (27,3mL, 43,7mmol) (1,6 M trong Hexan) vào dung dịch này và khuấy dung dịch thu được thêm 20 phút. Tiếp theo, bổ sung từ từ furan-3-carbaldehyt (4g, 41,6mmol) trong THF (8mL), sau 20 phút nữa, bổ sung nhỏ giọt sec-butyllithi (31,2mL, 43,7mmol)

(1,4 M trong xyclohexan), khuấy hỗn hợp thu được ở -78°C trong 2,5 giờ. Metyl cloformat (4,33g, 45,8mmoL) được hòa tan trong THF (8mL) được đưa vào từ từ và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 45 phút ở nhiệt độ -78°C và thêm 20 phút ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch này được đổ vào dung dịch HCl 10% lạnh trên nước đá (400mL, 2,87M). Các lớp được phân tách và chiết pha nước bằng ete (4 x 100mL), các lớp hữu cơ sau khi được gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm đến khô, sản phẩm thô được tinh chế bằng ISCO (cột 330g, EtOAc/Hexan gradient từ 0% đến 20% trong 60 phút, 20% trong 20 phút) để tạo ra metyl 4-formylfuran-2-carboxylat (1,5g, hiệu suất 23%); ^{1}H NMR (CLOFORM-d) δ 3,89 (s, 3H, CH_3), 7,09 - 7,30 (m, 2H, Ar), 9,75 (s, 1H, CHO).

Bước 2: Bổ sung morpholin (1,357mL, 15,57mmol) và axit axetic (1,783mL, 31,1mmol) vào dung dịch chứa metyl 4-formylfuran-2-carboxylat (800mg, 5,19mmol) trong diclometan (30mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 10 phút, bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (3300mg, 15,57mmol), khuấy hỗn hợp này qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng diclometan (50mL) và rửa bằng nước (2 x 30mL), natri bicacbonat bão hòa (30mL), nước muối (30mL) và làm khô bằng magie sulfat, sau khi lọc, làm bay hơi dung môi phản ứng trong chân không để tạo ra metyl 4-(morpholinometyl)furan-2-carboxylat; ^{1}H NMR (CLOFORM-d) δ 2,46 - 2,59 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,62 (s, 2H, CH_2), 3,69 - 3,79 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,89 (s, 3H, CH_3), 6,37 (d, J = 3,2 Hz, 1H, Ar), 7,14 (d, J = 3,4 Hz, 1H, Ar).

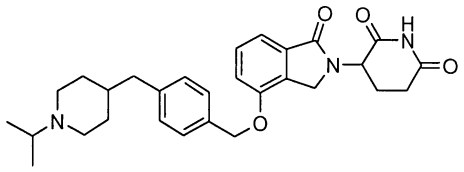
Bước 3: Bổ sung Dibal-H (14,92mL, 14,92mmol) trong toluen ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa metyl 4-(morpholinometyl)furan-2-carboxylat (1,12g, 4,97mmol) trong THF (30mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung dung dịch muối Rochelle (1,0 M, 50mL), sau đó bổ sung etyl axetat (50mL). Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng. Pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng EtOAc (3x40mL). Các lớp hữu cơ sau khi được gom lại được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (5mL) và nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô để tạo ra (4-(morpholinometyl)furan-2-yl)metanol; ^{1}H NMR (CLOFORM-d) δ 2,43 - 2,65 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,57 (s, 2H, CH_2), 3,68 - 3,85 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,61 (s, 2H, CH_2), 6,17 - 6,30 (m, 2H, Ar).

Bước 4: Bổ sung Triphenylphosphin liên kết polyme (1,6mmol/g, 1,98g, 3,16mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (615mg, 2,104mmol) trong THF (50mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung DIAD (638mg, 3,16mmol), sau khi khuấy trong 10 phút, bổ sung (4-(morpholinometyl)furan-2-yl)metanol (415mg, 2,104mmol) trong THF (10mL), khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp này, rửa nhựa này bằng etyl axetat (10 x 20mL), metanol (5 x 10mL), pha hữu cơ sau khi được kết hợp được làm bay hơi đến khô, sản phẩm thô được tinh chế bằng ISCO (cột 80g, MeOH trong DCM gradient từ 0-5% trong 45 phút) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-((4-(morpholinometyl)furan-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (440mg, hiệu suất 44%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,24 (d, J = 6,6 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 2,32 - 2,40 (m, 4H, CH_2), 3,46 - 3,52 (m, 5H, CH_2, CH_3), 3,52 - 3,57 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,26 - 4,55 (m, 2H, CH_2), 4,71 (d, J = 5,5 Hz, 1H, CHH), 5,18 (s, 2H, CH_2), 6,29 (d, J = 3,0 Hz, 1H, Ar), 6,56 (d, J = 3,2 Hz, 1H, Ar), 7,18 (s, 1H, NHH), 7,30 (d, J = 7,4 Hz, 1H, Ar), 7,35 - 7,42 (m, 1H, Ar), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,57 (s, 1H, NHH).

Bước 5: Bổ sung kali tert-butoxit(126mg, 1,120mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-((4-(morpholinometyl)furan-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (440mg, 0,933mmol) trong THF (20mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, bổ sung thêm kali terbutoxit (20mg, 0,27mmol), khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước HCl (1N, 3mL). Loại dung môi phản ứng trong chân không, phần cặn còn lại được phân chia giữa natri bicacbonat bão hòa (10mL) và etyl axetat (50mL), lớp hữu cơ được phân tách và rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat và lọc, làm bay hơi dịch lọc đến khô để tạo ra chất rắn, chất rắn này được huyền phù đặc lại trong axetonitril (4mL) và lọc để tạo ra 3-(4-((4-(morpholinometyl)furan-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (160mg, hiệu suất 39%); nhiệt độ nóng chảy:168-170°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,85 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,17 - 2,50 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2,54 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,88 (d, J = 12,3 Hz, 1H, CHH), 3,32 (br. s., 2H, CH_2), 3,56 (br. s., 4H, CH_2, CH_2), 4,13 - 4,42 (m, 2H, CH_2), 5,10 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,20 (s, 2H, CH_2), 6,09 - 6,52 (m, 1H, Ar), 6,58 (br. s., 1H, Ar), 7,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,38 - 7,46 (m, 1H, Ar), 7,46 - 7,56 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,31, 31,18, 45,06, 51,55, 52,44, 54,08, 62,16, 65,81,

109,72, 111,65, 115,42, 115,54, 129,73, 129,99, 133,34, 149,29, 152,31, 152,98, 167,90, 170,95, 172,81; HPLC: Nước Xterra C-18, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 30/70 CH_3CN/0,1% $HCOONH_4$ t_R = 3,13 (96,19%); Phân tích Tính toán đối với $C_{23}H_{25}N_3O_6$ + 0,5 H_2O C, 61,60; H, 5,84; N, 9,37; Phân tích được: C, 61,28; H, 5,79; N, 9,31.

5.77 3-{4-[4-(1-ISOPROPYL-PIPERIDIN-4-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Điều chế tert-butyl este của axit 4-{4-[2-(1-Carbamoyl-3-metoxycarbonyl-propyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-piperidin-1-carboxylic

Bổ sung triphenyl phosphen (liên kết polyme, 1,6mmol/g, 3,3g) vào huyền phù màu trắng được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (2,444g, 8,36mmol) trong THF (100mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau 10 phút, bổ sung diisopropyl diazen-1,2-dicarboxylat (2,470mL, 12,54mmol) và khuấy trong 40 phút và sau đó bổ sung tert-butyl 4-(4-(hydroxymetyl)benzyl)piperidin-1-carboxylat (3,32g, 10,87mmol) trong THF (20mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C và làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc huyền phù này, rửa bằng MeOH (2 x 20mL), CH_2Cl_2(2 x 30mL) và làm bay hơi dịch lọc để tạo ra dầu, dầu này được hòa tan trong CH_2Cl_2 (80mL), rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (50mL), cô và sau đó tinh chế bằng cột silicagel để tạo ra tert-butyl este của axit 4-{4-[2-(1-Carbamoyl-3-metoxycarbonyl-propyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-piperidin-1-carboxylic dưới dạng dầu có bọt (2,2g, hiệu suất 45%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Điều chế metyl este của axit 4-Carbamoyl-4-[1-oxo-4-(4-piperidin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric

Bổ sung hydro clorua (2M trong ete) (10mL, 38,0mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 4-(4-((2-(1-amino-5-metoxy-1,5-dioxopentan-2-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)benzyl)piperidin-1-carboxylat (2,2g, 3,80mmol) trong

CH_2Cl_2 (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 4 giờ, lọc huyền phù này, rửa bằng ete và làm khô chất rắn màu vàng thu được để tạo ra 2,02g, hiệu suất thô 111% (muối HCl). Sản phẩm này được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Điều chế metyl este của axit 4-Carbamoyl-4-{4-[4-(1-isopropyl-piperidin-4-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric

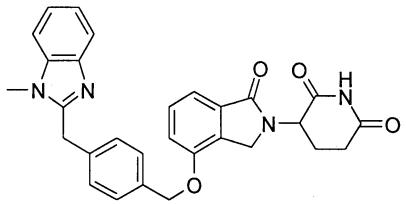
Bổ sung N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,397mL, 2,403mmol), propan-2-on (1,252mL, 16,82mmol), axit axetic (0,069mL, 1,201mmol) và Natri xyanoborohyidride (0,302g, 4,81mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(piperidin-4-ylmetyl) benzyloxy) isoindolin-2-yl)pentanoat hydroclorua (1,24g, 2,403mmol) trong MeOH (15mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước đá-nước (30mL) được đổ vào hỗn hợp này, kết tủa được tạo thành, được chiết bằng etyl axetat (100mL), rửa bằng natri bicacbonat bão hòa (2 x 40mL), nước muối (30mL), làm khô và cô tạo ra dầu có bọt màu nâu (1,11g, hiệu suất thô 89%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4: Điều chế 3-{4-[4-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion

Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,246g, 2,194mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((1-isopropylpiperidin-4-yl) metyl) benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,09g, 2,090mmol) trong tetrahydrofuran (12mL) trong bình nước đá (0°C). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Bổ sung HCl 1N (đến pH=1) vào hỗn hợp này được sau đó trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa (đến pH=7) và chiết bằng etyl axetat (3 x 30mL), rửa bằng nước muối (20mL), làm khô bằng natri sulfat và cô để tạo ra chất rắn có bọt, chất này được tinh chế bằng cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$) để tạo ra 3-{4-[4-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn có bọt màu trắng nhạt (0,33g, hiệu suất 32%); nhiệt độ nóng chảy: 182-184°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 70/30 trong 5 phút, isocratic ở 70/30 trong 5 phút ($CH_3CN/0,1\%H_3PO_4$), 5,19 phút (97,4%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 6H, CH_3, CH_3), 1,03 - 1,22 (m, 2H, CH_2), 1,35 - 1,60 (m, 3H, CH, CH_2), 1,90 - 2,10 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,34 - 2,48 (m, 2H, CHH, CH), 2,53 - 2,57 (m, 1H, CHH), 2,57 - 2,78 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,19 - 4,47 (m, 2H,

CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,20 (s, 2H, CH_2), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,36 (dd, J = 7,9, 18,9 Hz, 4H, Ar), 7,44 - 7,54 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 17,94, 22,36, 31,21, 32,13, 37,77, 42,14, 45,09, 48,18, 51,56, 53,78, 69,49, 114,95, 115,19, 127,67, 129,05, 129,81, 129,94, 133,29, 133,91, 140,32, 153,54, 168,01, 170,96, 172,83. LC/MS m/e=490. Tính toán theo phân tích đối với $C_{29}H_{35}N_3O_4$ (+0,3H_2O): C, 70,36; H, 7,26; N, 8,49. Phân tích được: C, 70,18; H, 7,06; N, 8,36.

5.78 3-{4-[4-(1-METYL-1H-BENZOIMIDAZOL-2-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Tert-butyl este của axit (4-Bromometyl-phenyl)-axetic

Dung dịch được khuấy chứa 2-(4-(bromometyl)phenyl)axit axetic (2,6g, 11,35mmol) trong thionyl clorua (20mL, 274mmol) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt. Bổ sung chất rắn màu trắng này vào dung dịch được khuấy chứa 2-metylpropan-2-ol (20mL, 213mmol) trong DCM (2mL) trong khay nước/nước đá. Khuấy hỗn hợp này trong khay nước/nước đá trong 2 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Bổ sung hỗn hợp phản ứng này vào CH_2Cl_2 (40mL). Rửa pha hữu cơ liên tục bằng H_2O (20mL), $NaHCO_3$ (bão hòa, dung dịch nước, 20mL) và nước muối (25mL) và làm khô bằng $MgSO_4$. Cô lớp hữu cơ trong chân không để tạo ra tert-butyl este của axit (4-bromo metyl-phenyl)-axetic dưới dạng chất lỏng màu vàng sáng (2,4g, hiệu suất thô 74%). 1H NMR (DMSO-d6): 1,39 (s, 9H, tBu), 3,54 (s, 2H, CH2CO2), 4,69 (s, 2H, CH2Br), 7,23, 7,39 (m, 4H, do lẫn tạp chất).

Bước 2: Metyl este của axit 4-[4-(4-tert-Butoxycarbonylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric

Bổ sung KALI CACBONAT (1,42g, 10,3mmol) vào hỗn hợp được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,5g, 5,13mmol) và tert-butyl 2-(4-(bromometyl)phenyl) axetat (2,2g, 7,7mmol) trong axetonitril (30mL).

Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ 50°C trong 27 giờ và khuấy giữa 2 lần bổ sung tert-butyl 2-(4-(bromometyl) phenyl) axetat (800mg, 2,9mmol). Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn màu nâu sáng bằng axetonitril (2 x 20mL). Cô dịch lọc trong chân không và tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO metyl este của axit 4-[4-(4-tert-Butoxycarbonylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric chất rắn dính, màu vàng sáng (2,1g, hiệu suất thô 82%) LCMS MH = 497.

Bước 3: Metyl este của axit 4-Carbamoyl-4-[4-(4-carboxymetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric

Bổ sung nước (0,38mL, 21,1mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(2-tert-butoxy-2-oxoetyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (2,1g, 4,2mmol) trong DCM (20mL) ở nhiệt độ trong phòng được, sau đó bổ sung từ từ TFA (1,63mL, 21,1mmol). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ và khuấy giữa hai lần bổ sung TFA (3,2mL) và nước (0,15mL). Hỗn hợp này được giữ trong tủ lạnh qua đêm và hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để tạo ra metyl este của axit 4-Carbamoyl-4-[4-(4-carboxy metyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (2,3g, hiệu suất thô 123%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,97 - 2,31 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,50 (s, 3H, CH_3), 3,58 (s, 2H, CH_2), 4,41 (d, J = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,53 (d, J = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,72 (dd, J = 4,6, 10,3 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,18 (br. s., 1H, NHH), 7,24 - 7,34 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,50 (m, 3H, Ar), 7,57 (br. s., 1H, NHH); LCMS MH = 441.

Bước 4: Metyl este của axit 4-Carbamoyl-4-{4-[4-(1-metyl-1H-benzoimidazol-2-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric

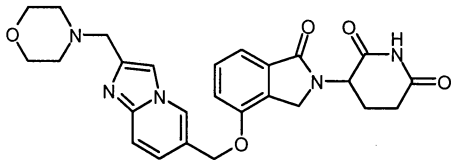
Hỗn hợp chứa 2-(4-((2-(1-amino-5-metoxy-1,5-dioxopentan-2-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)phenyl) axetic axit (500mg, 1,1mmol) và CDI (166mg, 1,0mmol) trong THF (3mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 50°C trong 25 phút trước khi bổ sung N1-metylbenzen-1,2-diamin (125mg, 1,022mmol) trong THF (6mL). Dung dịch màu nâu tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 21 giờ và pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc (40mL) và rửa bằng NH_4OH (dung dịch nước, 10% wt, 2x20mL). Cô lớp hữu cơ trong chân không và tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO để tạo ra metyl este của axit 4-Carbamoyl-4-{4-[4-(1-metyl-1H-benzoimidazol-2-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric dưới dạng chất rắn màu hồng (185mg, hiệu suất

31%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,96 - 2,34 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,49 (s, 3H, CH_3), 3,71 (s, 3H, CH_3), 4,25 - 4,58 (m, 4H, CHH, CHH, CH_2), 4,65 - 4,78 (m, 1H, CHH), 5,21 (s, 2H, CH_2), 7,09 - 7,24 (m, J = 1,3, 7,4, 7,4, 7,4, 7,4 Hz, 3H, Ar), 7,25 - 7,37 (m, 4H, Ar, NHH), 7,39 - 7,51 (m, 4H, Ar, NHH), 7,52 - 7,62 (m, 2H, Ar); LCMS MH = 527.

Bước 5: 3-{4-[4-(1-Metyl-1H-benzoimidazol-2-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion

Bổ sung KALI TERT-BUTOXIT (155mg, 1,4mmol) trong một phần vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (660mg, 1,25mmol) trong tetrahydrofuran (15mL) ở nhiệt độ 0°C (khay nước/nước đá). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DCM (100mL), sau đó bổ sung HCl (dung dịch nước, 1N, 5mL). Khuấy hỗn hợp này và bổ sung $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 20mL). Chiết hỗn hợp này và chiết lớp nước bằng DCM (20mL). Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối (2 x 25mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô đặc để tinh chế bằng ISCO để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn màu trắng này được tinh chế thêm bằng cách khuấy trong axetonitril (5mL) để tạo ra 3-{4-[4-(1-Metyl-1H-benzoimidazol-2-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (328mg, hiệu suất 34%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 20/80, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 7,80 phút (99,2%); Nhiệt độ nóng chảy: 240-242°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,88 - 2,03 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,80 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,71 (s, 3H, CH_3), 4,15 - 4,45 (m, 4H, CHH, CHH, CHH, CHH), 5,09 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,21 (s, 2H, CH_2), 7,10 - 7,24 (m, J = 1,4, 7,4, 7,4, 7,4, 7,4 Hz, 2H, Ar), 7,32 (d, J = 7,4 Hz, 4H, Ar), 7,40 - 7,53 (m, 4H, Ar), 7,53 - 7,60 (m, 1H, Ar), 10,95 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,30, 29,75, 31,16, 32,65, 45,06, 51,53, 69,35, 109,81, 114,91, 115,20, 118,41, 121,24, 121,59, 128,06, 128,84, 129,78, 129,93, 133,27, 134,83, 135,81, 136,74, 142,19, 153,46, 153,59, 167,99, 170,95, 172,80; LCMS MH = 495; Phân tích Tính toán đối với $C_{29}H_{26}N_4O_4$: C, 70,43; H, 6,30; N, 11,33; Phân tích được: C, 70,16; H, 5,03; N, 11,31.

5.79 3-(4-((2-(MORPHOLINOMETYL)IMIDAZO[1,2-A]PYRIDIN-6-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Hỗn hợp chứa etyl 6-aminonicotinat (5,0g, 30,1mmol) và 1,3-diclopropan-2-on (5,7g, 45,1mmol) trong axetonitril (100mL) được hồi lưu trong 17 giờ. Cô hỗn hợp này và khuấy phần cặn còn lại với CH_2Cl_2 (100mL) và $NaHCO_3$ bão hòa (35mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (SiO_2, 30% EtOAc/CH_2Cl_2 trong 25 phút sau đó đến 100% EtOAc trong 15 phút) để tạo ra etyl 2-(clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylat (4,7g, 65%):^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,42 (t, J=6 Hz, 3H), 4,38-4,45 (q, J=6 Hz, 2H), 4,77 (s, 2H), 7,56-7,59 (d, J=9 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,74-7,77 (dd, J=3 và 9 Hz, 1H), 8,86-8,87 (d, J=3 Hz, 1H).

Bước 2: Bổ sung từ từ diisobutylnhôm hydrua/Toluen (1M, 22,0mL, 22,0mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 2-(clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylat (2,1g, 8,8mmol) trong THF (60mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong 4 giờ sau đó dừng bằng metanol (5mL). Bổ sung CH_2Cl_2 (70mL) và $NaHCO_3$ bão hòa (40mL) và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (60mL) và dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và khuấy phần cặn còn lại với ete (25mL) để tạo ra (2-(clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)metanol (1,1g, 65%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4,60 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 5,22 (b, 1H), 7,19-7,22 (dd, J=3 và 9 Hz, 1H), 7,44-7,47 (d, J=9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,24 (s, 1H).

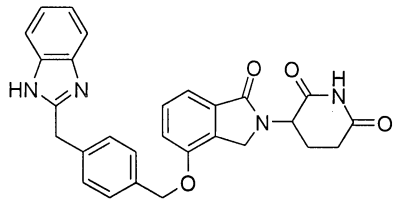
Bước 3: Huyền phù hỗn hợp chứa (2-(clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)metanol (1,5g, 7,4mmol), morpholin (1,0g, 11,1mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,4g, 11,1mmol) trong axetonitril (30mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong khay dầu trong 20 phút. Cô hỗn hợp phản ứng này và hòa tan phần cặn còn lại trong CH_2Cl_2 (80mL) và rửa bằng nước muối (30mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (SiO_2, 3% CH_3OH/CH_2Cl_2 trong 10 phút sau đó đến 10% trong 10 phút và giữ trong 40 phút) để tạo ra (2-(morpholinometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)metanol (1,0g, 54%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,54-2,57 (m, 4H), 3,66-3,74 (m, 6H), 4,40 (b, 1H), 4,67 (s, 2H), 7,05-7,09 (dd, J=3 và 9 Hz, 1H), 7,30-7,44 (m, 2H), 8,02 (s, 1H).

Bước 4: Hỗn hợp chứa triphenylphosphin liên kết polyme (4,3g, 6,1mmol) trong THF (40mL) được làm lạnh trong khay nước đá đến 3°C. Bổ sung từ từ diisopropyl azadicarboxylat (1,1g, 5,3mmol) ở nhiệt độ 3-5°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 3°C trong 10 phút, bổ sung từ từ dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,2g, 4,0mmol) và (2-(morpholinometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)metanol (1,1g, 4,0mmol) trong THF (80mL) ở nhiệt độ 5-8°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 3°C trong 5 phút, bỏ bình nước đá và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng CH_2Cl_2 (60mL). Cô dịch lọc và hòa tan phần cặn còn lại trong CH_2Cl_2 (120mL) và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (35mL), nước (35mL), nước muối (35mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_2Cl_2 trong 5 phút sau đó đến 3% CH_3OH/CH_2Cl_2 trong 5 phút và giữ trong 15 phút sau đó đến 5% trong 5 phút và giữ trong 15 phút) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-((2-(morpholinometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,2g, 57%): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2,18-2,44 (m, 4H), 2,57-2,60 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,72-3,76 (m, 6H), 4,38-4,44 (d, J=18 Hz, 1H), 4,49-4,55 (d, J=18 Hz, 1H), 4,90-4,95 (dd, J=6 và 9 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,50 (b, 1H), 6,38 (b, 1H), 7,12-7,20 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,50-7,63 (m, 2H), 8,18 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 24,12, 30,45, 45,21, 51,83, 53,82, 53,90, 57,00, 66,98, 67,75, 111,50, 114,32, 116,64, 117,79, 120,97, 124,13, 124,26, 129,99, 130,20, 133,65, 144,40, 144,75, 153,35, 169,17, 171,46, 172,87.

Bước 5: Dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-((2-(morpholinometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)methyoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,2g, 2,2mmol) trong THF (30mL) được làm lạnh trong khay nước đá trong 15 phút. Bổ sung từ từ dung dịch chứa kali tert-butoxit/THF (1M, 2,5mL, 2,5mmol) và khuấy hỗn hợp trong khay nước đá trong 2 giờ. Dừng phản ứng của hỗn hợp phản ứng này bằng HCl 1N (5mL) và pha loãng hỗn hợp bằng CH_2Cl_2 (30mL) và nước (20mL). Hỗn hợp này được bazơ hóa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (7mL) to pH=8. Chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (3X30mL) và dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng nước muối (30mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và kết tinh phần cặn còn lại từ axeton (10mL) để tạo ra 3-(4-((2-(morpholinometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,6g, 53%): nhiệt độ nóng chảy 278-280°C; ^1H

NMR (DMSO-d_6) δ 1,97-2,01 (m, 1H), 2,40-2,61 (m, 6H), 2,90-2,95 (m, 1H), 3,55-3,59 (m, 6H), 4,29 (d, J=18 Hz, 1H), 4,39 (d, J=15 Hz, 1H), 5,08-5,14 (dd, J=6 và 15 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 7,30-7,41 (m, 3H), 7,49-7,51 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,98 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,16, 45,04, 51,56, 53,19, 56,27, 66,18, 67,31, 111,68, 115,09, 115,44, 116,34, 120,69, 124,87, 125,69, 129,83, 130,02, 133,34, 134,51, 134,58, 153,26, 167,96, 170,95, 172,80; Tính toán đối với $C_{26}H_{27}N_5O_5$: C, 63,79; H, 5,56; N, 14,31. Phân tích được: C, 63,38; H, 5,64; N, 14,09.

5.80 3-{4-[4-(1H-BENZOIMIDAZOL-2-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Tert-butyl este của axit (4-Bromometyl-phenyl)-axetic

Gia nhiệt dung dịch được khuấy chứa 2-(4-(bromometyl)phenyl)axit axetic (2,6g, 11,35mmol) trong thionyl clorua (20mL, 274mmol) đến nhiệt độ hồi lưu trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt. Bổ sung chất rắn màu trắng này vào dung dịch được khuấy chứa 2-metylpropan-2-ol (20mL, 213mmol) trong DCM (2mL) trong khay nước/nước đá. Khuấy hỗn hợp này trong khay nước/nước đá trong 2 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Bổ sung hỗn hợp phản ứng này vào CH_2Cl_2 (40mL). Rửa pha hữu cơ liên tục bằng H_2O (20mL), $NaHCO_3$ (bão hòa, dung dịch nước, 20mL) và nước muối (25mL) và làm khô bằng $MgSO_4$. Cô lớp hữu cơ trong chân không để tạo ra tert-butyl este của axit (4-bromo metyl-phenyl)-axetic dưới dạng chất lỏng màu vàng sáng (2,4g, hiệu suất thô 74%). 1H NMR (DMSO-d6): 1,39 (s, 9H, tBu), 3,54 (s, 2H, CH2CO2), 4,69 (s, 2H, CH2Br), 7,23, 7,39 (m, 4H, do lẫn tạp chất).

Bước 2: Metyl este của axit 4-[4-(4-tert-Butoxycarbonylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric

Bổ sung KALI CACBONAT (1,42g, 10,3mmol) vào hỗn hợp được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,5g, 5,13mmol) và tert-butyl 2-(4-(bromometyl)phenyl) axetat (2,2g, 7,7mmol) trong axetonitril (30mL).

Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ 50°C trong 27 giờ và giữa hai lần bổ sung tert-butyl 2-(4-(bromometyl) phenyl) axetat (800mg, 2,9mmol). Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn màu nâu sáng bằng axetonitril (2 x 20mL). Cô dịch lọc trong chân không và tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO tạo ra metyl este của axit 4-[4-(4-tert-Butoxycarbonylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric dưới dạng chất rắn dính, màu vàng sáng (2,1g, hiệu suất thô 82%) LCMS MH = 497.

Bước 3: Metyl este của axit 4-Carbamoyl-4-[4-(4-carboxymetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric

Bổ sung nước (0,38mL, 21,1mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(2-tert-butoxy-2-oxoetyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (2,1g, 4,2mmol) trong DCM (20mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sun từ từ TFA (1,63mL, 21,1mmol). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ và giữa hai lần bổ sung TFA (3,2mL) và nước (0,15mL). Hỗn hợp này được giữ trong tủ lạnh qua đêm và hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để tạo ra metyl este của axit 4-Carbamoyl-4-[4-(4-carboxy metyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (2,3g, hiệu suất thô 123%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,97 - 2,31 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,50 (s, 3H, CH_3), 3,58 (s, 2H, CH_2), 4,41 (d, J = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,53 (d, J = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,72 (dd, J = 4,6, 10,3 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,18 (br. s., 1H, NHH), 7,24 - 7,34 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,50 (m, 3H, Ar), 7,57 (br. s., 1H, NHH); LCMS MH = 441.

Bước 4: Metyl este của axit 4-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-4-carbamoyl-butyric

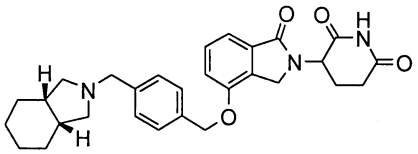
Bổ sung CDI (208mg, 1,28mmol) trong một phần vào dung dịch chứa 2-(4-((2-(1-amino-5-metoxy-1,5-dioxopentan-2-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)phenyl)axit axetic (621mg, 1,4mmol) trong THF (4mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ trước khi bổ sung dung dịch benzen-1,2-diamin (139mg, 1,28mmol) trong THF (6mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 50°C trong 20 giờ và sau đó khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 30 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc (40mL) và rửa bằng NH_4OH (dung dịch nước, 10% wt, 2x20mL). Cô lớp hữu cơ trong chân không và tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO tạo ra metyl este của axit 4-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-

dihydro-isoindol-2-yl}-4-carbamoyl-butyric dưới dạng chất rắn màu vàng (266mg, hiệu suất 40%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,96 - 2,32 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,42 - 3,57 (m, 3H, CH_3), 4,18 (s, 2H, CH_2), 4,30 - 4,58 (m, 2H, CHH, CHH), 4,71 (dd, J = 4,7, 10,2 Hz, 1H, CHH), 5,21 (s, 2H, CH_2), 7,05 - 7,22 (m, 3H, NHH, Ar), 7,22 - 7,32 (m, 2H, Ar), 7,32 - 7,49 (m, 6H, Ar), 7,49 - 7,62 (m, 2H, Ar, NHH), 12,26 (s, 1H, NH); LCMS MH = 513.

Bước 5: 3-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion

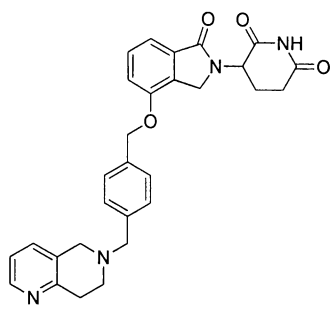
Bổ sung KALI TERT-BUTOXIT (62,6mg, 0,56mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 4-(4-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-amino-5-oxopentanoat (260mg, 0,5mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ và khuấy giữa hai lần bổ sung KOtBu (50mg, 0,4 mmmol). Pha loãng hỗn hợp phản ứng thu được bằng EtOAc (50mL) và, sau đó bổ sung HCl (dung dịch nước, 1N, 3mL). Bổ sung $NaHCO_3$ (bão hòa, dung dịch nước, 20mL) vào hỗn hợp thu được và chiết. Cô lớp hữu cơ trong chân không và tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt (110mg). Tinh chế chất rắn màu trắng nhạt bằng cách gia nhiệt trong EtOAc (10mL) ở nhiệt độ hồi lưu để tạo ra 3-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (33mg, hiệu suất 14%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 20/80, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 6,03min (99,3%); nhiệt độ nóng chảy: 203-205°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,86 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,33 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,81 - 2,99 (m, 1H, CHH), 4,11 - 4,44 (m, 4H, CHH, CHH, CH_2), 5,09 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,20 (s, 2H, CH_2), 6,99 - 7,21 (m, 2H, Ar), 7,26 - 7,60 (m, 9H, Ar), 10,94 (s, 1H, NH), 12,27 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,28, 31,16, 34,62, 45,06, 51,55, 69,35, 110,84, 114,90, 115,18, 118,22, 120,89, 121,58, 128,02, 128,88, 129,77, 129,93, 133,27, 134,82, 137,50, 153,38, 153,45, 167,97, 170,93, 172,78; LCMS MH = 481; Phân tích Tính toán đối với $C_{28}H_{24}N_4O_4$: C, 69,99; H, 5,03; N, 11,66; Phân tích được: C, 69,97; H, 4,70; N, 11,58.

5.81 3-{4-[4-(OCTAHYDRO-ISOINDOL-2-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung Cis-octa hydro-isoindol hydroclorua (0,195g, 1,208mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,466mL, 2,82mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch CH_3CN (10mL) chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,357g, 0,805mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi và chất rắn màu trắng nhạt thu được được khuấy trong metylen clorua (100mL), rửa bằng natri bicacbonat bão hòa (2 x 80mL), nước muối (50mL), làm khô và cô để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt, chất này được tinh chế bằng cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$) để tạo ra 3-{4-[4-(octahydro-isoindol-2-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (20mg, 5% yield); nhiệt độ nóng chảy: không được xác định. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 70/30trong 5 phút, isocratic ở 70/30 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 5,17 phút (97,7%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,18 - 1,34 (m, 2H, CH_2), 1,35 - 1,62 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 1,92 - 2,03 (m, 1H, CHH), 2,04 - 2,22 (m, 2H, CH_2), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,80 (m, 4H, CH_2, CH, CHH), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,58 - 3,86 (m, 2H, CH_2), 4,17 - 4,49 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,26 - 7,54 (m, 7H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,27, 22,36, 31,21, 36,52, 45,10, 51,59, 57,64, 69,41, 114,98, 115,23, 127,67, 129,81, 129,95, 133,32, 153,50, 168,01, 170,96, 172,82. LC/MS m/e=488. Tính toán theo phân tích đối với $C_{29}H_{33}N_3O_4$: C, 71,44; H, 6,82; N, 8,62.

5.82 3-(4-((4-((7,8-DIHYDRO-1,6-NAPHTHYRIDIN-6(5H)-YL)METYL)BENZYL)OXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: (S)-Metyl 5-amino-4-(4-((4-(bromometyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat

1,4-bis(Bromometyl)benzen (2,71g, 10,26mmol) được huyền phù trong axetonitril khô (40mL). Huyền phù đặc này được làm ấm đến nhiệt độ 60°C cho đến khi tan hoàn toàn (~15 phút). Nhiệt độ giảm xuống 50°C và bổ sung K_2CO_3 (0,473g, 3,42mmol) dưới dạng chất rắn vào dung dịch này, sau đó bổ sung (S)-metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1g, 3,42mmol, điều chế được mô tả trong sáng chế). Khuấy huyền phù đặc màu trắng tạo thành ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ khi mà LCMS cho thấy nguyên liệu ban đầu phenol được sử dụng hết. Hỗn hợp phản ứng thô được xoáy và lọc kèm hút. Chất rắn còn lại trong bình và trên phễu lọc được rửa bằng lượng tối thiểu MeCM (~5mL). Cô dịch lọc trong chân không để tạo ra 2,6g chất rắn màu trắng. Chất rắn này được hòa tan trong lượng tối thiểu DCM và được tinh chế nhờ sử dụng cột tinh chế nhanh SiO_2 (CombiFlash, cột được nhồi sẵn 40g SiO_2). Rửa giải cột này bằng 100% DCM trong ~15 phút, gradient đến 5% MeOH trong DCM trong 5 phút và sau đó giữ ở 5% MeOH trong DCM. Kết hợp các phân đoạn và cô để tạo ra (S) metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,3g, hiệu suất 80%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,94 - 2,34 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,50 (s, 3H, CH_3), 4,33 - 4,62 (m, 2H, CH_2), 4,72 (s, 2H, CH_2,), 5,25 (s, 2H, CH_2), 5,27 - 5,36 (m, 1H, CH), 7,19 (br. s., 1H, NH), 7,23 - 7,36 (m, 2H, Ar), 7,40 - 7,70 (m, 6H, Ar, NH); LCMS: MH = 475, 477.

Bước 2: (S)-3-(4-(4-(Bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion

Hòa tan (S)-Metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (2,05g, 4,31mmol) trong THF (50mL) và làm lạnh dung dịch này trong khay nước đá/axeton khô đến -76°C. Trong khi khuấy, bổ sung KOtBu (0,532g, 4,74mmol) một phần vào dung dịch trong này. Hỗn hợp phản ứng này chuyển sang màu vàng nhợt và được khuấy trong ~90 phút ở nhiệt độ -76°C. Dung dịch nước HCl 1N (20mL) lạnh được chuyển nhanh vào hỗn hợp phản ứng này, duy trì nhiệt độ ở -76°C. Hỗn hợp này ngay lập tức chuyển sang màu trắng sữa và bỏ khay CO_2/axeton khô, để hỗn hợp này ấm lên trọng khi khuấy. Cô hỗn hợp này trên máy cô quay để loại phần lớn THF (được cô đến thể tích cố định ở áp suất 160 mbar và khay nước ~35°C). Khi cô hỗn

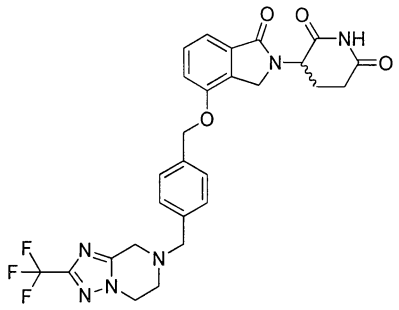
hợp phản ứng, chất rắn màu trắng được kết tủa. Huyền phù đặc được pha loãng bằng nước thêm nữa (~80mL) và sau đó được lọc hút. Rửa bã lọc bằng nhiều nước (tổng thể tích dịch lọc là 150mL) và hút khô. Rửa bã lọc bằng Et_2O (~50mL), hút khô và sau đó đặt trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 40°C qua đêm để tạo ra (S)-3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (1,8g, hiệu suất 94%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 50/50 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 3,70 phút (97,9%); nhiệt độ nóng chảy: 123-125 °C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,89 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,32 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,78 - 3,04 (m, 1H, CHH), 4,26 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,43 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,72 (s, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,25 (s, 2H, CH_2), 7,24 - 7,36 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 5H, Ar), 10,83 - 11,07 (m, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,18, 34,15, 45,06, 51,56, 69,12, 114,94, 115,28, 127,95, 128,33, 129,41, 129,80, 131,93, 133,31, 136,78, 153,36, 167,97, 170,95, 172,81; LCMS: MH = 443, 445. Chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Hóa học lập thể của sản phẩm benzyl bromua được suy ra từ kết quả về hóa học lập thể của các sản phẩm bắt nguồn từ hợp chất này.

Bước 3: 3-(4-((4-((7,8-Dihydro-1,6-naphthyridin-6(5H)-yl)metyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion

Trong lọ nhấp nháy 20-mL, bổ sung MeCN (5mL, 96mmol) vào hỗn hợp chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (200mg, 0,451mmol) và 5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin (72,6mg, 0,541mmol). Bổ sung DIEA (0,236mL, 1,354mmol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Lọc huyền phù này. Rửa chất rắn bằng Et_2O và làm khô trong lò sấy chân không để tạo ra 3-(4-((4-((7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5H)-yl)metyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (198mg, hiệu suất 88%): nhiệt độ nóng chảy: 163-165°C; HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 15/85 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 3,66 phút (99,2%); ^1H NMR (DMSO-d_6)□ δ□1,90 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,70 - 2,82 (m, 2H, CH_2), 2,82 - 3,04 (m, 3H, CHH, CH_2), 3,57 (s, 2H, CH_2), 3,69 (s, 2H, CH_2), 4,26 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,24 (s, 2H, CH_2O), 7,12 (dd, J

= 4,8, 7,6 Hz, 1H, Ar), 7,27 - 7,36 (m, 2H, Ar), 7,37 - 7,58 (m, 6H, Ar), 8,33 (dd, J = 1,5, 4,7 Hz, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6)□ δ □22,33, 31,18, 31,92, 45,07, 50,00, 51,56, 54,27, 61,14, 69,41, 114,97, 115,22, 120,95, 127,73, 128,79, 129,80, 129,83, 129,93, 133,30, 134,16, 135,35, 138,10, 147,15, 153,49, 154,40, 167,99, 170,96, 172,80; LCMS: MH = 497; Tính toán theo phân tích đối với $C_{29}H_{28}N_4O_4$ + 1,14 H_2O: C, 67,36; H, 5,90; N, 10,83; Phân tích được: C, 67,36; H, 5,93; N, 10,68.

5.83 3-(1-OXO-4-((4-((2-(TRIFLOMETYL)-5,6-DIHYDRO-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PYRAZIN-7(8H)-YL)METYL)BENZYL)OXY)ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: 3-[4-(4-Hydroxymetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion

Nạp metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (5g, 17,11mmol), (4-(clometyl)phenyl)metanol (2,81g, 17,96mmol) và kali cacbonat khan (2,60g, 18,82mmol) vào bình đáy tròn, bổ sung DMF (50mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng và theo dõi quá trình phản ứng bằng LCMS. Sau 3 giờ, bổ sung DIEA (3,29mL, 18,82mmol) và khuấy phản ứng này qua đêm. Sau ~18 giờ, bổ sung chất rắn KI (1,6g, 9,64mmol) và làm ấm hỗn hợp này lên đến 40°C và khuấy trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng này, chứa hỗn hợp của sản phẩm mong muốn và tiền chất glutarimit chưa vòng hóa, được làm ấm hơn đến 80°C trong ~30 giờ. Làm lạnh hỗn hợp thô đến nhiệt độ trong phòng, lọc trên phễu thủy tinh và loại chất rắn và rửa bằng lượng tối thiểu MeCN. Dịch lọc và nước rửa sau khi được kết hợp được cô trên máy cô quay cho đến khi DMF bắt đầu chưng cất. Pha loãng hỗn hợp đặc này bằng dung dịch nước HCl 1N (~150mL) và nước (~700mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 700mL). Lớp hữu cơ sau khi được gom lại được rửa bằng HCl 1N (200mL), Na_2CO_3 1N (2 x 300mL) và nước muối. Làm khô dung dịch này (Na_2SO_4) và cô trong chân không đến ~400mL. Bổ sung than hoạt tính (~11g) và khuấy huyền phù đặc này trong ~15 phút sau đó lọc trên đệm

xelit trên phễu thủy tinh cỡ trung bình kèm hút. Cô dịch lọc trong này trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt (4,1g). Chất rắn này được huyền phù đặc trong MeCN (60mL) có hỗ trợ siêu âm và gia nhiệt nhẹ. Gia nhiệt hỗn hợp này trong ~30 phút ở nhiệt độ 60°C có khuấy và sau đó để mát xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung Et_2O (~30mL) và khuấy huyền phù đặc này kèm siêu âm liên tục. Thu chất rắn này bằng cách lọc trên phễu thủy tinh cỡ trung bình và rửa bã lọc bằng Et_2O bổ sung và sau đó hút khô. Làm khô chất rắn còn lại trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 40°C để tạo ra 3-[4-(4-hydroxymetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (3,4g, hiệu suất 52%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,49 (m, 1H, CHH), 2,57 (d, J = 18,1 Hz, 1H, CHH), 2,81 - 3,01 (m, 1H, CHH), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,41 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,50 (d, J = 5,9 Hz, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,0 Hz, 1H, CH), 5,18 (t, J = 5,8 Hz, 1H, OH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,28 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,56 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); LCMS: MH = 381.

Bước 2: 3-[4-(4-Bromometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion

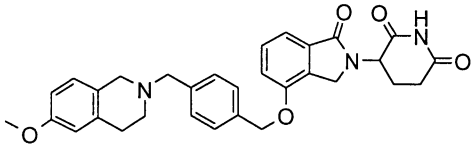
Bổ sung PBr_3 (1,19mL, 12,6mmol) vào huyền phù được khuấy kỹ chứa 3-(4-(4-(hydroxymetyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (2,4g, 6,31mmol) trong MeCN khô (40mL) ở nhiệt độ 0°C, bằng xi-lanh. Bổ sung tetrabutyl amoni bromua (0,203g, 0,631mmol) vào hỗn hợp được khuấy này. Sau ~5 phút, bỏ bình nước đá và hỗn hợp phản ứng này được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ~4,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được đổ vào bình chứa nước (200mL) trên nước đá. Huyền phù đặc quánh tạo thành được lọc trên phễu thủy tinh cỡ trung bình kèm hút. Chất rắn còn lại trong bình được chuyển lên phễu lọc có bổ sung nước. Rửa bã lọc bằng nhiều nước và hexan (~150mL) và sau đó hút khô. Chất rắn này được huyền phù đặc với Et_2O (~50mL) và được khuấy trong 10 phút sau đó thu lấy bằng cách lọc hút. Rửa bã lọc bằng Et_2O bổ sung (~50mL) và sau đó làm khô trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 40°C qua đêm để tạo ra 3-[4-(4-bromometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (2,61g, 93%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 50/50 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 3,78 phút (96,6%); ^{1}H NMR (MeCN-d_3) δ 2,08 - 2,22 (m, J = 2,5, 5,2, 5,2, 12,8 Hz, 1H, CHH), 2,45 (qd, J = 4,9, 13,1 Hz, 1H, CHH), 2,62 - 2,94 (m, 2H, CHH, CHH), 4,31 (d, J = 17,0 Hz, 1H, CHH), 4,41

(d, J = 17,2 Hz, 1H, CHH), 4,62 (s, 2H, CH_2), 5,09 (dd, J = 5,1, 13,4 Hz, 1H, CH), 5,24 (s, 2H, CH_2), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H, Ar), 7,38 (d, J = 7,0 Hz, 1H, Ar), 7,42 - 7,55 (m, 5H, Ar), 8,83 (br. s., 1H, NH); ^{13}C NMR (MeCN-d_3) δ 22,37, 30,89, 33,02, 44,83, 51,64, 69,26, 114,62, 115,21, 127,79, 129,01, 129,55, 130,12, 133,27, 136,87, 137,98, 153,52, 168,29, 170,13, 171,79; LCMS: MH = 443, 445.

Bước 3: 3-(1-Oxo-4-((4-((2-(triflometyl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-7(8H)-yl)metyl)benzyl)oxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion

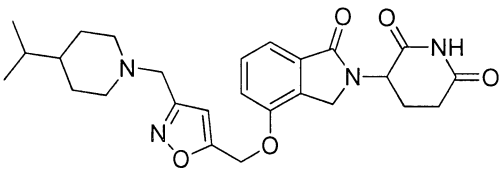
Bổ sung DIEA (0,197mL, 1,128mmol) vào huyền phù đặc chứa (3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (200mg, 0,451mmol)) và 2-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin (95mg, 0,496mmol) trong MeCN khô (5mL, 96mmol) và khuấy huyền phù màu trắng tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và gia nhiệt đến 40°C trong 4 giờ nữa. Làm lạnh hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C. Lọc huyền phù này. Rửa chất rắn bằng nước (~50mL) và làm khô trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 50°C để tạo ra 3-(1-oxo-4-((4-((2-(triflometyl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-7(8H)-yl)metyl)benzyl)oxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (135mg, hiệu suất 54%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 40/60 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 6,33 phút (98,2%); nhiệt độ nóng chảy: 139-142°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6)□ δ □1,89 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,57 (d, J = 19,1 Hz, 1H, CHH), 2,82 - 2,98 (m, 1H, CHH), 3,02 (t, J = 5,5 Hz, 2H, CH_2), 3,80 (s, 2H, CH_2), 3,82 (s, 2H, CH_2), 4,20 - 4,31 (m, 3H, CHH, CH_2), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,25 (s, 2H, CH_2), 7,30 - 7,36 (m, 2H, Ar), 7,38 - 7,44 (m, 2H, Ar), 7,45 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6)□ δ □22,34, 31,16, 45,07, 46,54, 47,73, 49,17, 51,56, 59,42, 69,35, 114,99, 115,23, 127,80, 128,92, 129,80, 129,95, 133,30, 135,73, 137,05, 152,82, 153,46, 167,97, 170,95, 172,80; Hai tín hiệu cacbon không quan sát được (có thể là do sự phân chia của CF_3 và CCF_3); LCMS: MH = 555; Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{25}F_3N_6O_4$ + 0,5 H_2O: C, 57,55; H, 4,65; N, 14,91; F, 10,11; Phân tích được: C, 57,42; H, 4,32; N, 14,60; F, 9,92.

5.84 3-{4-[4-(6-METOXY-3,4-DIHYDRO-1H-ISOQUINOLIN-2-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua (0,247g, 1,235mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,408mL, 2,470mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch CH_3CN (10mL) chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,365g, 0,823mmol) qua đêm. Làm bay hơi dung môi và phần cặn còn lại được khuấy trong CH_2Cl_2 (100mL) và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 30mL), nước muối (20mL) và làm bay hơi để tạo ra dầu, chất này được tinh chế bằng cột silicagel (MeOH/CH_2Cl_2) để tạo ra 3-{4-[4-(6-Metoxy-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion (0,26g, hiệu suất 60%); nhiệt độ nóng chảy: 169-171°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 to 70/30trong 5 phút, isocratic ở 70/30 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,72 phút (98,3%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,32 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,71 (m, 3H, CH_2, CHH), 2,71 - 2,83 (m, 2H, CH_2), 2,83 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,46 (br. s., 2H, CH_2), 3,55 - 3,81 (m, 5H, CH_2, CH_3), 4,18 - 4,50 (m, 2H, CH_2), 5,12 (dd, J = 5,2, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,23 (br. s., 2H, CH_2), 6,58 - 6,74 (m, 2H, Ar), 6,89 (d, J = 9,1 Hz, 1H, Ar), 7,24 - 7,62 (m, 7H, Ar), 10,98 (br. s., 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 28,94, 31,21, 45,10, 50,12, 51,58, 54,92, 61,51, 69,45, 111,91, 112,93, 114,97, 115,24, 126,73, 127,26, 127,72, 128,82, 129,81, 129,94, 131,81, 133,31, 135,22, 138,28, 153,51, 157,45, 168,01, 169,07, 170,96, 172,83. LC/MS m/e=526. Tính toán theo phân tích đối với $C_{31}H_{31}N_3O_5$ (+1,1 H_2O): C, 68,27; H, 6,14; N, 7,70. Phân tích được: C, 68,08; H, 5,92; N, 7,47.

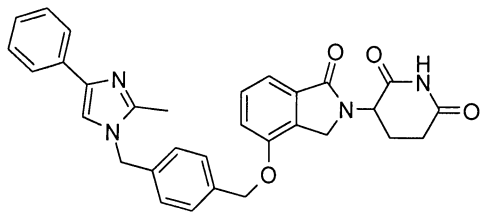
5.85 3-(4-((3-((4-ISOPROPYLPIPERIDIN-1-YL)METYL)ISOXAZOL-5-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Hỗn hợp chứa (5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)isoxazol-3-yl)metyl metansulfonat (0,28g, 0,623mmol) trong axetonitril

(10mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung 4-Isopropylpiperidin (0,095g, 0,748mmol) và DIEA (0,11g, 0,810mmol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó, làm bay hơi hỗn hợp này trong chân không. Phần cặn còn lại được phân chia giữa EtOAc (75mL) và nước (75mL) và rửa pha hữu cơ bằng nước (75mL). sau đó chiết pha hữu cơ bằng HCl 1N (2 x 50mL). Các dịch chiết nước được kết hợp lại được bằng EtOAc (75mL) và sau đó được bazơ hóa bằng chất rắn natri cacbonat và chiết hỗn hợp tạo thành bằng EtOAc (2 x 50mL). Các lớp hữu cơ sau khi được kết hợp lại được rửa bằng nước (75mL), làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi, tạo ra 180mg (60%) dưới dạng chất rắn màu trắng; nhiệt độ nóng chảy 173-175°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 10/90 gradient đến 90/10 CH_3CN/H_3PO_4 0,1% trong 10 phút: 5,65 (96,83%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,83 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,97 (br. s., 1H), 1,09 - 1,24 (m, 2H), 1,30 - 1,46 (m, 1H), 1,58 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,80 - 2,06 (m, 3H), 2,36 - 2,47 (m, 1H), 2,52 - 2,64 (m, 1H), 2,72 - 3,01 (m, 3H), 3,41 - 3,63 (m, 2H), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,46 - 7,57 (m, 1H), 10,97 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 19,62, 22,35, 28,69, 31,21, 31,85, 41,46, 45,05, 51,61, 52,58, 53,49, 60,72, 104,57, 115,11, 115,99, 129,85, 129,98, 133,51, 152,67, 161,50, 167,12, 167,82, 170,92, 172,80. Phân tích Tính toán đối với $C_{26}H_{32}N_4O_5$ + 0,2 H_2O: C, 64,50%; H, 6,75%; N, 11,57%; Phân tích được: C, 64,48%; H, 6,73%; N, 11,31%.

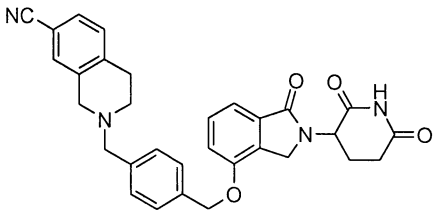
5.86 3-{4-[4-(2-METYL-4-PHENYL-IMIDAZOL-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin -2-yl)piperidin-2,6-dion (400mg, 0,9mmol) và DIPEA (0,24mL, 1,35mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa 2-metyl-4-phenyl-1H-imidazol (157mg, 0,99mmol) trong axetonitril (15mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày trước khi pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc (40mL) và $NaHCO_3$ (dung dịch

nước, bão hòa, 20mL). Chiết hỗn hợp này. Một ít chất rắn được tạo thành và lọc hỗn hợp này. Hòa tan chất rắn này trong DCM (20mL) và MeOH (5mL). Gom tất cả các lớp hữu cơ và làm khô bằng $MgSO_4$ và cô. Tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO để tạo ra 3-{4-[4-(2-Metyl-4-phenyl-imidazol-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (310mg, hiệu suất 66%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 25/75, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 5,26min (99,6%); nhiệt độ nóng chảy: 270-272°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,91 - 2,03 (m, 1H, CHH), 2,30 (s, 3H, CH_3), 2,43 (dd, J = 4,3, 13,0 Hz, 1H, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,82 - 2,97 (m, 1H, CHH), 4,23 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,39 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,04 - 5,16 (m, 1H, CHH), 5,18 (s, 2H, CH_2), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,10 - 7,20 (m, 1H, Ar), 7,20 - 7,26 (m, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,26 - 7,36 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,54 (m, 3H, Ar), 7,62 (s, 1H, NH), 7,64 - 7,75 (m, 2H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 12,76, 22,31, 31,16, 45,04, 48,59, 51,55, 69,17, 114,93, 115,25, 116,49, 123,92, 125,88, 127,15, 128,14, 128,36, 129,78, 129,95, 133,30, 134,58, 135,98, 137,15, 138,50, 144,57, 153,39, 167,97, 170,93, 172,80; LCMS MH = 521; Phân tích Tính toán đối với $C_{31}H_{28}N_4O_4$+0,3 H_2O : C, 70,79; H, 5,48; N, 10,65; Phân tích được: C, 70,68; H, 5,21; N, 10,52. Cấu trúc đồng phân vị trí được xác nhận bằng ROESY.

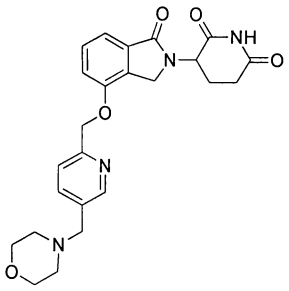
5.87 2-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-YL)-1-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-ISOINDOL-4-YLOXYMETYL]-BENZYL}-1,2,3,4-TETRAHYDRO-ISOQUINOLIN-7-CACBONITRIL



Bổ sung 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-cacbonitril (0,192g, 1,211mmol) vào dung dịch CH_3CN (10mL) chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,358g, 0,808mmol), tạo ra huyền phù. Sau đó, bổ sung N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,267mL, 1,615mmol), huyền phù này trở thành dung dịch trong suốt. Dung dịch này lại trở nên đục trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi, bổ sung ete (30mL) vào chất rắn thu được, khuấy, lọc và chất lọc được tinh chế bằng cột silicagel (MeOH/CH_2Cl_2) để tạo ra 2-{4-[2-

(2,6-Dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-cacbonitril (0,324g, hiệu suất 77%); nhiệt độ nóng chảy: 145-147°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 90/10 trong 5 phút, isocratic ở 90/10 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,62 phút (95,8%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,92 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,64 - 2,75 (m, 2H, CH_2), 2,82 - 3,00 (m, 3H, CHH, CH_2), 3,58 (s, 2H, CH_2), 3,67 (s, 2H, CH_2), 4,20 - 4,48 (m, 2H, CH_2), 5,12 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,24 (s, 2H, CH_2), 7,26 - 7,42 (m, 5H, Ar), 7,43 - 7,61 (m, 5H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 28,88, 31,20, 45,09, 49,39, 61,14, 69,42, 108,23, 114,98, 115,24, 119,01, 127,77, 128,80, 129,49, 129,69, 129,82, 129,94, 130,32, 133,31, 135,38, 136,40, 137,99, 140,51, 153,51, 168,01, 170,98, 172,83. LC/MS m/e=521. Tính toán theo phân tích đối với $C_{31}H_{28}N_4O_4$ (+0,8 H_2O): C, 69,60; H, 5,58; N, 10,47. Phân tích được: C, 69,21; H, 5,21; N, 10,22.

5.88 3-(4-((5-(MORPHOLINOMETYL)PYRIDIN-2-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Bổ sung dung dịch chứa metyl 5-(clometyl)picolinat (3,00g, 16,14mmol) trong axetonitril (30mL) vào morpholin (4,5mL, 51,7mmol). Dung dịch màu tối tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng Et_2O (~100mL) và chất rắn tạo thành được loại bằng cách lọc. Cô dịch lọc và cặn dầu này được phân chia giữa EtOAc (125mL) và $NaHCO_3$ 1N (50mL). Rửa lớp nước bằng EtOAc thêm nữa (~100mL). Các lớp hữu cơ sau khi được gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra metyl 5-(morpholinometyl)picolinat dưới dạng dầu màu tối (3,4g, hiệu suất 89%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,29 - 2,42 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,54 - 3,61 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 3,88 (s, 3H, CH_3), 7,91 (dd, J = 2,2, 8,0 Hz, 1H, Pyr), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Pyr), 8,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H, Pyr); ^{13}C NMR (DMSO-

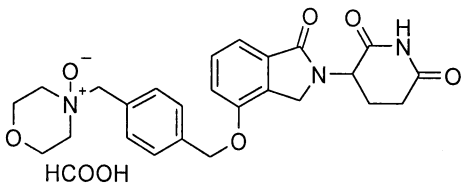
d_6) δ 52,28, 53,02, 59,03, 66,08, 124,51, 137,47, 137,57, 146,28, 150,08, 165,11. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Vào dung dịch được khuấy kỹ chứa metyl 5-(morpholinometyl)picolinat (3,4g, 14,39mmol) trong THF (30mL) ở nhiệt độ 2°C (trong khay nước đá), bổ sung dung dịch lithi nhôm hydrua 1M (15,83mL, 15,83mmol) trong THF bằng xi-lanh. Khí được bốc lên và hỗn hợp phản ứng biến đổi này được khuấy ở nhiệt độ ~2°C trong ~1 giờ. Dừng phản ứng này bằng cách bổ sung từ từ $NaHCO_3$ 1N (20mL) ở nhiệt độ 0°C và sau đó pha loãng bằng EtOAc (~300mL) và H_2O (100mL). Khuấy hỗn hợp này và sau đó bổ sung dung dịch nước muối Rochelle để phã vỡ nhu tương. Chiết lớp nước bằng EtOAc (300mL). Lớp nước được bão hòa bằng chất rắn NaCl và được chiết một lần nữa bằng EtOAc. Lớp hữu cơ sau khi được gom lại được rửa bằng lượng tối thiểu nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (5-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)metanol dưới dạng dầu màu cam (1,7g, hiệu suất thô 56%). Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,30 - 2,38 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,47 (s, 2H, CH_2), 3,51 - 3,63 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,54 (d, J = 5,5 Hz, 2H, CH_2OH), 5,36 (t, J = 5,8 Hz, 1H, OH), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Pyr), 7,70 (dd, J = 2,2, 8,0 Hz, 1H, Pyr), 8,38 (d, J = 1,7 Hz, 1H, Pyr).

Bước 3: Metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,0g, 3,42mmol) và triphenyl phosphin trên polystyren (1,6mmol/g resin) (4,28g, 6,84mmol) được huyền phù đặc trong THF (30mL) ở nhiệt độ trong phòng. Nhựa này được để cho trương nở bằng cách khuấy nhẹ trong khoảng 5 phút sau đó làm lạnh hỗn hợp này trong khay nước đá ở nhiệt độ 0°C và DIAD (1,330mL, 6,84mmol) được bổ sung bằng cách sử dụng xi-lanh để nhỏ giọt nhanh. Sau khoảng 10 phút, (5-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)metanol (1,069g, 5,13mmol) trong THF (5mL) được bổ sung. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng. Sau khoảng 1,5 giờ, nhựa này được lọc trên phễu thủy tinh hướng chảy và rửa nhựa ba lần bằng chu kỳ trương nở/co rút liên tục (nước rửa DCM / MeOH). Dịch lọc (màu hổ phách) được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô metyl 5-amino-4-(4-((5-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat dưới dạng dầu màu nâu (3,3g). Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4: Bổ sung kali tert-butoxit (0,233g, 2,072mmol) vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm thô metyl 5-amino-4-(4-((5-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1g, 1,036mmol) trong THF khô (10mL) ở nhiệt độ 0°C (khay nước đá). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong ~10 phút, sau đó để ấm lên đến nhiệt độ phòng. Sau ~3 giờ, hỗn hợp phản ứng này được chuyển vào dung dịch lạnh chứa 20% AcOH trong MeCN (~50mL) trên nước đá. Cô dung dịch thu được đến khô và cặn dầu còn lại màu nâu được phân chia giữa EtOAc (150mL) và $NaHCO_3$ 1N (35mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc thêm nữa (~150mL). Lớp hữu cơ sau khi được gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đến khô để tạo ra chất rắn trong như thủy tinh. Chất rắn này được kết tinh lại từ MeCN/Et_2O, được lọc và rửa bằng Et_2O bổ sung để tạo ra 3-(4-((5-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt (78mg, hiệu suất 17%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 10/90 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 6,45 phút (97,3%); nhiệt độ nóng chảy: 194-196°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,91 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,30 - 2,41 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2,40 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,55 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,51 (br. s., 2H, CH_2N), 3,53 - 3,70 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,30 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,46 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,12 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,31 (s, 2H, CH_2O), 7,25 - 7,39 (m, 2H, Ar), 7,43 - 7,52 (m, 1H, Ar), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H, Ar), 8,50 (s, 1H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,16, 45,06, 51,56, 52,96, 59,16, 66,08, 70,37, 114,96, 115,41, 121,31, 129,84, 129,92, 132,53, 133,34, 137,50, 149,56, 153,27, 155,02, 167,94, 170,96, 172,83; LCMS: MH = 451; Tính toán theo phân tích đối với : $C_{24}H_{26}N_4O_5$: C, 63,99; H, 5,82; N, 12,44; Phân tích được: C, 58,77; H, 5,34; N, 11,46; Cl, 1,10.

5.89 AXIT FORMIC METYL ESTE CỦA AXIT 4-CARBAMOYL-4-(4-HYDROXY-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-BUTYRIC



Bước 1: Điều chế metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric

Pổ sung Triphenylphosphen liên kết polyme (1,6mmol/g, 3,0g, 3,78mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (0,50g, 1,72mmol) trong THF (30mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau 5 phút, bổ sung diisopropyl diazen-1,2-dicarboxylat (0,75mL, 3,78mmol). Sau 30 phút, bổ sung (4-Morpholin-4-ylmetyl-phenyl)-metanol (0,71g, 3,43mmol). Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng sau đó lọc, rửa bằng MeOH(10mL), metylen clorua(10mL) và lặp lại ba lần nữa với w/ MeOH(10mL), metylen clorua(10mL). Dịch lọc sau khi được gom lại được làm bay hơi trong chân không để tạo ra dầu, chất này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh ISCO (120g, MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 0% đến 5% trong 60 phút) để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric chất rắn màu trắng có bọt (0,62g, hiệu suất 75%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Điều chế 3-[4-(4-Morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion

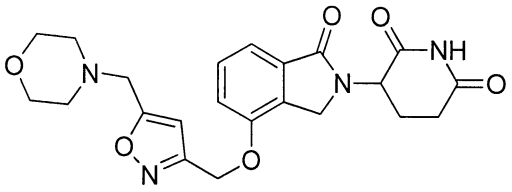
Bổ sung kali tert-butoxit (0,14g, 1,25mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (0,60g, 1,25mmol) trong THF (15mL) ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Dừng phản ứng của hỗn hợp này bằng cách dùng pipet đôi nhỏ dung dịch HCl 1N và trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa đến pH = 8. Hỗn hợp này là etyl axetat (3x20mL). Các pha etyl axetat sau khi được gom lại được làm bay hơi và sau đó tinh chế bằng Sắc ký cột nhanh ISCO (40g, MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 0% đến 5% trong 40 phút) để tạo ra 3-[4-(4-Morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,13g, hiệu suất 23%); nhiệt độ nóng chảy: 208-210°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, isocratic ở 15/85 trong 10 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4): t_R= 3,86 phút (98,1%). LC/MS (Acquity UPLC BEH C_{18}, 2,1 x 50mm, 0,8mL/phút, 1,7 µm, 5/95 gradient đến 85/15 trong 5 phút, isocratic ở 85/15 trong 1 phút (CH_3CN/0,1%HCOOH: nước/0,1% HCOOH)): m/e = 450. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) d 1,90 - 2,05 (m, 1H, CH), 2,28 - 2,40 (m, 4H, $_2CH_2$), 2,40 - 2,46 (m, 1H, CH), 2,54 - 2,65 (m, 1H, CH), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CH), 3,46 (s, 2H, CH_2), 3,51 - 3,65 (m, 4H, $_2CH_2$), 4,20 - 4,48 (m, 2H, $ArCH_2$), 5,11 (dd, J =

5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, $ArCH_2O$), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 4H, Arh), 7,39 - 7,55 (m, 3H, ArH), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) d 22,36, 31,20, 45,09, 51,58, 53,14, 62,10, 66,17, 69,41, 114,98, 115,24, 127,65, 128,99, 129,82, 129,95, 133,32, 135,30, 137,70, 153,50, 167,99, 170,98, 172,83. Tính toán theo phân tích đối với $C_{25}H_{27}N_3O_5$. C, 66,80; H, 6,05; N, 9,35. Phân tích được: C, 66,49; H, 5,90; N, 9,29.

Bước 3: Điều chế axit formic metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric

Bổ sung hydro peroxit (10,24g, 90,2mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 3-(4-(4-(morpholinometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,507g, 1,128mmol) trong axetonitril (30mL) và nước (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi và tinh chế phần cặn còn lại bằng HPLC điều chế (MeCN/nước, với HCOOH 0,1%) để tạo ra metyl este của axit formic axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (0,23g, hiệu suất 44%); nhiệt độ nóng chảy: 154-156°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 90/10 trong 5 phút, isocratic ở 90/10 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,35 phút (98,7%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,91 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,04 (d, J = 12,3 Hz, 2H, CH_2), 3,54 (td, J = 3,8, 11,8 Hz, 2H, CH_2), 3,71 - 3,82 (m, 2H, CH_2), 3,92 - 4,07 (m, 2H, CH_2), 4,22 - 4,49 (m, 2H, CH_2), 4,63 (s, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,2, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,28 (s, 2H, CH_2), 7,29 - 7,38 (m, 2H, Ar), 7,44 - 7,66 (m, 5H, Ar), 11,02 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,38, 31,20, 45,08, 51,59, 60,67, 62,05, 69,15, 71,81, 114,95, 115,33, 127,21, 128,77, 129,84, 129,97, 133,12, 133,35, 137,87, 153,40, 164,93, 167,98, 170,98, 172,83. LC/MS m/e=466. Tính toán theo phân tích đối với $C_{25}H_{27}N_3O_6$ ((+1,0HCOOH, +1,3H_2O): C, 58,38; H, 5,95; N, 7,85. Phân tích được: C, 58,21; H, 6,30; N, 7,81.

5.90 3-(4-((5-(MORPHOLINOMETYL)ISOXAZOL-3-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Hòa tan etyl 5-(hydroxymetyl)isoxazol-3-carboxylat (2g, 11,69mmol) trong DCM (30mL) và triphenylphosphin (3,37g, 12,85mmol) và bổ sung CBR^4 (3,68g, 11,10mmol) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ 0°C. Cô hỗn hợp này trong chân không, tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO (cột 80g, etyl axetat trong Hexan gradient từ 0-20% trong 40 phút) để tạo ra etyl 5-(bromometyl)isoxazol-3-carboxylat (2,5g, hiệu suất 91%); ^{1}H NMR (CLOFORM-d) δ 1,43 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH_3), 4,46 (q, J = 7,2 Hz, 2H, CH_2), 4,50 (s, 2H, CH_2), 6,74 (s, 1H, Ar).

Bước 2: Khuấy hỗn hợp chứa etyl 5-(bromometyl)isoxazol-3-carboxylat (2,3g, 9,83mmol), morpholin (1,284mL, 14,74mmol) và trietyl amin (2,055mL, 14,74mmol) trong axetonitril ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi phản ứng đến khô trong chân không, phần cặn còn lại được phân chia giữa etyl axetat (100mL) và natri bicacbonat bão hòa (30mL), lớp hữu cơ được phân tách và rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, loại dung môi phản ứng trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra etyl 5-(morpholinometyl)isoxazol-3-carboxylat (2,3g, hiệu suất 95%); ^{1}H NMR (CLOF-ORM-d) δ 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH_3), 2,45 - 2,64 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,67 - 3,81 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 4,45 (q, J = 7,2 Hz, 2H, CH_2), 6,65 (s, 1H, Ar).

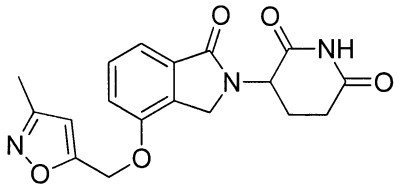
Bước 3: Bổ sung Dibal-H (28,7mL, 28,7mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa etyl 5-(morpholinometyl)isoxazol-3-carboxylat (2,3g, 9,57mmol) trong THF (50mL). Hỗn hợp tạo thành được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Dừng phản ứng của hỗn hợp này bằng muối Rochelle 1M và chiết bằng EtOAc (3 x 50)mL, lớp hữu cơ sau khi được gom lại được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, nước muối và làm khô bằng magie sulfat. Làm bay hơi dung môi của lớp hữu cơ để tạo ra (5-(morpholinometyl)isoxazol-3-yl)metanol (1,48g, hiệu suất 78%); ^{1}H NMR (CLOFO- RM-d) δ 2,50 - 2,66 (m, 4H, CH_2), 3,70 (s, 2H, CH_2), 3,72 - 3,82 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,76 (br. s., 2H, CH_2), 6,29 (s, 1H, Ar).

Bước 3: Làm lạnh hỗn hợp chứa (5-(morpholinometyl)isoxazol-3-yl)metanol (740mg, 3,73mmol), metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1091mg, 3,73mmol) và được liên kết polyme triphenylphosphin (1,86g, 5,6mmol, 3mmol/g) trong THF (100mL) đến nhiệt độ 0°C và bổ sung DIAD (1132mg, 5,6mmol). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này qua đệm xelit, rửa nhựa này bằng etyl axetat (5 x 200mL), lớp hữu cơ được kết hợp và

được làm bay hơi đến khô, tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO (cột 80g, MeOH trong DCM gradient từ 0-5% trong 50 phút) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-((5-(morpholinometyl)isoxazol-3-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (600mg, hiệu suất 34%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,98 - 2,32 (m, 4H, CH_2,CH_2), 2,36 - 2,45 (m, 4H, CH_2,CH_2), 3,50 (s, 3H, CH_3), 3,53 - 3,62 (m, 4H, CH_2,CH_2), 3,69 (s, 2H, CH_2), 4,29 - 4,60 (m, 2H, CH_2), 4,66 - 4,82 (m, 1H, CH), 5,33 (s, 2H, CH_2), 6,59 (s, 1H, Ar), 7,19 (s, 1H, NHH), 7,33 (dd, J = 4,2, 7,6 Hz, 2H, Ar), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H, Ar), 7,59 (s, 1H, NHH.

Bước 4: Bổ sung kali tert-butoxit (152mg, 1,350mmol) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp chứa metyl 5-amino-4-(4-((5-(morpholinometyl)isoxazol-3-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (580mg, 1,228mmol) trong THF (30mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ và làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Dừng phản ứng bằng HCl (1N, 3mL), làm bay hơi THF trong chân không, bổ sung natri bicacbonat bão hòa (20mL), thu kết tủa tạo thành bằng cách lọc và tạo huyền phù đặc lại trong axetonitril (7mL) để tạo ra 3-(4-((5-(morpholinometyl)isoxa- zol-3-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (325mg, 60 yield); nhiệt độ nóng chảy 218-220°C. HPLC: (Nước Xterra C-18, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 25/75 CH_3CN/0,1% $HCOONH_4$): 3,45 (98,98%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,86 - 2,08 (m, 1H), 2,31 - 2,48 (m, 5H), 2,52 - 2,68 (m, 1H), 2,81 - 3,01 (m, 1H), 3,48 - 3,64 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 4,26 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,34 - 4,53 (m, J = 17,6 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,25 - 7,43 (m, 2H), 7,44 - 7,59 (m, 1H), 10,98 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,38, 31,20, 45,03, 51,61, 52,51, 52,73, 61,62, 66,03, 103,25, 115,13, 115,83, 129,87, 130,01, 133,42, 152,95, 160,09, 167,86, 169,84, 170,94, 172,82. Phân tích Tính toán đối với $C_{22}H_{24}N_4O_6$:C, 59,99%; H, 5,49%; N, 12,72%; Phân tích được: C, 59,00%; H, 5,03%; N, 12,14%.

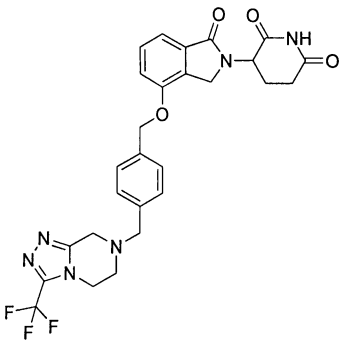
5.91 3-(4-((3-METYLISOXAZOL-5-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Làm lạnh hỗn hợp chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1g, 3,42mmol) và (3-metylisoxazol-5-yl)metanol (0,387g, 3,42mmol) trong THF (50mL) đến nhiệt độ 0°C. Bổ sung triphenylphosphin, liên kết polyme, 3mmol/g (2,3g, 6,84mmol), sau đó bổ sung DIAD (1,347mL, 6,84mmol). Khay nước đá được để cho tan chảy và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Làm bay hơi hỗn hợp này đến khô và phần cặn còn lại được nạp khô trực tiếp lên cột silicagel, chạy gradient Hexan-EtOAc. Sản phẩm được rửa giải ở EtOAc 100% và thu được hỗn hợp sản phẩm thô với lượng 0,75g (57%).

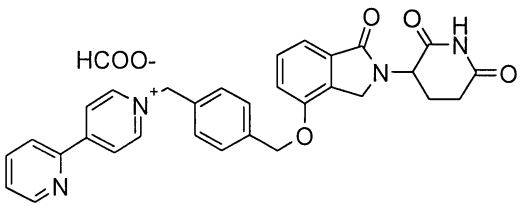
Bước 2: Phần cặn còn lại từ bước 1 được hòa tan trong THF (50mL) và làm lạnh xuống 0°C. Sau đó, bổ sung kali tert-butoxit (0,230g, 2,053mmol). Sau 30 phút, dừng phản ứng này bằng cách bổ sung AcOH (0,5mL) và làm bay hơi hỗn hợp này trong chân không. Sau đó hỗn hợp này được huyền phù trong hỗn hợp chứa EtOAc (100mL) và dung dịch nước natri cacbonat 10% (100mL) và khuấy hỗn hợp hai pha này trong 1 giờ và sau đó lọc và rửa dịch lọc bằng nước (50mL) và etyl axetat (50mL). Sau khi làm khô trong chân không, thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, 510mg, với hiệu suất 42%; nhiệt độ nóng chảy 278 -280°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 30/70 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%: 3,27 (96,63%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,91 - 2,07 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,34 - 2,48 (m, 1H), 2,52 - 2,68 (m, 1H), 2,80 - 3,01 (m, 1H), 4,24 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,33 - 4,47 (m, J = 17,6 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 4,9, 13,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,28 - 7,45 (m, 2H), 7,46 - 7,60 (m, 1H), 10,99 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 10,89, 22,39, 31,24, 45,00, 51,64, 60,65, 105,05, 115,03, 115,93, 129,85, 129,95, 133,51, 152,68, 159,68, 166,88, 167,83, 171,05, 172,96. Phân tích Tính toán đối với $C_{18}H_{17}N_3O_5$ + 0,3 CH_2Cl_2: C, 57,72%; H, 4,66%; N, 11,03%; Phân tích được: C, 57,61%; H, 4,47%; N, 10,70%.

5.92 3-(1-OXO-4-((4-((3-(TRIFLOMETYL)-5,6-DIHYDRO-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PYRAZIN-7(8H)-YL)METYL)BENZYL)OXY)ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



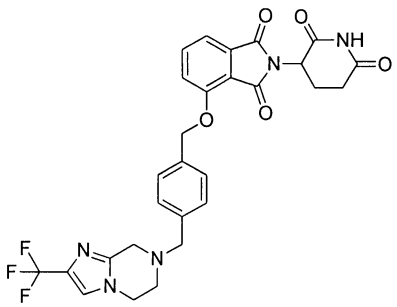
Bổ sung DIEA (0,276mL, 1,579mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (200mg, 0,451mmol) và 3-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin hydroclorua (113mg, 0,496mmol) trong MeCN khô (5mL, 96mmol) và sau đó khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung tetrabutylamoni bromua (10,18mg, 0,032mmol) vào hỗn hợp này và nâng nhiệt độ lên 40°C qua cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển từng phần bằng cách khuấy vào bình chứa nước (~50mL). Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng kèm siêu âm để phá vỡ chất rắn kết tủa. Sau khi khuấy trong 1 giờ, chất rắn này được lọc và rửa bằng một lượng nhỏ nước. Tinh chế hỗn hợp sản phẩm thô bằng HPLC điều chế để tạo ra 3-(1-oxo-4-((4-((3-(triflometyl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metyl)benzyl)oxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (120mg, hiệu suất 48%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 35/65 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 4,86 phút (97,7%); nhiệt độ nóng chảy: 142-144°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,91 - 2,04 (m, 0H, CHH), 2,45 (dd, J = 4,3, 13,0 Hz, 0H, CHH), 2,57 (dd, J = 2,3, 15,5 Hz, 0H, CHH), 2,81 - 2,99 (m, 3H, CH_2, CHH), 3,78 (s, 2H, CH_2), 3,84 (s, 2H, CH_2), 4,15 (t, J = 5,4 Hz, 2H, CH_2), 4,26 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,25 (s, 2H, CH_2), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 2H, Ar), 7,38 - 7,44 (m, 2H, Ar), 7,45 - 7,58 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,34, 31,16, 43,03, 45,06, 47,30, 48,09, 51,56, 59,51, 69,35, 114,99, 115,23, 116,80 (q, J = 269,6 Hz, M_{10}), 127,79, 128,94, 129,78, 129,93, 133,30, 135,75, 136,99, 142,31 (q, J = 38,5 Hz, M_{24}), 152,28, 153,46, 167,97, 170,95, 172,80; LCMS: MH = 555; Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{25}F_3N_6O_4$ + 0,75 H_2O: C, 57,09; H, 4,70; N, 14,79; F, 10,03; Phân tích được: C, 57,09; H, 4,55; N, 14,74; F, 9,76.

5.93 1'-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-YL)-1-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-ISOINDOL-4-YLOXYMETYL]-BENZYL}-[2,4']BIPYRIDINYL-1'-IUM FORMAT



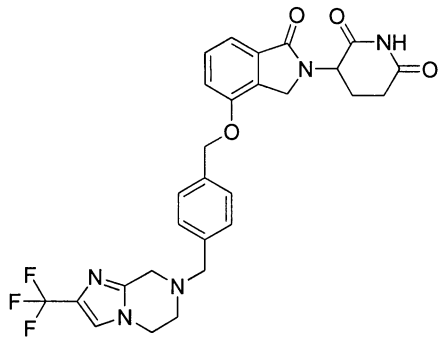
Bổ sung 2,4'-bipyridin (0,220g, 1,408mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,388mL, 2,346mmol) vào dung dịch CH_2Cl_2 (10mL) chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,52g, 1,173mmol). Đó là dung dịch trong suốt, màu xanh lá cây nhạt và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dầu/chất rắn dầu này được khuấy trong nước (20mL) và CH_2Cl_2 (25mL) trong 1 giờ. Pha nước được phân tách và được rửa tiếp bằng CH_2Cl_2 (2 x 30mL). Các pha CH_2Cl_2 được kết hợp và được chiết bằng nước (2x10mL). Các pha nước được kết hợp và được làm bay hơi trong khay nước 50°C để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt, chất này được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/nước trong 0,1% HCOOH) để tạo ra 1'-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-[2,4']bipyridinyl-1'-ium format (0,213g, hiệu suất 35%); nhiệt độ nóng chảy: 132-134°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 90/10 trong 5 phút, isocratic ở 90/10 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,58 phút (96,3%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,92 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,33 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,17 - 4,48 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,28 (s, 2H, CH_2), 5,91 (s, 2H, CH_2), 7,27 - 7,37 (m, 2H, Ar), 7,43 - 7,52 (m, 1H, Ar), 7,54 - 7,64 (m, 4H, Ar), 7,64 - 7,72 (m, 1H, Ar), 8,08 - 8,18 (m, 1H, Ar), 8,39 - 8,50 (m, 2H, Ar), 8,77 - 8,92 (m, 3H, Ar), 9,33 (d, J = 6,8 Hz, 2H, Ar), 10,99 (br. s., 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,38, 31,18, 45,03, 51,58, 62,47, 68,94, 114,97, 115,36, 123,50, 124,75, 126,66, 128,41, 128,92, 129,82, 129,94, 133,34, 134,04, 137,93, 138,21, 145,31, 149,68, 150,64, 153,22, 153,30, 164,91, 167,93, 170,95, 172,82. LC/MS m/e=519, 520. Tính toán theo phân tích đối với $C_{31}H_{27}N_4O_4^+$.$HCOO^-$: C, 68,08; H, 5,00; N, 9,92. Phân tích được: C, 61,92; H, 5,05; N, 8,98.

5.94 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)-4-((4-((2-(TRIFLOMETYL)-5,6-DIHYDROIMIDAZO[1,2-A]PYRAZIN-7(8H)-YL)METYL)BENZYL)OXY)ISOINDOLIN-1,3-DION



Bổ sung DIEA (0,334mL, 1,914mmol) vào hỗn hợp chứa 4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion (250mg, 0,547mmol) và 2-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin hydroclorua (137mg, 0,601mmol) trong MeCN khô (10mL) và khuấy huyền phù đặc này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Nước được bổ sung thành từng phần (~35mL total) để tạo kết tủa. Hỗn hợp này được siêu âm toàn diện kèm việc làm ấm nhẹ và sau đó khuấy trong vài giờ ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chất rắn được phân tán đều. Lọc hỗn hợp này trên phễu thủy tinh cỡ trung bình và rửa bã lọc bằng nước bổ sung (~50mL), hút khô và đặt trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 50°C qua đêm để tạo ra 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-((4-((2-(triflometyl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl)metyl)benzyl)-oxy)isoindolin-1,3-dion dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt (275mg, hiệu suất 89%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 30/70 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 4,44 phút (97,2%); nhiệt độ nóng chảy: 178-180°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,95 - 2,14 (m, 1H, CHH), 2,42 - 2,66 (m, 2H, CHH, CHH), 2,80 - 2,99 (m, 3H, CH_2, CHH), 3,62 (s, 2H, CH_2), 3,74 (s, 2H, CH_2), 4,02 (t, J = 5,4 Hz, 2H, CH_2), 5,09 (dd, J = 5,3, 12,8 Hz, 1H, CH), 5,37 (s, 2H, CH_2), 7,35 - 7,44 (m, 2H, Ar), 7,49 (t, 3H, Ar), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,73 (d, J = 1,1 Hz, 1H, Ar), 7,83 (dd, J = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,95, 30,90, 44,10, 48,37, 48,73, 50,63, 60,16, 69,89, 115,51, 116,58, 119,35, 119,40, 120,19, 123,98, 127,38, 128,92, 133,24, 135,15, 136,99, 137,31, 144,00, 155,49, 165,27, 166,75, 169,87, 172,72. Không phải toàn bộ tín hiệu cacbon Ar đều quan sát được do sự phân tách với Flo; LCMS: MH = 568; Tính toán theo phân tích đối với $C_{28}H_{24}F_3N_5O_5$ + 0,2 H_2O: C, 58,89; H, 4,31; N, 12,26; F, 9,98; Phân tích được: C, 58,91; H, 3,99; N, 11,91; F, 9,37.

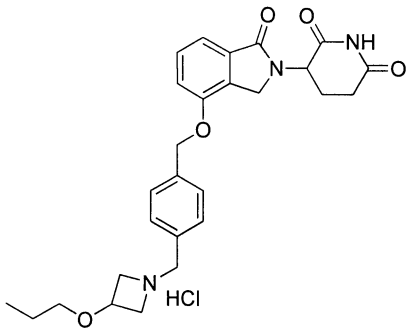
5.95 3-(1-OXO-4-((4-((2-(TRIFLOMETYL)-5,6-DIHYDROIMIDAZO[1,2-A]PYRAZIN-7(8H)-YL)METYL)BENZYL)OXY)ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung DIEA (0,276mL, 1,579mmol) vào huyền phù chứa (S)-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (200mg, 0,451mmol) và 2-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin hydroclorua (113mg, 0,496mmol) trong MeCN khô (5mL). Khuấy dung dịch thu được trong 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng và sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước (~35mL) và chất rắn kết tủa được siêu âm toàn diện ở nhiệt độ 50°C để phá vỡ cụm kết tủa rắn. Lọc huyền phù đặc này và rửa chất rắn này bằng nước bổ sung (~50mL) và Et_2O (~50mL). Chất rắn này được rửa lại bằng nước (~75mL) và Et_2O (~30mL) và sau đó làm khô trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 50°C qua đêm để tạo ra 3-(1-oxo-4-((4-((2-(triflometyl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl)metyl)benzyl)oxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn tan (189mg, hiệu suất 76%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 25/75 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 6,99 phút (95,8%); nhiệt độ nóng chảy: 148-150°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,89 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,06 (m, 3H, CH_2, CHH), 3,61 (s, 2H, CH_2), 3,73 (s, 2H, CH_2), 4,02 (t, J = 5,4 Hz, 2H, CH_2), 4,26 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,44 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,25 (s, 2H, CH_2), 7,30 - 7,37 (m, 2H, Ar), 7,37 - 7,45 (m, 2H, Ar), 7,45 - 7,56 (m, 3H, Ar), 7,73 (d, J = 1,3 Hz, 1H, Imidazol), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,16, 44,10, 45,07, 48,44, 50,55, 51,55, 60,18, 69,36, 114,96, 115,23, 123,98 (q, J = 266,3 Hz, CF_3), 119,37 (q, J = 4,4 Hz, CCF_3), 127,79, 128,93 (q, J = 37,4 Hz, CCF_3), 128,90, 129,80, 129,93, 133,30, 135,63, 137,31, 143,99, 153,48, 167,97, 170,96, 172,81. Bốn mức ở nhiệt độ 119,37 và 127,79 không đầy đủ;

LCMS: MH = 554; Tính toán theo phân tích đối với $C_{28}H_{26}F_3N_5O_4$ + 0,58 H_2O: C, 59,63; H, 4,85; N, 12,42; F, 10,11; Phân tích được: C, 59,25; H, 4,46; N, 12,41; F, 10,85.

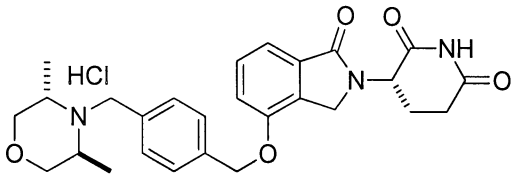
5.96 3-(1-OXO-4-((4-((3-PROPOXYAZETIDIN-1-YL)METYL)BENZYL) OXY)ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION HYDROCLORUA



Bổ sung 3-propoxyazetidin hydroclorua (75mg, 0,496mmol) và DIEA (0,276mL, 1,579mmol) vào dung dịch chứa (S)-3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (200mg, 0,451mmol) trong MeCN khô (5mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và LCMS cho thấy nguyên liệu ban đầu benzyl bromua đã được sử dụng. Gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 50°C trong 30 phút, làm mát từ từ đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được giữ ở nhiệt độ 4°C qua đêm. Hỗn hợp này chứa sản phẩm thô được cô trong chân không và phần cặn còn lại được hòa tan trong lượng tối thiểu DMF (~5mL) để tinh chế bằng HPLC điều chế. Sản phẩm này được rửa giải bằng gradient axetonitril/nước (axit formic 0,1% trong cả hai pha di động, 5% đến 60% MeCN trong thời gian 20 phút) và thu các phân đoạn bằng bộ khởi động khối. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô trong chân không để tạo ra cặn trong như thủy tinh. Bổ sung HCl 1N (2-3mL) và cô hỗn hợp này trong chân không đến khô. Lặp lại quá trình này hai lần để thu được muối HCl. Bổ sung MeCN và Et_2O thành các phần nhỏ vào cặn trong suốt này và siêu âm hỗn hợp này đến khi thu được chất rắn màu trắng. Huyền phù đặc này được cô trong chân không đến khô và làm bay hơi hai lần từ Et_2O (mỗi lần 3-4mL) cho đến khi thu được chất rắn màu trắng chảy tự do. Chất rắn này được làm khô trong lò sấy chân không qua đêm để tạo ra 3-(1-oxo-4-((4-((3-propoxyazetidin-1-yl)metyl)benzyl)oxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (52mg, 22%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 20/80 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 6,60 phút (99,8%); nhiệt độ nóng chảy: 142-144°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH_3), 1,40 - 1,59 (m, 2H, CH_2), 1,91 -

2,06 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,84 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,28 - 3,39 (m, 2H, CH_2O, bị chồng lấp với DMSO), 3,89 (br. s., 2H, CH_2), 4,06 - 4,23 (m, 2H, CH_2), 4,23 - 4,32 (m, 2H, CHH, CHH), 4,36 (s, 2H, CH_2), 4,44 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,12 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,28 (s, 2H, CH_2), 7,27 - 7,38 (m, 2H, Ar), 7,44 - 7,53 (m, 1H, Ar), 7,55 (s, 4H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH), 11,09 (br. s., 1H, HCl); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ -0,01, 12,34, 24,22, 32,97, 47,32, 53,70, 62,70, 63,30, 69,33, 71,21, 71,67, 117,13, 117,29, 129,67, 130,77, 131,82, 131,96, 134,99, 137,66, 138,23, 155,27, 170,35, 172,81, 174,98; LCMS: MH = 478; Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{31}N_3O_5 \cdot$ + 3,2 H_2O + 1,3 HCl: C, 55,66; H, 6,70; N, 7,21; Cl, 7,91; H_2O, 9,89; Phân tích được: C, 53,73; H, 6,33; N, 6,90; Cl, 7,63; H_2O, 9,62.

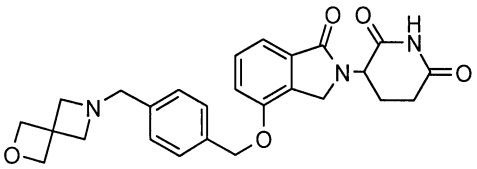
5.97 ((S)-3-(4-((4-(((3S,5S)-3,5-DIMETYLMORPHOLINO)METYL)BENZYL)OXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION HYDROCLORUA



Bổ sung (3S,5S)-3,5-dimetylmorpholin (71,4mg, 0,620mmol) vào huyền phù chứa (S)-3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (250mg, 0,564mmol) trong MeCN (5mL). Khuấy hỗn hợp này và siêu âm trong thời gian ngắn để tạo ra dung dịch trong suốt, ngay sau đó bổ sung DIEA (0,197mL, 1,128mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không và cặn dầu này được phân chia giữa EtOAc (150mL) và $NaHCO_3$ 1N (30mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn này được hòa tan trong DMF (8mL) và được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế pha đảo. Sản phẩm này được rửa giải bằng gradient axetonitril/nước (axit formic 0,1% trong cả hai pha di động, 5% đến 50% MeCN trong thời gian 20 phút) và thu các phân đoạn bằng bộ khởi động khối. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô trong chân không. Bổ sung HCl 1N (8mL) vào hỗn hợp cô đặc này và làm bay hơi toàn bộ dung môi để tạo ra chất rắn dính. Chất rắn này được hòa tan lại trong lượng tối thiểu nước, đóng băng và được làm khô lạnh để tạo ra ((S)-3-(4-((4-(((3S,5S)-3,5-dimetylmorpholino)metyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-

2,6-dion hydroclorua chất rắn màu trắng tơ mịn (160mg, hiệu suất 55%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 5% đến 95% trong 10 phút, CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 5,89 phút (97,0%); nhiệt độ nóng chảy: 230-232; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH_3), 1,38 (d, J = 6,2 Hz, 3H, CH_3), 1,86 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,58 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 2,80 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,03 - 3,22 (m, 1H, CH), 3,48 - 3,84 (m, 3H, CH_2, CH), 3,91 (dd, J = 3,2, 12,3 Hz, 1H, CHH), 3,98 - 4,18 (m, 2H, CHH, CHH), 4,29 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,45 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,72 (dd, J = 3,8, 13,6 Hz, 1H, CHH), 5,12 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,29 (s, 2H, CH_2), 7,28 - 7,41 (m, 2H, Ar), 7,45 - 7,54 (m, 1H, Ar), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH), 11,40 (dd, J = 1,2, 3,1 Hz, 1H, HCl); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 9,35, 11,92, 22,27, 31,09, 44,99, 51,38, 51,49, 53,34, 67,65, 67,88, 68,90, 114,89, 115,30, 127,81, 129,25, 129,75, 129,89, 130,93, 133,27, 137,63, 153,29, 167,87, 170,89, 172,76; LCMS: MH = 478; Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{31}N_3O_5 \cdot$ + 1,3 H_2O + 2 HCl: C, 56,46; H, 6,25; N, 7,31; Phân tích được: C, 56,55; H, 5,93; N, 7,33.

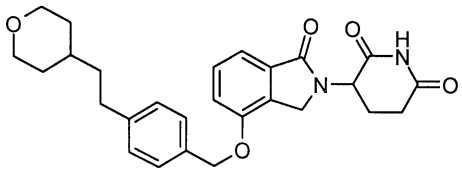
5.98 3-{4-[4-(2-OXA-6-AZA-SPIRO[3,3]HEPT-6-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,425mL, 2,57mmol) vào huyền phù diclometan (10mL) chứa 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan oxalat (0,124g, 0,857mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Sau đó, bổ sung 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,380g, 0,857mmol), cũng là một huyền phù. Bổ sung khoảng 3mL axetonitril và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/nước trong HCOOH 0,1%) để tạo ra 3-{4-[4-(2-Oxa-6-aza-spiro[3,3]hept-6-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion (39mg, hiệu suất 10%); nhiệt độ nóng chảy: không được xác định. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 90/10 trong 5 phút, isocratic ở 90/10 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,32 phút (95,2%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,93 - 2,04 (m,

1H, CHH), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,84 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,30 (s, 3H, CH_2CH_2), 3,51 (s, 1H, CH_2), 4,20 - 4,47 (m, 2H, CH_2), 4,59 (s, 3H, CH_2CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 1H, CH_2), 7,23 - 7,36 (m, 4H, Ar), 7,38 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (br. s., 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,39, 31,21, 38,54, 45,13, 51,66, 61,97, 62,85, 69,47, 79,96, 115,05, 115,26, 127,62, 128,35, 129,79, 130,00, 133,35, 135,23, 137,96, 153,51, 167,99, 170,92, 172,76. LC/MS m/e=462.

5.99 3-(1-OXO-4-{4-[2-(TETRAHYDRO-PYRAN-4-YL)-ETYL]-BENZYLOXY}-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Điều chế metyl este của axit 4-[2-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-vinyl]-benzoic

Bổ sung natri hydrua (60% trong dầu) (0,378g, 9,46mmol) vào dung dịch được khuấy chứa DMSO khan (50mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Bổ sung (4-Metoxycarbonylbenzyl)triphenylphosphoni bromua (4,65g, 9,46mmol) (bột màu trắng) vào hỗn hợp này trong khay nước lạnh 5~12°C. Sau hai giờ, bổ sung tetrahydro-2H-pyran-4-carbaldehyt (0,9g, 7,88mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Bổ sung nước (50mL) vào hỗn hợp này và chiết bằng etyl axetat (2x30mL), rửa bằng nước muối(50mL), làm khô và cô tạo ra chất rắn dạng dầu, chất này được tinh chế bằng cột silicagel (EtOAc/Hexan) để tạo ra metyl este của axit 4-[2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-vinyl]-benzoic dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2g, hiệu suất 61%). LC/MS m/e=247. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Điều chế metyl este của axit 4-[2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-benzoic

Hỗn hợp chứa metyl este của axit 4-[2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-vinyl]-benzoic (1,36g, 5,52mmol) và pladi trên cacbon hoạt tính 10% khối lượng (50% ẩm) (0,21g, 8,92mmol) trong metanol (50mL) được hydro hóa bằng bình cầu hydro ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc huyền phù màu đen này qua đệm xelit, làm bay hơi dịch lọc để tạo ra metyl este của axit 4-[2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-benzoic dưới dạng chất rắn màu

trắng (1,33g, hiệu suất 97%). LC/MS m/e=217. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Điều chế {4-[2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-phenyl}-metanol

Bổ sung nhỏ giọt lithi nhôm hydrua (2,0M trong THF) (2,29mL, 4,58mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-[2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-benzoic (0,64g, 2,58mmol) trong tetrahydrofuran (8mL) trong khay nước đá ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, làm mát dung dịch này trong khay nước đá và bổ sung nhỏ giọt nước để tạo ra gel màu trắng, khí được thoát ra. Bổ sung nước thêm nữa (30mL). Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3 x 30mL) và phân tách hai pha bằng cách bổ sung "dung dịch muối Rochelle 1N". Làm bay hơi pha hữu cơ để tạo ra {4-[2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-phenyl}-metanol dưới dạng chất rắn màu trắng (0,58g, hiệu suất thô 102%). LC/MS m/e=203. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4: Điều chế 4-[2-(4-Bromometyl-phenyl)-etyl]-tetrahydro-pyran

Bổ sung tribromophosphin (0,466mL, 4,94mmol) vào huyền phù đặc được khuấy chứa (4-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl)phenyl)metanol (0,57g, 2,59mmol) trong MeCN khô (8mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút, sau đó để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Dừng phản ứng của huyền phù đục này bằng nước (~5mL) trong khay nước đá, bổ sung nước thêm nữa (20mL), chiết bằng etyl axetat (2 x 30mL). Các pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (20mL), làm khô bằng natri sulfat và cô để tạo ra 4-[2-(4-Bromometyl-phenyl)-etyl]-tetrahydro-pyran dưới dạng dầu (0,74g, hiệu suất thô 101%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 5: Điều chế metyl este của axit 4-Carbamoyl-4-(1-oxo-4-{4-[2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-benzyloxy}-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric

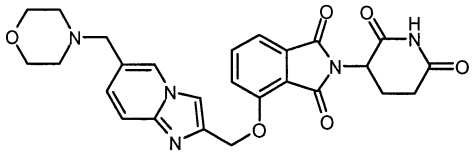
Huyền phù màu trắng chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,764g, 2,61mmol), 4-(4-(bromometyl)phenetyl)tetrahydro-2H-pyran (0,74g, 2,61mmol) và kali cacbonat (0,361g, 2,61mmol) trong axetonitril (15mL) được khuấy trong khay dầu 50°C qua đêm. Lọc huyền phù màu trắng này và làm bay hơi dịch lọc để tạo ra chất rắn màu trắng, chất này được tinh chế bằng cột silicagel

($MeOH/CH_2Cl_2$) để tạo ra metyl este của axit 4-Carbamoyl-4-(1-oxo-4-{4-[2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-benzyloxy}-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng (0,96g, hiệu suất 74%). LC/MS m/e=495. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 6: Điều chế 3-(1-Oxo-4-{4-[2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-benzyloxy}-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion

Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,218g, 1,941mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl)benzyloxy)isoindolin-2-yl)pentanoat (0,96g, 1,941mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) ở nhiệt độ 0°C trong khay nước đá. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút sau đó dừng bằng HCl 1N (to pH=1), trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa đến pH=7, chiết bằng metylen clorua (3 x 30mL). Các pha metylen clorua sau khi được kết hợp lại được rửa bằng (2 x 20mL), làm khô và cô để tạo ra chất rắn màu trắng. Khuấy chất rắn này trong ete (20mL) trong hai giờ và lọc để tạo ra 3-(1-Oxo-4-{4-[2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-benzyloxy}-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,64g, hiệu suất 71%); nhiệt độ nóng chảy: 254-256°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 90/10 trong 5 phút, isocratic ở 90/10 trong 5 phút ($CH_3CN/0,1\%H_3PO_4$), 7,18 phút (96,7%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,13 - 1,28 (m, 2H, CH_2), 1,45 - 1,54 (m, 3H, CH_2,CH), 1,61 (d, J = 13,0 Hz, 2H, CH_2), 1,87 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,33 - 2,44 (m, 1H, CHH), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 3H, CH_2, CHH), 2,91 (br. s., 1H, CHH), 3,24 (td, J = 1,7, 11,6 Hz, 2H, CH_2), 3,82 (dd, J = 3,0, 11,1 Hz, 2H, CH_2), 4,14 - 4,48 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,20 (s, 2H, CH_2), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,31 - 7,67 (m, 5H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,21, 31,63, 32,64, 33,89, 38,24, 45,10, 51,59, 67,03, 69,49, 115,01, 115,20, 127,85, 128,34, 129,79, 129,97, 133,31, 133,86, 142,20, 153,53, 168,01, 170,96, 172,82. LC/MS m/e=463. Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{30}N_2O_5$ (+0,1 H_2O): C, 69,84; H, 6,56; N, 6,03. Phân tích được: C, 69,57; H, 6,64; N, 5,93.

5.100 2-(2, 6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)-4-((6-(MORPHOLINOMETYL)IMIDAZO[1,2-A]PYRIDIN-2-YL) METOXY)ISOINDOLIN -1,3-DION



Bước 1: Hỗn hợp chứa 3-hydroxyphtalic anhydrua (1,6g, 9,8mmol) trong metanol (25mL) được hồi lưu trong 3 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này và cô. Phần cặn và $NaHCO_3$ (2,3g, 27,3mmol) được khuấy trong DMF (20mL). Bổ sung iodometan (3,3g, 23,4mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong khay dầu trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và pha loãng bằng EtOAc (80mL) và nước (40mL). Hỗn hợp này được axit hóa bằng HCl 4N và chiết lớp nước bằng EtOAc (2X40mL). Dung dịch EtOAc sau khi được gom lại được rửa bằng nước (2X40mL), nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (SiO_2, 10% EtOAc/hexan trong 15 phút sau đó đến 20% trong 5 phút và giữ trong 15 phút sau đó đến 30% trong 5 phút và giữ trong 15 phút) để tạo ra dimetyl 3-hydroxyphtalat (1,8g, 89%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3,89 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,95-6,98 (dd, J=3 và 9 Hz, 1H), 7,06-7,10 (dd, J=3 và 9 Hz, 1H), 7,41-7,48 (t, J=9 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 52,64, 52,90, 110,19, 119,11, 119,83, 134,58, 135,46, 161,08, 169,33, 169,39.

Bước 2: Hỗn hợp chứa etyl 6-aminonicotinat (5,0g, 30,1mmol) và 1,3-diclopropan-2-on (5,7g, 45,1mmol) trong axetonitril (100mL) được hồi lưu trong 17 giờ. Cô hỗn hợp này và khuấy phần cặn còn lại với CH_2Cl_2 (100mL) và $NaHCO_3$ bão hòa (35mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (SiO_2, 30% EtOAc/ CH_2Cl_2 trong 25 phút sau đó đến 100% EtOAc trong 15 phút) để tạo ra etyl 2-(clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylat (4,7g, 65%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,42 (t, J=6 Hz, 3H), 4,38-4,45 (q, J=6 Hz, 2H), 4,77 (s, 2H), 7,56-7,59 (d, J=9 Hz, 1H), 7,74-7,77 (dd, J=3 và 9 Hz, 1H), 8,86-8,87 (d, J=3 Hz, 1H).

Bước 3: Dung dịch chứa etyl 2-(clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylat (2,1g, 8,8mmol) trong CH_2Cl_2 khan (60mL) được làm lạnh trong khay nước đá/axeton khô. Bổ sung từ từ dung dịch chứa diisobutylnhôm hydrua/CH_2Cl_2 (1M, 26,4mL, 26,4mmol) ở nhiệt độ -70°C. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 1,5 giờ sau đó dừng bằng metanol (5mL). Pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 (40mL) và $NaHCO_3$ bão hòa (40mL) và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng.

Lọc hỗn hợp này và rửa chất rắn bằng CH_2Cl_2 (50mL). Các lớp được phân tách và rửa lớp hữu cơ bằng nước (35mL), nước muối (35mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng để tạo ra 2-(clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboaldehyt (1,5g, 89%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

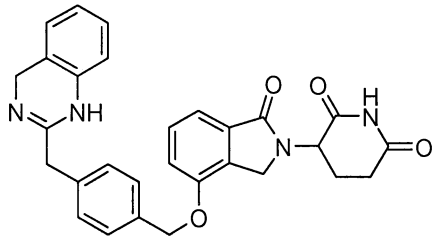
Bước 4: Dung dịch chứa 2-(clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboaldehyt (1,5g, 7,9mmol), morpholin (0,7g, 7,9mmol) và axit axetic (0,6g, 9,4mmol) trong THF (60mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (3,3g, 15,7mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng CH_2Cl_2 (50mL) và làm lạnh trong khay nước đá và dừng bằng $NaHCO_3$ bão hòa (40mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (30mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_2Cl_2 trong 5 phút sau đó đến 3% CH_3OH/CH_2Cl_2 trong 5 phút và giữ trong 15 phút sau đó đến 5% trong 5 phút và giữ trong 15 phút) để tạo ra 4-((2-(clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)metyl)morpholin (1,1g, 53%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,45-2,49 (m, 4H), 3,47(s, 2H), 3,70-3,73 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 7,22-7,25 (dd, J=3 và 9 Hz, 1H), 7,53-7,57 (m, 2H), 8,03 (s, 1H).

Bước 5: Hỗn hợp chứa 4-((2-(clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)metyl)morpholin (1,1g, 4,2mmol), dimetyl 3-hydroxyphtalat (0,9g, 4,2mmol) và kali cacbonat (0,6g, 4,2mmol) trong DMF (20mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 55°C trong khay dầu trong 7 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và pha loãng bằng EtOAc (100mL) và rửa bằng nước (3X30mL), nước muối (30mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_2Cl_2 trong 5 phút sau đó đến 3% CH_3OH/CH_2Cl_2 trong 5 phút và giữ trong 15 phút sau đó đến 5% trong 5 phút và giữ trong 15 phút) để tạo ra dimetyl 3-((6-(morpholinometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metoxy)phtalat (0,6g, 32%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,43-2,45 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 3,70-3,73 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,39 (s, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,45-7,61 (m, 3H), 8,01 (s, 1H).

Bước 6: Bổ sung natri hydroxit (0,3g, 6,5mmol) vào dung dịch được khuấy chứa dimetyl 3-((6-(morpholinometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metoxy)phtalat (1,0g, 2,3mmol) trong Etanol (20mL). Hỗn hợp thu được được hồi lưu trong 1 giờ, sau đó được làm lạnh và trung hòa bằng axit axetic (0,5g, 8,3mmol). Cô hỗn hợp này và hòa tan phần

cặn còn lại trong pyridin (30mL). Bổ sung α-aminoglutarimit hydroclorua (0,4g, 2,3mmol) vào dung dịch này và hỗn hợp thu được được hồi lưu trong 5 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và cô. Khuấy phần cặn còn lại với EtOAc (50mL) và nước (30mL). Lọc hỗn hợp này và rửa chất rắn bằng EtOAc (20mL). Các lớp được phân tách và chiết lớp nước bằng EtOAc (2X40mL). Dung dịch EtOAc sau khi được gom lại được rửa bằng nước (2X30mL), nước muối (30mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_2Cl_2 trong 5 phút sau đó đến 3% CH_3OH/CH_2Cl_2 trong 5 phút và giữ trong 10 phút sau đó đến 5% trong 5 phút và giữ trong 15 phút) để tạo ra 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-((6-(morpholinometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metoxy)isoindolin-1,3-dion (0,12g, 10%): nhiệt độ nóng chảy 255-257°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,99-2,05 (m, 1H), 2,36-2,39 (m, 4H), 2,54-2,61 (m, 2H), 2,85-2,89 (m, 1H), 3,44-3,58 (m, 6H), 5,05-5,11 (dd, J=6 và 15 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 7,22-7,25 (dd, J=3 và 6 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,73-7,82 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 11,11 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,95, 30,89, 48,72, 52,97, 59,11, 65,32, 66,13, 111,95, 115,41, 116,24, 115,40, 120,31, 122,31, 125,79, 127,03, 133,21, 136,87, 141,13, 143,91, 155,55, 165,24, 166,76, 169,87, 172,74; Tính toán đối với $C_{26}H_{25}N_5O_6$+0,9H_2O: C, 60,09; H, 5,20; N, 13,47. Phân tích được: C, 60,05; H, 5,01; N, 13,22.

5.101 3-{4-[4-(1,4-DIHYDRO-QUINAZOLIN-2-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Tert-butyl este của axit (4-Bromometyl-phenyl)-axetic

Gia nhiệt dung dịch được khuấy chứa axit 2-(4-(bromometyl)phenyl) axetic (2,6g, 11,35mmol) trong thionyl clorua (20mL, 274mmol) đến nhiệt độ hồi lưu trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt. Bổ sung chất rắn màu trắng này vào dung dịch được khuấy chứa 2-metylpropan-2-ol (20mL, 213mmol) trong DCM (2mL) trong khay nước/nước đá. và khuấy hỗn hợp này trong khay nước/nước đá trong 2 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Bổ sung hỗn hợp

phản ứng này vào CH_2Cl_2 (40mL). Rửa pha hữu cơ liên tục bằng H_2O (20mL), $NaHCO_3$ (bão hòa, dung dịch nước, 20mL) và nước muối (25mL) và làm khô bằng $MgSO_4$. Cô lớp hữu cơ trong chân không để tạo ra tert-butyl este của axit (4-bromo metyl-phenyl)-axetic dưới dạng chất lỏng màu vàng sáng (2,4g, hiệu suất thô 74%). 1H NMR (DMSO-d6): 1,39 (s, 9H, tBu), 3,54 (s, 2H, CH2CO2), 4,69 (s, 2H, CH2Br), 7,23, 7,39 (m, 4H, do lẫn tạp chất).

Bước 2: Metyl este của axit 4-[4-(4-tert-Butoxycarbonylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric

Bổ sung KALI CACBONAT (1,42g, 10,3mmol) vào hỗn hợp được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,5g, 5,13mmol) và tert-butyl 2-(4-(bromometyl)phenyl) axetat (2,2g, 7,7mmol) trong axetonitril (30mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ 50°C trong 27 giờ và giữa hai lần bổ sung tert-butyl 2-(4-(bromometyl) phenyl) axetat (800mg, 2,9mmol). Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn màu nâu sáng bằng axetonitril (2 x 20mL). Cô dịch lọc trong chân không và tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO để tạo ra metyl este của axit 4-[4-(4-tert-Butoxycarbonylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric dưới dạng chất rắn dính, màu vàng sáng (2,1g, hiệu suất thô 82%) LCMS MH = 497.

Bước 3: Metyl este của axit 4-Carbamoyl-4-[4-(4-carboxymetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric

Bổ sung nước (0,38mL, 21,1mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(2-tert-butoxy-2-oxoetyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (2,1g, 4,2mmol) trong DCM (20mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung từ từ TFA (1,63mL, 21,1mmol). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ và giữa hai lần bổ sung TFA (3,2mL) và nước (0,15mL). Giữ hỗn hợp này trong tủ lạnh qua đêm và cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không để tạo ra metyl este của axit 4-Carbamoyl-4-[4-(4-carboxy metyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (2,3g, hiệu suất thô 123%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,97 - 2,31 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,50 (s, 3H, CH_3), 3,58 (s, 2H, CH_2), 4,41 (d, J = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,53 (d, J = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,72 (dd, J = 4,6, 10,3 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,18 (br. s., 1H, NHH), 7,24 - 7,34 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,50 (m, 3H, Ar), 7,57 (br. s., 1H, NHH); LCMS MH = 441.

Bước 4: 5-amino-4-(4-(4-(2-(2-aminobenzylamino)-2-oxoetyl)benzyl oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat

Bổ sung HOBT (285mg, 1,9mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 2-(4-((2-(1-amino-5-metoxy-1,5-dioxopentan-2-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)phenyl) axetic (820mg, 1,9mmol) trong DMF (10mLL ở nhiệt độ trong phòng. Một phút sau, bổ sung 2-(aminometyl)anilin (227mg, 1,9mmol), EDC (357mg, 1,9mmol) và DIEA (0,81mL, 4,65mmol).

Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ trước khi bổ sung nước (40mL) và EtOAc (60mL) vào dung dịch. Chiết hỗn hợp này và chiết lớp nước bằng EtOAc (50mL). Các lớp hữu cơ được gom lại, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO để tạo ra 5-amino-4-(4-(4-(2-(2-amino benzylamino)-2-oxoetyl)benzyl oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat dưới dạng dầu nhớt (300mg, hiệu suất 30%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS MH = 545.

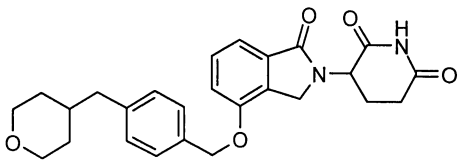
Bước 5: Metyl 5-amino-4-(4-((4-(2-((2-aminobenzyl)amino)-2-oxoetyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat

Dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(2-(2-aminobenzylamino)-2-oxoetyl)benzyl oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (300mg, 0,55mmol) trong AXIT AXETIC (4mL, 69,9mmol) được gia nhiệt trong lò vi sóng ở nhiệt độ 125°C trong 10 phút. Bổ sung từ từ hỗn hợp phản ứng này vào $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 50mL) để kiểm soát sự tạo ra khí CO_2. Chiết hỗn hợp tạo thành bằng DCM (100mL). Rửa lớp hữu cơ bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 15mL) và nước muối (20mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-((4-(2-((2-aminobenzyl) amino)-2-oxoetyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat dưới dạng chất rắn màu nâu sáng (240mg, hiệu suất 83%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2,00 - 2,31 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,46 (s, 2H, CH_2), 3,49 (s, 3H, CH_3), 4,33 - 4,57 (m, 4H, CHH, CHH, CH_2), 4,71 (dd, J = 4,8, 10,3 Hz, 1H, CHH), 5,21 (s, 2H, CH_2), 6,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 6,88 (d, J = 4,2 Hz, 2H, Ar), 7,00 - 7,13 (m, 1H, Ar), 7,13 - 7,23 (m, 1H, NHH), 7,23 - 7,33 (m, 2H, Ar), 7,33 - 7,49 (m, 6H, Ar), 7,57 (s, 1H, NHH); LCMS MH = 527.

Bước 6: 3-{4-[4-(1,4-Dihydro-quinazolin-2-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion

Bổ sung KALI TERT-BUTOXIT (56,3mg, 0,5mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((1,4-dihydroquinazolin-2-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (240mg, 0,46mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) ở nhiệt độ 0°C (khay nước đá/nước). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ và bổ sung KOtBu (37mg, 0,33mmol) vào hỗn hợp phản ứng này để phản ứng thêm ở nhiệt độ 0°C. Sau 1,5 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DCM (50mL), sau đó bổ sung HCl (2mL, 1N, dung dịch nước). Khuấy hỗn hợp này trong 1 phút và bổ sung $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 20mL). Lọc hỗn hợp này để tạo ra một ít chất rắn màu vàng. Chiết dịch lọc và chiết lớp nước bằng DCM (30mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp được bằng $MgSO_4$ và lọc. Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO để tạo ra 3-{4-[4-(1,4-Dihydro-quinazolin-2-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (25mg, hiệu suất 11%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 23/77, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 3,90 phút (96,3%); nhiệt độ nóng chảy: 153-155°C (trong nhà); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,98 (br. s., 1H, CHH), 2,35 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,62 (m, 1H, CHH), 2,87 (dd, J = 4,7, 12,8 Hz, 1H, CHH), 3,45 (s, 2H, CH_2), 4,23 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,40 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,48 (s, 2H, CH_2), 5,09 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,20 (s, 2H, CH_2), 6,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 6,88 (d, J = 4,2 Hz, 2H, Ar), 6,99 - 7,10 (m, 1H, Ar), 7,25 - 7,56 (m, 8H, Ar, NH), 10,95 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,23, 31,09, 40,98, 45,02, 51,48, 69,32, 114,83, 115,11, 122,98, 125,44, 127,34, 127,78, 127,88, 128,75, 129,10, 129,72, 129,88, 133,22, 134,62, 137,18, 153,41, 167,92, 170,86, 172,73; LCMS MH = 495; Phân tích Tính toán đối với $C_{29}H_{25}N_4O_4$: C, 70,43; H, 5,30; N, 11,33; Phân tích được: N/A.

5.102 3-(1-OXO-4-{4-[2-(TETRAHYDRO-PYRAN-4-YL)-ETYL]-BENZYLOXY}-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Điều chế metyl este của axit 4-(Tetrahydro-pyran-4-ylidenmetyl)-benzoic

Bổ sung natri hydrua (60% trong dầu) (0,240g, 5,99mmol) vào dung dịch được khuấy chứa DMSO khan (50mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Bổ sung (4-Metoxycarbonylbenzyl) triphenylphosphoni bromua (2,94g, 5,99mmol) (bột màu trắng) vào hỗn hợp này trong khay nước lạnh 5~12°C. Sau hai giờ, bổ sung dihydro-2H-pyran-4(3H)-on (0,5g, 4,99mmol) trong DMSO (3mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó pha loãng từ từ bằng nước (80mL) và chiết bằng etyl axetat (3 x 80mL). Các pha etyl axetat được kết hợp được rửa thêm bằng nước (2 x 100mL). Làm bay hơi pha etyl axetat để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt và tinh chế bằng cột silicagel (EtOAc/Hexan) để tạo ra metyl este của axit 4-(Tetrahydro-pyran-4-ylidenmetyl)-benzoic dưới dạng dầu (0,74g, hiệu suất 63%). HNMR cho thấy độ tinh khiết 72%. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Điều chế metyl este của axit 4-(Tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-benzoic

Hỗn hợp chứa metyl este của axit 4-(tetrahydro-pyran-4-ylidenmetyl)-benzoic (0,743g, 3,20mmol) và pladi trên cacbon hoạt tính 10% khối lượng (50% ẩm) (0,14g, 69,4mmol) trong metanol (30mL) được hydro hóa bằng hai bình cầu hydro trong 3 giờ. Lọc huyền phù này qua đệm xelit, làm bay hơi dịch lọc để tạo ra metyl este của axit 4-(Tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-benzoic dưới dạng chất rắn dầu (0,71g, hiệu suất 95%). HNMR cho thấy độ tinh khiết 70%. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Điều chế [4-(Tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-phenyl]-metanol

Bổ sung nhỏ giọt lithi nhôm hydrua (2,0 M trong THF) (1,494mL, 2,99mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-(Tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-benzoic (0,7g, 2,99mmol) trong tetrahydrofuran (8mL) trong khay nước đá ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp này trong 20 phút. Làm mát dung dịch này trong khay nước đá và bổ sung nhỏ giọt nước (30mL) để tạo ra gel màu trắng, khi được thoát ra. Chiết dung dịch này bằng EtOAc (2 x 40mL) và hai phase được phân tách bằng cách bổ sung "dung dịch muối Rochelle 1N". Làm bay hơi pha hữu cơ và tinh chế bằng cột silicagel (EtOAc/Hexan) để tạo ra [4-(Tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-phenyl]-metanol dưới dạng dầu (0,16g, hiệu suất 26%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4: Điều chế 4-(4-Bromometyl-benzyl)-tetrahydro-pyran

Bổ sung tribromophosphin (0,110mL, 1,163mmol) vào huyền phù đặc được khuấy chứa (4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)phenyl)metanol (0,16g, 0,776mmol) trong axetonitril (khan) (8mL, 0,776mmol) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Dừng phản ứng của huyền phù này bằng nước (25mL) trong khay nước đá, chiết bằng etyl axetat (2 x 30mL). Các pha hữu cơ sau khi được kết hợp được rửa bằng nước muối (20mL), làm khô bằng natri sulfat và cô để tạo ra 4-(4-Bromometyl-benzyl)-tetrahydro-pyran dưới dạng dầu (0,206g, hiệu suất thô 99%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 5: Điều chế metyl este của axit 4-Carbamoyl-4-{1-oxo-4-[4-(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric

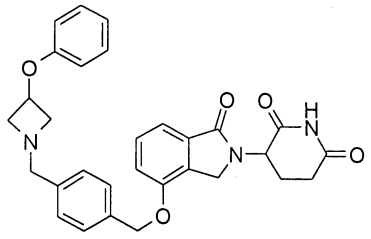
Huyền phù màu trắng chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,195g, 0,669mmol), 4-(4-(bromometyl)benzyl)tetrahydro-2H-pyran (0,18g, 0,669mmol) và kali cacbonat (0,092g, 0,669mmol) trong axetonitril (10mL) được khuấy trong khay dầu 50°C qua đêm. Lọc huyền phù này và làm bay hơi dịch lọc để tạo ra dầu, chất này được tinh chế bằng cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$) để tạo ra metyl este của axit 4-Carbamoyl-4-{1-oxo-4-[4-(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric dưới dạng dầu (~0,15g, hiệu suất 46%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 6: Điều chế 3-{1-Oxo-4-[4-(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion

Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,035g, 0,312mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)benzyloxy)isoindolin-2-yl)pentanoat (0,15g, 0,312mmol) trong tetrahydrofuran (8mL) ở nhiệt độ 0°C trong khay nước đá. Khuấy dung dịch này trong 10 phút và dừng bằng HCl 1N đến pH=1 sau đó trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa đến pH=7 và chiết bằng etyl axetat (2 x 30mL). Rửa các pha EtOAc bằng nước (20mL), nước muối (20mL), làm khô và cô để tạo ra dầu, chất này được tinh chế bằng cột silicagel (40g, $MeOH/CH_2Cl_2$) để tạo ra 3-(1-Oxo-4-{4-[2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-benzyloxy}-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (64mg, hiệu suất 46%); nhiệt độ nóng chảy: 172-174°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 90/10 trong 5 phút, isocratic ở 90/10 trong

5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 6,88(96,1%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,12 - 1,29 (m, 2H, CH_2), 1,39 - 1,53 (m, 2H, CH_2), 1,61 - 1,82 (m, 1H, CH), 1,91 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,16 - 3,28 (m, 0H, CH_2), 3,75 - 3,87 (m, J = 0,9, 0,9, 4,7, 11,4 Hz, 0H, CH_2), 4,18 - 4,47 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,20 (s, 2H, CH_2), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,32 (d, J = 7,7 Hz, 2H, Ar), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,44 - 7,54 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,20, 32,46, 36,36, 42,28, 45,09, 51,58, 66,91, 69,48, 114,97, 115,20, 127,68, 129,11, 129,81, 129,94, 133,29, 134,04, 139,81, 153,53, 168,01, 170,96, 172,82. LC/MS m/e=449. Tính toán theo phân tích đối với $C_{26}H_{28}N_2O_5$ (+0,4 H_2O): C, 68,53; H, 6,37; N, 6,15. Phân tích được: C, 68,35; H, 6,44; N, 6,03.

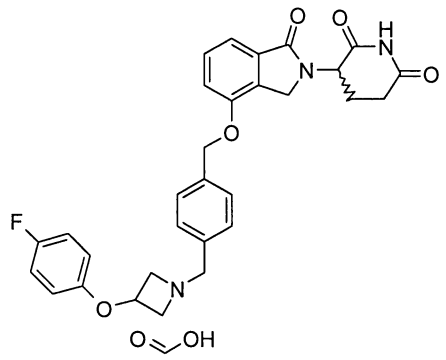
5.103 3-{1-OXO-4-[4-(3-PHENOXY-AZETIDIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 3-phenoxyazetidin (0,158g, 1,056mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,268mL, 1,624mmol) vào dung dịch CH_3CN (10mL) chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,36g, 0,812mmol). Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Làm bay hơi dung môi và trộn với metylen clorua (80mL). Rửa bằng nước (2 x 40mL), làm khô và cô để tạo ra dầu, chất này được tinh chế bằng cột solicagel (MeOH/CH_2Cl_2) để tạo ra 3-{1-Oxo-4-[4-(3-phenoxy-azetidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,237g, hiệu suất 57%); nhiệt độ nóng chảy: 150-152°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 90/10 trong 5 phút, isocratic ở 90/10 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,83 phút (96,0%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,91 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,83 - 2,98 (m, 1H, CHH), 3,04 (ddd, J = 1,8, 5,3, 6,9 Hz, 2H, CH_2), 3,65 (s, 2H, CH_2), 3,68 - 3,79 (m, 2H, CH_2), 4,19 - 4,48 (m, 2H, CH_2), 4,80 (quin, J = 5,7 Hz, 1H, CH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 6,82 (dd, J =

1,0, 8,8 Hz, 2H, Ar), 6,89 - 6,98 (m, 1H, Ar), 7,22 - 7,37 (m, 5H, Ar), 7,40 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,21, 45,10, 51,59, 60,56, 62,35, 66,23, 69,41, 114,49, 114,98, 115,23, 120,89, 127,68, 128,39, 129,60, 129,81, 129,95, 133,32, 135,23, 138,05, 153,50, 156,68, 168,01, 170,96, 172,82. LC/MS m/e=512. Tính toán theo phân tích đối với $C_{30}H_{29}N_3O_5$ (+0,9 H_2O): C, 68,27; H, 5,88; N, 7,96. Phân tích được: C, 67,93; H, 5,69; N, 7,84.

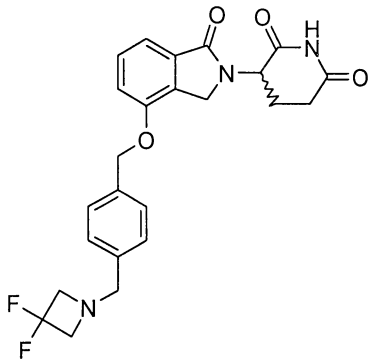
5.104 3-(4-{4-[3-(4-FLO-PHENOXY)-AZETIDIN-1-YLMETYL]-BENZYLOXY}-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION FORMAT



Bổ sung MeCN khô (10mL) vào lọ phản ứng 20-mL được nạp 3-(4-((4-(bromometyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (300mg, 0,677mmol) và 3-(4-flophenoxy)azetidin hydroclorua (145mg, 0,711mmol), sau đó bổ sung DIEA (0,355mL, 2,0mmol). Huyền phù thu được được làm ấm lên đến 50°C để tạo ra dung dịch trong suốt. Sau ~30 phút, nâng nhiệt độ lên 70°C và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong ~16 giờ ở nhiệt độ 70°C. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và sau đó cô trong chân không. Phần cặn còn lại được pha loãng trong EtOAc (~100mL) và sau đó chiết bằng $NaHCO_3$ 1N (2 x 35mL) và nước muối. Làm khô (Na_2SO_4) và cô trên máy cô quay để tạo ra chất rắn trong như thủy tinh. Bổ sung từng phần nhỏ Et_2O (~15mL) vào chất rắn thủy tinh này và kèm siêu âm liên tục cho đến khi chất rắn phân tán hoàn toàn. Khuấy mạnh huyền phù đặc này và sau đó lọc trên phễu thủy tinh nhỏ 15-mL. Chất rắn này được hòa tan trong DMF (7mL) và được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế pha đảo. Sản phẩm này được rửa giải bằng gradient axetonitril/nước (axit formic 0,1% trong cả hai pha di động, 5% đến 95% MeCN trong thời gian 20 phút) và thu các phân đoạn bằng bộ khởi động khối. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô trong chân không để tạo ra 3-(4-{4-[3-(4-flo-phenoxy)-azetidin-1-ylmetyl]-benzyloxy}-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion format dưới dạng chất

rắn màu trắng (204mg, hiệu suất 52%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 27/73 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 3,62 phút (98,4%); nhiệt độ nóng chảy: 166-168°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,88 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,49 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,91 (ddd, J = 5,3, 13,5, 17,4 Hz, 1H, CHH), 3,03 (dd, J = 5,6, 8,2 Hz, 2H, CHH, CHH), 3,64 (s, 2H, CH_2N), 3,71 (dd, J = 6,2, 8,3 Hz, 2H, CHH, CHH), 4,25 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,41 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,77 (quin, J = 5,7 Hz, 1H,°CH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 6,75 - 6,91 (m, 2H, Ar), 7,00 - 7,21 (m, 2H, Ar), 7,28 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,62 (m, 3H, Ar), 8,16 (s, 1H, HCOOH), 10,97 (s, 1H, NH). Quan sát được ~1,8 đương lượng HCOOH ở 8,16 ppm. ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,18, 45,07, 51,56, 60,41, 62,29, 66,70, 69,36, 114,97, 115,20, 115,70, 115,80, 116,09, 127,66, 128,39, 129,78, 129,93, 133,30, 135,24, 137,98, 153,23 (d, J = 35,2 Hz, CF), 158,22, 163,15, 167,97, 170,95, 172,80; LCMS: MH = 530; Tính toán theo phân tích đối với $C_{30}H_{28}FN_3O_5$ + 1,8 HCOOH + 1,25 H_2O: C, 60,16; H, 5,41; N, 6,62; Phân tích được: C, 60,08; H, 5,05; N, 6,56.

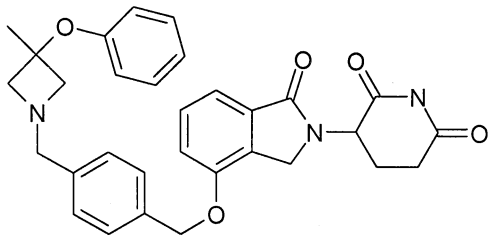
5.105 3-{4-[4-(3,3-DIFLO-AZETIDIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung MeCN khô (10mL) vào lọ phản ứng 20-mL được nạp 3-(4-((4-(bromometyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (300mg, 0,677mmol) và 3,3-difloazetidin hydroclorua (92mg, 0,711mmol), sau đó bổ sung DIEA (0,355mL, 2,0mmol). Huyền phù thu được được làm ấm lên đến 50°C. Sau ~30 phút, nâng nhiệt độ lên đến 70°C và hỗn hợp phản ứng này trở nên trong suốt. Tiếp tục khuấy trong ~16 giờ ở nhiệt độ 70°C. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và sau đó cô trong chân không. Phần cặn còn lại được pha loãng trong EtOAc (~100mL) và sau đó chiết bằng $NaHCO_3$ 1N (2 x 35mL) và nước muối. Làm khô (Na_2SO_4) và cô trên máy cô quay tạo ra chất rắn trong như thủy tinh. Bổ sung từng phần nhỏ Et_2O (~20mL) vào chất

rắn thủy tinh này và kèm siêu âm liên tục cho đến khi chất rắn phân tán hoàn toàn. Khuấy mạnh huyền phù đặc này và sau đó lọc trên phễu thủy tinh 15-mL cỡ lỗ trung bình. Rửa bã lọc bằng Et_2O bổ sung (~50mL) và sau đó bằng nước (~50mL). Chất rắn còn lại được hút khô và sau đó làm khô hơn nữa trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 60°C trong vài giờ để tạo ra 3-{4-[4-(3,3-diflo-azetidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (187mg, hiệu suất 61%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 18/82 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 4,20 phút (99,1%); nhiệt độ nóng chảy: 175-177°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,89 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,49 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,04 (m, 1H, CHH), 3,59 (t, J = 12,5 Hz, 4H, CH_2CF_2, CH_2CF_2), 3,72 (s, 2H, CH_2), 4,25 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,25 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,59 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,16, 45,06, 51,56, 61,30, 63,55 (t, J = 22,0 Hz, $CF_2(CH_2)_2$), 69,31, 117,29 (t, J = 275,1 Hz, CF_2), 114,96, 115,22, 127,71, 128,36, 129,78, 129,93, 133,30, 135,49, 137,59, 153,45, 167,97, 170,95, 172,80; LCMS: MH = 456; Tính toán theo phân tích đối với $C_{24}H_{23}F_2N_3O_4$ + 0,65 H_2O: C, 61,70; H, 5,24; N, 8,99; Phân tích được: C, 61,70; H, 5,01; N, 8,77.

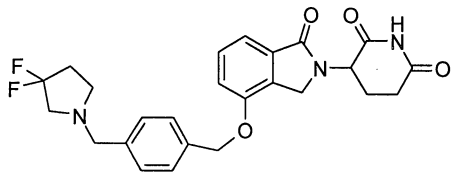
5.106 3-{4-[4-(3-METYL-3-PHENOXY-AZETIDIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 3-metyl-3-phenoxyazetidin (0,142g, 0,869mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,336mL, 1,974mmol) vào dung dịch CH_2Cl_2 chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,35g, 0,790mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước (10mL) và CH_2Cl_2 (10mL) vào hỗn hợp phản ứng này, sau đó chiết. Cô lớp hữu cơ và tinh chế trên cột silicagel để tạo ra 3-{4-[4-(3-metyl-3-phenoxy-azetidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (250mg, 60%). Nhiệt độ nóng chảy: 127-129°C. LC-MS m/e= 526. HPLC C-18 đối xứng nước,

3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient 5/95 đến 5/95 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O trong thời gian 5 phút và giữ ở 95/5 trong 5 phút: 6,82 phút (94%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,58 (s, 3H, CH_3), 1,87 - 2,14 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,44 (m, 0H, CHH), 2,54 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,17 (d, J = 7,6 Hz, 2H, CH_2), 3,49 (d, J = 7,9 Hz, 2H, CH_2), 3,64 (s, 2H, CH_2), 4,16 - 4,50 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 6,71 (d, J = 7,7 Hz, 2H, Ar), 6,84 - 7,00 (m, 1H, Ar), 7,18 - 7,29 (m, 2H, Ar), 7,29 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,60 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,57, 22,33, 31,16, 45,06, 51,55, 62,12, 65,47, 69,36, 73,05, 114,94, 115,20, 116,40, 120,69, 127,67, 128,41, 129,48, 129,78, 129,93, 133,28, 135,21, 138,05, 153,46, 154,73, 167,97, 170,95, 172,80; Tính toán theo phân tích đối với $C_{31}H_{31}N_3O_5$ + 0,5 H_2O: C: 69,65%; H: 6,03%; N:7,83%; Phân tích được: C: 69,52%; H: 5,87%; N: 7,80%.

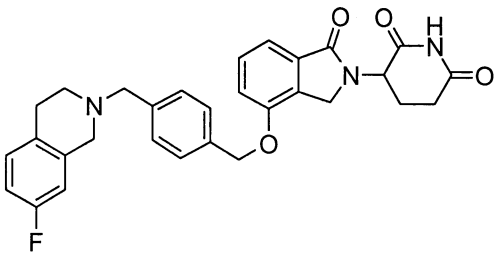
5.7 3-{4-[4-(3,3-DIFLO-PYROLIDIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung DIPEA (0,28mL, 1,6mmol) vào hỗn hợp được khuấy chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (350mg, 0,8mmol) và 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (136mg, 0,8mmol) trong DCM (10mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ và pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DCM (30mL). Rửa hỗn hợp này bằng nước (20mL) và nước muối (20mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô. Tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO để tạo ra 3-{4-[4-(3,3-Diflo-pyrolidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (256mg, hiệu suất 69%. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 20/80, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 3,59min (98,6%); nhiệt độ nóng chảy: 126-128°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,91 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,15 - 2,34 (m, 2H, CH_2), 2,35 - 2,44 (m, 1H, CHH), 2,60 (br. s., 1H, CHH), 2,69 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH_2), 2,76 - 3,01 (m, 3H, CHH, CH_2), 3,62 (s, 2H, CH_2), 4,20 - 4,32 (m, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,22 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,63 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C

NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,16, 34,92, 35,55(t, J_{C-F} = 22,50 Hz), 51,30, 51,56, 58,24, 60,99(t, J_{C-F} = 27,57 Hz), 69,35, 114,97, 115,22, 127,69, 128,62, 129,78, 129,93, 130,38, 133,30, 135,44, 137,63, 153,46, 167,97, 170,95, 172,80; LCMS MH = 470; Phân tích Tính toán đối với $C_{25}H_{25}F_2N_3O_4$+0,2H_2O : C, 63,47; H, 5,41; N, 8,88; Phân tích được: C, 63,41; H, 5,46; N, 8,78.

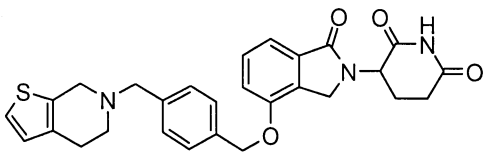
5.108 3-{4-[4-(7-FLO-3,4-DIHYDRO-1H-ISOQUINOLIN-2-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 7-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua (0,198g, 1,056mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,403mL, 2,436mmol) vào dung dịch CH_3CN (10mL) chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,36g, 0,812mmol). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi và bổ sung metylen clorua (100mL). Rửa hỗn hợp này bằng nước (2 x 50mL), nước muối (50mL), làm khô và cô tạo ra chất rắn có bọt, chất này được tinh chế bằng cột silicagel (MeOH/CH_2Cl_2) để tạo ra 3-{4-[4-(7-Flo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,205g, hiệu suất 49%); nhiệt độ nóng chảy: 132-134°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 90/10 trong 5 phút, isocratic ở 90/10 trong 5 phút (CH_3CN/H_3PO_4 0,1%), 4,75 phút (95,6%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,63 - 2,72 (m, 2H, CH_2), 2,73 - 2,82 (m, 2H, CH_2), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,54 (s, 2H, CH_2), 3,65 (s, 2H, CH_2), 4,21 - 4,49 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,24 (s, 2H, CH_2), 6,84 - 7,00 (m, 2H, Ar), 7,09 - 7,17 (m, 1H, Ar), 7,29 - 7,42 (m, 4H, Ar), 7,43 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 27,90, 31,20, 45,10, 50,02, 51,59, 55,13, 61,21, 69,44, 112,49, 112,78, 113,07, 115,00, 115,24, 127,74, 128,80, 129,82, 129,93 (d, J_{C-F}=18), 130,19, 133,32, 135,33, 136,95 (d, J_{C-F}=8), 138,13, 153,51, 160,20 (d, J_{C-F}=240), 168,01, 170,96, 172,82.).

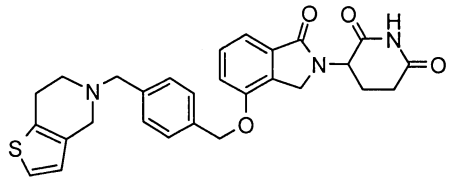
LC/MS m/e=514. Tính toán theo phân tích đối với $C_{30}H_{28}N_3O_4F$ (+0,2 H_2O): C, 69,67; H, 5,54; N, 8,12. Phân tích được: C, 69,34; H, 5,57; N, 7,96.

5.109 3-{4-[4-(4,7-DIHYDRO-5H-THIENO[2,3-C]PYRIDIN-6-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



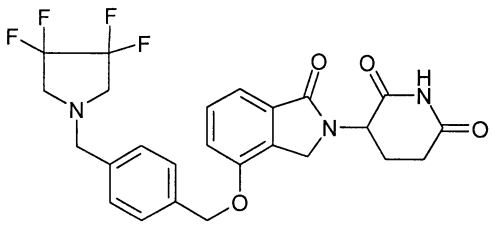
Bổ sung 4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin hydroclorua (0,171g, 0,972mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,402mL, 2,430mmol) vào dung dịch CH_3CN (10mL) chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,359g, 0,810mmol). Dung dịch trở nên trong suốt, sau đó bổ sung DIPEA. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi và bổ sung metylen clorua (80mL) vào phần cặn còn lại. Rửa hỗn hợp này bằng nước (2 x 60mL), nước muối (50mL), làm khô và cô để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt, chất này được tinh chế bằng cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$) để tạo ra 3-{4-[4-(4,7-Dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyridin-6-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,304g, hiệu suất 74%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 90/10 trong 5 phút, isocratic ở 90/10 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,61 phút (98,1%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,89 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,68 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,68 - 2,77 (m, 2H, CH_2), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,59 (s, 2H, CH_2), 3,68 (s, 2H, CH_2), 4,20 - 4,48 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,2, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,24 (s, 2H, CH_2), 6,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H, Ar), 7,28 (d, J = 5,1 Hz, 1H, Ar), 7,31 - 7,42 (m, 4H, Ar), 7,43 - 7,56 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 25,12, 31,20, 45,10, 49,59, 51,36, 51,59, 60,50, 69,45, 115,00, 115,24, 122,61, 126,99, 127,72, 128,83, 129,81, 129,95, 132,46, 133,32, 133,47, 135,35, 138,29, 153,53, 168,01, 170,96, 172,82. LC/MS m/e=502. Tính toán theo phân tích đối với $C_{28}H_{27}N_3O_4S$ (+0,5 H_2O): C, 65,86; H, 5,53; N, 8,23. Phân tích được: C, 65,64; H, 5,44; N, 8,04.

5.110 3-{4-[4-(6,7-DIHYDRO-4H-THIENO[3,2-C]PYRIDIN-5-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



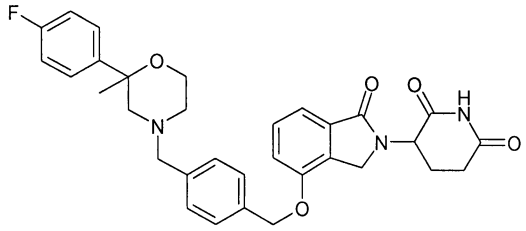
Bổ sung 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,354g, 0,799mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,264mL, 1,597mmol) vào huyền phù CH_3CN (10mL) chứa 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin (0,145g, 1,038mmol). Dung dịch trở nên trong suốt, sau đó bổ sung DIPEA. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm bay hơi dung môi và bổ sung metylen clorua (80mL). Rửa hỗn hợp này bằng nước (2 x 50mL), nước muối (50mL), làm khô và cô để tạo ra dầu, chất này được tinh chế bằng cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$) để tạo ra 3-{4-[4-(6,7-Dihydro-4H-thieno[3,2-c]pyridin-5-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,312g, hiệu suất 78%); nhiệt độ nóng chảy: 143-145°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 90/10 trong 5 phút, isocratic ở 90/10 trong 5 phút ($CH_3CN/0,1\%H_3PO_4$), 4,51 phút (97,0%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,89 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,68 - 2,83 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2,84 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,42 - 3,49 (m, 2H, CH_2), 3,68 (s, 2H, CH_2), 4,20 - 4,48 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,24 (s, 2H, CH_2), 6,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H, Ar), 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H, Ar), 7,30 - 7,41 (m, 4H, Ar), 7,43 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 24,99, 31,20, 45,10, 50,18, 51,59, 52,42, 60,91, 69,45, 115,00, 115,24, 122,91, 125,42, 127,72, 128,82, 129,82, 129,95, 132,77, 133,32, 133,96, 135,30, 138,38, 153,53, 168,01, 170,96, 172,83. LC/MS m/e=502. Tính toán theo phân tích đối với $C_{28}H_{27}N_3O_4S$ (+0,4 H_2O): C, 66,10; H, 5,51; N, 8,26. Phân tích được: C, 65,92; H, 5,45; N, 8,00.

5.111 3-{1-OXO-4-[4-(3,3,4,4-TETRAFLO-PYROLIDIN-1-YL METYL)-BENZYLOXY]-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 3,3,4,4-tetraflopyrolidin hydroclorua (0,142g, 0,79mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (336 µl, 1,974mmol) vào dung dịch CH_2Cl_2 chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,35g, 0,790mmol). Gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 70°C trong 3 ngày. Cô hỗn hợp phản ứng này và chất rắn thu được được cho vào CH_2Cl_2 (20mL) và chiết bằng nước (20mL). Cô lớp hữu cơ và tinh chế trên cột silicagel, rửa giải bằng CH_2Cl_2 và MeOH để tạo ra 3-{1-Oxo-4-[4-(3,3,4,4-tetraflo-pyrolidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (120mg, 30%). Nhiệt độ nóng chảy :164-166°C. LC-MS m/e = 506. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient 5/95 đến 5/95 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O trong thời gian 5 phút và giữ ở 95/5 trong 5 phút: 6,67 phút (96%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,86 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,44 (m, 1H, CHH), 2,55 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,03 (m, 1H, CHH), 3,15 (t, J = 13,4 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 3,72 (s, 2H, CH_2), 4,19 - 4,48 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,24 (s, 2H, CH_2), 7,26 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,43 - 7,58 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,16, 45,06, 51,56, 57,01, 57,47, 57,82, 58,15, 69,29, 114,97, 115,25, 119,39, 122,84, 127,80, 128,75, 129,80, 129,95, 133,30, 135,88, 136,13, 153,45, 167,97, 170,95, 172,80; Tính toán theo phân tích đối với $C_{25}H_{23}F_4N_3O_4$ + 0,4 H_2O: C; 58,57%; H: 4,67%; N: 8,20%; Phân tích được: C; 58,46%; H: 4,35%; N: 8,08%.

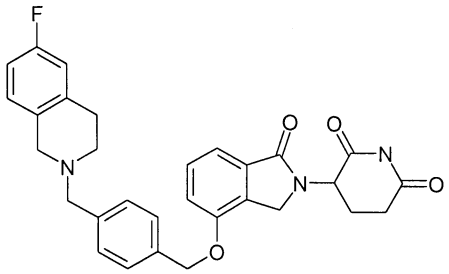
5.112 3-(4-{4-[2-(4-FLO-PHENYL)-2-METYL-MORPHOLIN-4-YLMETYL]-BENZYLOXY}-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 2-(4-flophenyl)-2-metylmorpholin (0,170g, 0,869mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,336mL, 1,974mmol) vào dung dịch CH_2Cl_2 chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,35g, 0,790mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước và CH_2Cl_2 vào hỗn hợp này, sau đó chiết. Cô lớp hữu cơ này và tinh chế trên cột silicagel, rửa giải bằng CH_2Cl_2 và MeOH để tạo ra 3-(4-{4-[2-(4-flo-phenyl)-2-metyl-morpholin-4-ylmetyl]-

benzyloxy}-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,27g, 61%). Nhiệt độ nóng chảy: 118-120°C. LC-MS m/e=558. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient 5/95 đến 5/95 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O trong thời gian 5 phút và giữ ở 95/5 trong 5 phút: 6,90 phút (94%);^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,32 (s, 3H, CH_3), 1,87 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,22 - 2,46 (m, 4H, CHH, CH_2,CHH), 2,57 (d, J = 18,5 Hz, 1H, CHH), 2,93 (br. s., 2H, CHH, CHH), 3,35 - 3,55 (m, J = 1,9 Hz, 3H, CH_2,CHH), 3,57 - 3,76 (m, 1H, CHH), 4,16 - 4,54 (m, 2H, CH_2), 5,00 - 5,19 (m, 1H, NCH), 5,24 (s, 2H, CH_2), 7,12 (td, J = 1,5, 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,27 - 7,41 (m, 6H, Ar), 7,41 - 7,56 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 27,95, 31,16, 45,06, 51,56, 52,70, 60,63, 61,07, 61,77, 69,39, 74,52, 114,40, 114,68, 115,00, 115,22, 127,57, 127,76, 127,86, 128,98, 129,77, 129,95, 133,30, 135,37, 137,59, 141,20, 153,46, 159,21, 162,42, 167,97, 170,93, 172,80. Tính toán theo phân tích đối với $C_{32}H_{32}FN_3O_5$: C: 68,93%; H: 5,78%; N:7,54%; Phân tích được: C: 67,20%; H: 5,26%; N: 7,17%.

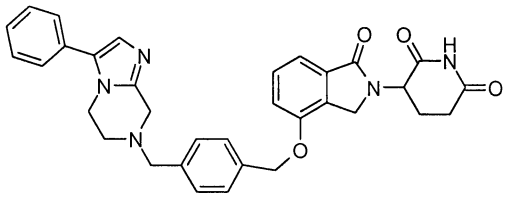
5.113 3-{4-[4-(6-FLO-3,4-DIHYDRO-1H-ISOQUINOLIN-2-YL METYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 6-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua (0,163g, 0,869mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,336mL, 1,974mmol) vào dung dịch CH_2Cl_2 chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,35g, 0,790mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước và CH_2Cl_2 vào hỗn hợp này và chiết. Cô lớp hữu cơ này để tạo ra chất rắn. Khuấy chất rắn này với ete và lọc huyền phù này để tạo ra 3-{4-[4-(6-Flo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,28g, 69%). Nhiệt độ nóng chảy: 123-125°C. LC-MS m/e = 514. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient 5/95 đến 5/95 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O trong thời gian 5 phút và giữ ở 95/5 trong 5 phút: 6,6

phút (94%),1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,88 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, J = 13,4 Hz, 1H, CHH), 2,57 (d, J = 18,3 Hz, 1H, CHH), 2,62 - 2,71 (m, 2H, CH_2), 2,76 - 3,00 (m, 3H, CH_2, CHH), 3,51 (s, 2H, CH_2), 3,65 (s, 2H, CH_2), 4,11 - 4,49 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,24 (s, 2H, CH_2), 6,93 (d, J = 9,3 Hz, 2H, Ar), 6,99 - 7,12 (m, 1H, Ar), 7,28 - 7,43 (m, 4H, Ar), 7,43 - 7,56 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 28,70, 31,16, 45,07, 49,65, 51,55, 54,75, 61,33, 69,42, 112,29, 112,57, 114,36, 114,64, 114,97, 115,22, 127,70, 128,02, 128,14, 128,78, 129,78, 129,93, 130,78, 133,30, 135,30, 136,51, 136,61, 138,17, 153,49, 158,83, 162,04, 167,97, 170,95, 172,80; Tính toán theo phân tích đối với $C_{30}H_{28}FN_3O_4$ +0,5 H_2O: C: 68,95%; H: 5,59%; N: 8,04%. Phân tích được: C: 68,68%; H: 5,31%; N: 7,89%.

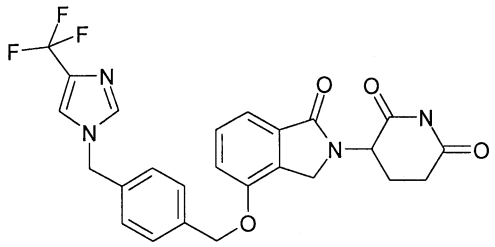
5.114 3-{1-OXO-4-[4-(3-PHENYL-5,6-DIHYDRO-8H-IMIDAZO[1,2-A]PYRAZIN-7-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung DIPEA (0,28mL, 1,6mmol) vào hỗn hợp chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (350mg, 0,8mmol) và 3-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin (157mg, 0,8mmol) trong DCM (10mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 23 giờ và sau đó bổ sung 3-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro imidazo[1,2-a]pyrazin (94mg, 0,45mmol) và DIPEA (0,1mL, 0,6mmol). Cô hỗn hợp này và khuấy trong axetonitril (7mL), DCM (2mL) và DIPEA (0,2mL) ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DCM (30mL) và rửa bằng nước (20mL) và nước muối (20mL). Làm khô lớp hữu cơ này bằng $MgSO_4$ và cô. Tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO để tạo ra 3-{1-Oxo-4-[4-(3-phenyl-5,6-dihydro-8H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-ylmetyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (82mg, hiệu suất 18%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 27/73, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,89min (98,3%); nhiệt độ nóng chảy: 131-133°C (trong nhà); ^{1}H

NMR (DMSO-d_6) δ 1,92 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,84 (t, J = 5,4 Hz, 2H, CH_2), 2,88 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,64 (s, 2H, CH_2), 3,74 (s, 2H, CH_2), 4,03 (t, J = 5,2 Hz, 2H, CH_2), 4,26 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,43 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,26 (s, 2H, CH_2), 7,02 (s, 1H, Ar), 7,29 - 7,38 (m, 3H, Ar), 7,39 - 7,46 (m, 4H, Ar), 7,46 - 7,54 (m, 5H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,43, 30,26, 42,58, 44,17, 48,31, 50,64, 59,57, 68,52, 114,13, 114,33, 125,24, 126,26, 126,33, 126,87, 127,83, 128,04, 128,83, 128,90, 129,06, 130,23, 132,40, 134,69, 136,60, 142,49, 152,59, 167,08, 170,04, 171,90; LCMS MH = 562; Phân tích Tính toán đối với $C_{33}H_{31}N_5O_4$+0,8H_2O + 0,31 CH_2Cl_2 : C, 66,42; H, 5,56; N, 11,63; Phân tích được: C, 66,10; H, 5,25; N, 11,49.

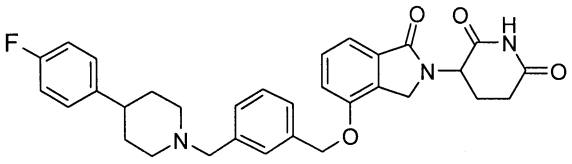
5.115 3-{1-OXO-4-[4-(4-TRIFLOMETYL-IMIDAZOL-1-YL METYL)-BENZYLOXY]-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2, 6-DION



Bổ sung 4-(triflometyl)-1H-imidazol (0,118g, 0,869mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,336mL, 1,974mmol) vào dung dịch CH_3CN chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,35g, 0,790mmol). Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 70°C trong 2 ngày. Sau đó bổ sung CH_2Cl_2 và nước vào hỗn hợp phản ứng này và chiết. Cô lớp hữu cơ này và tinh chế dầu thu được trên cột silicagel, rửa giải bằng CH_2Cl_2 và MeOH để tạo ra 3-{1-Oxo-4-[4-(4-triflometyl-imidazol-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2, 6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (80mg, 20%). Nhiệt độ nóng chảy 148-150°C. LC-MS m/e= 499. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient 5/95 đến 5/95 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O trong thời gian 5 phút và giữ ở 95/5 trong 5 phút: 8,89 phút (96%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,33 - 2,48 (m, J = 4,3, 13,0 Hz, 1H, CHH), 2,57 (d, J = 17,9 Hz, 1H, CHH), 2,80 - 2,99 (m, 1H, CHH), 4,18 - 4,47 (m, 2H, CH_2), 5,10 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 5,27 (s, 2H, CH_2), 7,25 - 7,41 (m, 4H, Ar), 7,43 - 7,57 (m, 3H, Ar), 7,91 (d, J = 1,1 Hz, 1H, Ar), 8,00 (s, 1H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,31, 31,16, 45,04, 49,62,

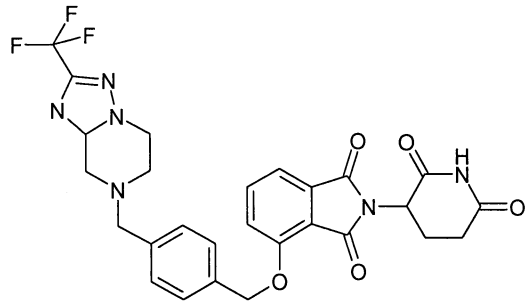
51,55, 69,10, 114,91, 115,26, 120,53, 127,83, 128,14, 129,78, 129,95, 133,30, 136,49, 136,64, 139,07, 153,36, 167,96, 170,93, 172,80. Tính toán theo phân tích đối với $C_{25}H_{21}F_3N_4O_4$ + 0,5 H_2O: C; 59,17%; H, 4,37%; N, 11,04%. Phân tích được: C; 59,21%; H, 4,11%; N, 10,90%.

5.116 3-(4-{3-[4-(4-FLO-PHENYL)-PIPERIDIN-1-YLMETYL]-BENZYLOXY}-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 4-(4-flophenyl)piperidin hydroclorua (0,181g, 0,839mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,347mL, 2,098mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch CH_3CN (10mL) chứa 3-(4-(3-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,31g, 0,699mmol). Khuấy hỗn hợp đục này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Làm bay hơi dung môi và phần cặn thu được được tinh chế bằng cột silicagel (MeOH/CH_2Cl_2) để tạo ra 3-(4-{3-[4-(4-Flo-phenyl)-piperidin-1-ylmetyl]-benzyloxy}-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,176g, hiệu suất 47%); nhiệt độ nóng chảy: 139-141°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 90/10 trong 5 phút, isocratic ở 90/10 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,95 phút (95,5%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,49 - 1,77 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1,89 - 2,09 (m, 3H, CH_2, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,62 (m, 1H, CHH), 2,81 - 2,99 (m, 3H, CH_2, CHH), 3,51 (s, 2H, CH_2), 4,20 - 4,49 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,27 (s, 2H, CH_2), 7,04 - 7,15 (m, 2H, Ar), 7,21 - 7,53 (m, 9H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 15,14, 22,36, 31,18, 33,13, 41,01, 45,12, 51,59, 53,50, 62,18, 69,63, 114,75, 115,01, 115,20, 115,26, 126,22, 128,00, 128,34, 128,44, 129,76, 129,98, 133,31, 136,47, 138,79, 142,35, 153,44, 160,58 (d, J_{C-F}=242 Hz), 167,99, 170,95, 172,79. LC/MS m/e=542. Tính toán theo phân tích đối với $C_{32}H_{32}N_3O_4F$ (+0,2 H_2O): C, 70,49; H, 5,99; N, 7,71. Phân tích được: C, 70,24; H, 6,14; N, 7,58.

5.117 2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-YL)-4-[4-(2-TRIFLOMETYL-5,6,8,8A-TETRAHYDRO-1H-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PYRAZIN-7-YLMETYL)-BENZYLOXY]-ISOINDOL-1,3-DION



Bước 1:Điều chế dimetyl 3-((4-(hydroxymetyl)benzyl)oxy)phtalat

Hòa tan dimetyl 3-hydroxyphtalat (10g, 47,6mmol) và (4-(clometyl)phenyl)metanol (7,82g, 50,0mmol) trong DMF khô (60mL). Bổ sung K_2CO_3 (6,90g, 50,0mmol) vào dung dịch này và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Loại DMF trong chân không và phần cặn còn lại được phân chia giữa EtOAc (300mL) và nước (100mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước bổ sung (100mL) và nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra dimetyl 3-((4-(hydroxymetyl)benzyl)oxy)-phtalat dưới dạng dầu màu hổ phách nhớt (19g): LCMS: MH = 331; Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm

Bước 2:Điều chế axit 3-((4-(Hydroxymetyl)benzyl)oxy)phtalic

Hòa tan dimetyl 3-(4-(hydroxymetyl)benzyloxy)phtalat (19g khối lượng thực, 15,72g, 47,6mmol, cho rằng hiệu suất định lượng từ bước trước) trong THF (30mL). Bổ sung nước (30mL) vào dung dịch này. Bổ sung dung dịch nước NaOH (10N, 25mL, 250mmol) và khuấy mạnh hỗn hợp này ở nhiệt độ 70°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp này được để mát đến nhiệt độ phòng, cô trong chân không tạo ra si-rô và sau đó được chuyển sang bình chứa HCl 6N (45mL) trên nước đá. Ngay lập tức, chất rắn được kết tủa và huyền phù đặc này được pha loãng bằng nước (~60mL). Lọc hỗn hợp này trên phễu thủy tinh cỡ trung bình kèm hút. Rửa bã lọc bằng nước bổ sung (~60mL), hút khô và sau đó đặt trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ để tạo ra axit 3-((4-(Hydroxymetyl)benzyl)oxy)phtalic dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt (13,9g, hiệu suất 97% từ dimetyl 3-hydroxyphtalat): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4,41 - 4,58 (m, 2H, CH_2), 5,17 (s, 3H, CH_2, OH), 7,20 - 7,64 (m, 7H, Ar), 13,02 (br. s., 2H, 2 x COOH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 62,63, 69,73, 117,03, 121,56, 126,46, 126,88, 127,13, 128,91, 129,57, 134,87, 142,19, 154,50, 166,45, 167,71; LCMS: MH = 303, 94 % vùng ở 240nm. Chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3:Điều chế 2-(2,6-Dioxopiperidin-3-yl)-4-((4-(hydroxymetyl)benzyl) oxy)isoindolin-1,3-dion

Bổ sung 3-aminopiperidin-2,6-dion hydroclorua (0,915g, 5,56mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(4-(hydroxymetyl)benzyloxy)phtalic (1,4g, 4,63mmol) trong pyridin khô (15mL) và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 118°C trong khay dầu trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng màu tối được để mát đến nhiệt độ trong phòng và được axit hóa bằng cách bổ sung từ từ HCl 1N (~25mL). Hỗn hợp này được pha loãng thêm bằng nước (~170mL) và sau đó được siêu âm trong ~30 phút để phá vỡ các cụm chất rắn kết tủa. Huyền phù đặc màu tối thu được được lọc trên phễu thủy tinh cỡ lỗ trung bình và rửa chất rắn màu tối này bằng nước bổ sung (70mL). Bã lọc được hút khô và sau đó đặt trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 60°C trong 2,5 giờ để tạo ra 1,6g chất rắn màu xanh sậm. Chất rắn này được hòa tan trong hỗn hợp chứa DCM, MeCN và MeOH (mỗi loại ~100mL) và được xử lý với than để loại màu. Hỗn hợp này được xoáy tròn và sau đó được lọc tự chảy bằng cách sử dụng giấy lọc. Dịch lọc/nước rửa (màu hổ phách tối) được xử lý một lần nữa với than khử màu và sau đó được lọc trên đệm xelit. Cô dịch lọc trong này trong chân không đến khô để tạo ra chất rắn, nghiền chất rắn này với nước và lọc kèm hút. Rửa bã lọc bằng nước bổ sung (~100mL), hút khô và sau đó đặt trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ để tạo ra 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-((4-(hydroxymetyl)benzyl)oxy)isoindolin-1,3-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (1,2 gm, hiệu suất 68%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 15/85 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 5,08 phút (99,9%); nhiệt độ nóng chảy: 250-252; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,95 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,41 - 2,67 (m, 2H, CHH, CHH), 2,78 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,50 (d, J = 5,1 Hz, 2H, CH_2OH), 5,09 (dd, J = 5,4, 12,7 Hz, 1H, CH), 5,19 (t, J = 5,6 Hz, 1H, OH), 5,36 (s, 2H, CH_2O), 7,24 - 7,40 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,82 (dd, J = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,88, 30,83, 48,67, 62,53, 69,91, 115,40, 116,52, 120,18, 126,44, 127,09, 133,17, 134,31, 136,86, 142,32, 155,42, 165,21, 166,68, 169,81, 172,66. LCMS: M+Na = 417; MH không quan sát được trong phương pháp ion hóa dương; Tính toán theo phân tích đối với $C_{21}H_{18}N_2O_6$: C, 63,96; H, 4,60; N, 7,10; Phân tích được: C, 63,77; H, 4,52; N, 7,32.

Bước 4 Điều chế 4-((4-(Bromometyl)benzyl)oxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion

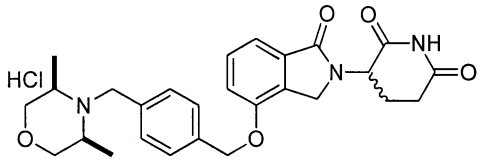
Huyền phù chứa 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-(4-(hydroxymetyl)benzyloxy)isoindolin-1,3-dion (1,05g, 2,66mmol) trong hỗn hợp chứa DCM và MeCN (25mL, 10mL) được khuấy trong bình nước đá. Bổ sung PBr_3 (0,502mL, 5,32mmol) trong một phần vào hỗn hợp này. Sau 5 phút, bỏ bình nước đá và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong ~20 giờ. Bổ sung NaBr (0,822g, 7,99mmol) và tetrabutylamoni bromua (0,077g, 0,240mmol) vào hỗn hợp phản ứng này và tiếp tục khuấy thêm 14 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Cô phản ứng này trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt và chất rắn này được huyền phù đặc lại trong nước bằng cách khuấy mạnh và sau đó lọc (phễu thủy tinh cỡ lỗ trung bình). Rửa bã lọc bằng nhiều nước (~250mL, tổng thể tích của dịch lọc và nước rửa) và sau đó làm khô trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 50°C để tạo ra 4-((4-(bromometyl)benzyl)-oxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (1,21g, hiệu suất 99%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 50/50 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 4,85 phút (99,5%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,94 - 2,15 (m, 1H, CHH), 2,42 - 2,70 (m, 2H, CHH, CHH), 2,79 - 2,99 (m, 1H, CHH), 4,72 (s, 2H, CH_2), 5,10 (dd, J = 5,4, 12,9 Hz, 1H, CH), 5,38 (s, 2H, CH_2), 7,38 - 7,54 (m, 5H, Ar), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,83 (dd, J = 7,3, 8,4 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,95, 30,91, 34,12, 48,75, 69,64, 115,57, 116,62, 120,18, 127,48, 129,42, 133,26, 136,33, 136,99, 137,72, 155,37, 165,27, 166,73, 169,87, 172,72; LCMS: M+Na = 479, 481; MH không quan sát được.

Bước 5: Điều chế 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-4-[4-(2-triflometyl-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl)-benzyloxy]-isoindol-1,3-dion

Bổ sung 2-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin (0,060g, 0,313mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,152mL, 0,853mmol) vào dung dịch CH_2Cl_2 chứa 4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion (0,13g, 0,284mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước (10mL) và CH_2Cl_2 (10mL) vào hỗn hợp phản ứng này và chiết. Cô lớp hữu cơ này và tinh chế dầu thu được trên cột silicagel, rửa giải bằng MeOH và CH_2Cl_2 để tạo ra 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-4-[4-(2-triflometyl-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-[1,2,4]triazolo[1,5-

a]pyrazin-7-ylmetyl)-benzyloxy]-isoindol-1,3-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (120mg, 74%). Nhiệt độ nóng chảy: 128-130°C. LC-MS m/e = 569. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, isocratic 50/50 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O :t_R = 3,64 phút (99%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,94 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,41 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,77 - 2,95 (m, 1H, CHH), 3,01 (t, J = 5,4 Hz, 2H, CH_2), 3,81 (d, J = 7,6 Hz, 4H, CH_2,CH_2), 4,24 (t, J = 5,1 Hz, 2H, CH_2), 5,09 (dd, J = 5,4, 12,7 Hz, 1H, NCH), 5,37 (s, 2H, CH_2), 7,37 - 7,55 (m, 5H, Ar), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,76 - 7,88 (m, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,95, 30,90, 46,54, 47,67, 48,73, 49,21, 59,42, 69,89, 115,53, 116,59, 120,21, 127,42, 128,95, 133,26, 135,25, 136,99, 137,06, 152,84, 155,50, 165,29, 166,75, 169,87, 172,71. Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{23}F_3N_6O_5$ + 0,5 H_2O + 0,2 Et_2O: C: 56,37%; H: 4,42%; N: 14,19%; Found C: 56,27%; H: 4,20%; N: 14,05%.

5.118 3-(4-((4-(((3R,5S)-3,5-DIMETYLMORPHOLINO)METYL)BENZYL)OXY) - 1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION HYDROCLORUA

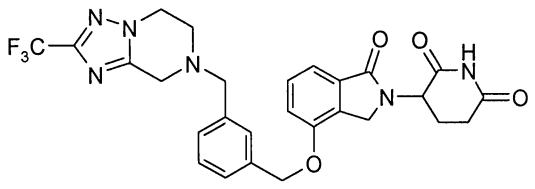


Bước 1: Bổ sung (3R,5S)-3,5-dimetylmorpholin (79mg, 0,684mmol) dưới dạng chất rắn vào huyền phù đặc chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (250mg, 0,526mmol) trong axetonitril (5mL). Khuấy hỗn hợp này với siêu âm toàn diện để tạo ra dung dịch trong suốt và sau đó bổ sung DIEA (0,197mL, 1,128mmol). Dung dịch trong tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khoảng 24 giờ, bổ sung thêm (3R,5S)-3,5-dimetylmorpholin (79mg, 0,526mmol) và hỗn hợp này được để khuấy thêm 24 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không để tạo ra (S)-metyl 5-amino-4-(4-((4-(((3R,5S)-3,5-dimetylmorpholino)metyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat dưới dạng cặn dầu (268mg). Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm, LCMS: MH = 510.

Bước 2: Dầu thu được từ bước 1, metyl 5-amino-4-(4-(4-(((3R,5S)-3,5-dimetylmorpholino)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (268mg, 0,526mmol, cho rằng hiệu suất định lượng từ bước trước) được hòa tan trong DMF

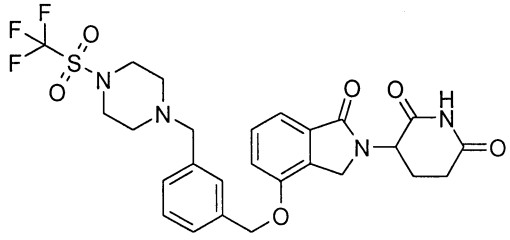
(5mL). Bổ sung kali cacbonat khan (189mg, 1,367mmol) vào dung dịch này và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 85°C trong khoảng 6 giờ. Gia nhiệt cách quãng qua cuối tuần (mẫu được giữ ở nhiệt độ 4°C) và sau đó lại tiếp tục trong 24 giờ nữa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng lạnh này bằng EtOAc (~100mL) và sau đó rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ 1N (30mL) và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và sau đó cô trong chân không để tạo ra dầu màu nâu vàng. Hòa tan dầu này trong DMF (8mL) và tinh chế nhờ sử dụng HPLC pha đảo điều chế. Sản phẩm này được rửa giải bằng gradient axetonitril/nước (axit formic 0,1% trong cả hai pha di động, MeCN 5 đến 50% trong thời gian 20 phút) và thu các phân đoạn bằng bộ khởi động khối. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại, được xử lý với HCl 1N (3mL) và sau đó cô trong chân không để tạo ra chất rắn trong như thủy tinh. Chất rắn này được xử lý với HCl 2N trong Et_2O (1mL) và cô trong chân không. Chất rắn thu được được đặt trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 60°C trong vài giờ để tạo ra 3-(4-((4-(((3R,5S)-3,5-dimetylmorpholino)metyl)benzyl) oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (130mg, hiệu suất 48%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 5% đến 95% trong 10 phút, CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 5,90 phút (96,2%); nhiệt độ nóng chảy: 235-237°C; ^1H NMR (DMSO-d_6 với D_2O) δ 0,89 (d, J = 6,2 Hz, 6H, CH_3, CH_3), 1,96 - 2,15 (m, 1H, CHH), 2,41 - 2,53 (m, 3H, CHH, CH, CH), 2,58 - 2,70 (m, 1H, CHH), 2,80 - 2,98 (m, 1H, CHH), 3,00 - 3,19 (m, 2H, morph. CHH, CHH), 3,65 (dd, J = 2,9, 11,2 Hz, 2H, morph. CHH, CHH), 3,78 (br. s., 2H, CH_2), 4,31 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,45 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,09 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,29 - 7,58 (m, 7H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 17,73, 24,16, 32,97, 47,23, 50,90, 53,61, 55,17, 56,71, 71,34, 74,46, 117,03, 117,20, 129,39, 129,90, 131,81, 131,90, 134,99, 136,37, 142,45, 155,36, 170,27, 172,80, 174,91; LCMS: MH = 478; Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{31}N_3O_5 \cdot$ + 0,95 HCl: C, 63,31; H, 6,29; N, 8,20; Phân tích được: C, 63,51; H, 6,20; N, 7,91.

5.119 3-(1-OXO-4-((3-((2-(TRIFLOMETYL)-5,6-DIHYDRO-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PYRAZIN-7(8H)-YL)METYL) BENZYL)OXY)ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 2-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin (238mg, 1,24mmol) và DIPEA (0,59mL, 3,38mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 3-(4-(3-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (500mg, 1,13mmol) trong DCM (10mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 40°C trong 27 giờ. Bổ sung DCM (30mL) và nước muối (20mL) vào hỗn hợp phản ứng này. Chiết hỗn hợp này và làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô. Tinh chế phần cặn còn lại cho tới khi tạo ra chất rắn tương tự thủy tinh. Khuấy chất rắn này trong EtOAc(5mL) và khuấy trong dietyl ete (40mL) để tạo ra 3-(1-oxo-4-((3-((2-(triflometyl)-5,6-dihydro-[1,2,4] triazolo[1,5-a]pyrazin-7(8H)-yl)metyl) benzyl)oxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (391mg, hiệu suất 62%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 50/50, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 3,25 phút (95,7%); nhiệt độ nóng chảy: 213-215°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,92 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,07 (m, 3H, CHH, CH_2), 3,81 (s, 4H, CH_2, CH_2), 4,17 - 4,49 (m, 4H, CHH, CHH, CH_2), 5,05 - 5,16 (m, 1H, CHH), 5,27 (s, 2H, CH_2), 7,28 - 7,54 (m, 7H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,16, 45,09, 46,52, 47,73, 49,14, 51,58, 59,55, 69,55, 115,13, 115,28, 126,72, 128,06, 128,44, 128,59, 129,77, 129,96, 133,30, 136,81, 137,47, 152,82, 153,45, 167,96, 170,95, 172,78; LCMS MH = 555; Phân tích Tính toán đối với $C_{27}H_{25}F_3N_6O_4$: C, 58,48; H, 4,54; N, 15,16; Phân tích được: C, 58,53; H, 4,21; N, 14,89.

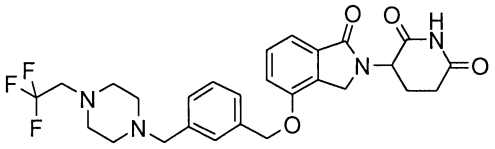
5.120 3-{1-OXO-4-[3-(4-TRIFLOMETANSULFONYL-PIPERAZIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 1-(triflometylsulfonyl)piperazin (320mg, 1,47mmol) và DIPEA (0,59mL, 3,38mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 3-(4-(3-(bromometyl)benzyloxy)-1-

oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (500mg, 1,13mmol) trong DCM (10mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 40°C trong 22 giờ. Bổ sung DCM (30mL) và nước muối (20mL) vào hỗn hợp phản ứng này. Chiết hỗn hợp này và làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô. Tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO tạo ra chất rắn tương tự thủy tinh. Khuấy chất rắn này trong EtOAc (5mL) và dietyl ete (40mL) để tạo ra 3-{1-Oxo-4-[3-(4-triflometansulfonyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (257mg, hiệu suất 39%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 27/73, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,82min (99,9%); nhiệt độ nóng chảy: 150-152°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,92 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,41 - 3,53 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,57 (s, 2H, CH_2), 4,26 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CHH), 5,25 (s, 2H, CH_2), 7,25 - 7,35 (m, 3H, Ar), 7,35 - 7,43 (m, 3H, Ar), 7,44 - 7,53 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,16, 45,06, 46,36, 51,56, 51,81, 61,11, 69,54, 115,13, 115,26, 126,49, 128,04, 128,46, 129,77, 129,95, 133,30, 136,64, 137,67, 153,43, 167,96, 170,93, 172,78; LCMS MH = 581; Phân tích Tính toán đối với $C_{26}H_{27}F_3N_4O_6S$ + 0,1 EtOAC + 0,1 Et_2O : C, 53,94; H, 4,86; N, 9,39; Phân tích được: C, 54,05; H, 4,77; N, 9,16.

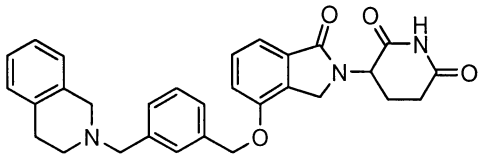
5.121 3-(1-OXO-4-{3-[4-(2,2,2-TRIFLO-ETYL)-PIPERAZIN-1-YL METYL]-BENZYLOXY}-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 1-(2,2,2-trifloetyl)piperazin dihydroclorua (0,323g, 1,340mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,738mL, 4,47mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch CH_3CN (10mL) chứa 3-(4-(3-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,495g, 1,117mmol) (thực tế 0,55g nhưng trừ 10% khối lượng THF). Hỗn hợp đục này trở nên trong suốt ngay khi bổ sung DIPEA. Khuấy dung dịch này trong 15 phút và làm bay hơi trong chân không để loại bỏ CH_3CN. Phần cặn thu được được tinh chế bằng cột silicagel (MeOH/CH_2Cl_2) để tạo ra 3-(1-Oxo-4-{3-[4-(2,2,2-triflo-etyl)-piperazin-1-ylmetyl]-benzyloxy}-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-

dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,485g, hiệu suất 82%); nhiệt độ nóng chảy: 112-114°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, isocratic ở 20/80 trong 10 phút, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 5,64 phút (99,9%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,92 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,28 - 2,48 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2,53 - 2,66 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,12 (q, J = 10,3 Hz, 2H, CH_2), 3,47 (s, 2H, CH_2), 4,21 - 4,48 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,25 (s, 2H, CH_2), 7,20 - 7,28 (m, 1H, Ar), 7,28 - 7,41 (m, 5H, Ar), 7,44 - 7,52 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,38, 31,20, 45,10, 51,59, 52,42, 53,09, 56,27, 56,65, 57,04, 57,42, 61,67, 69,58, 115,17, 115,26, 124,09, 126,27, 127,81, 127,93, 128,35, 129,78, 129,97, 133,32, 136,53, 138,37, 153,44, 167,99, 170,95, 172,80. LCMS: m/e = 531. Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{29}N_4O_4F_3$ (+0,1 H_2O, +0,1 EtOAc): C, 60,81; H, 5,59; N, 10,35. Phân tích được: C, 60,72; H, 5,65; N, 10,09.

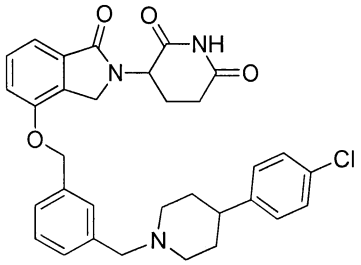
5.122 3-{4-[3-(3,4-DIHYDRO-1H-ISOQUINOLIN-2-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua (0,102g, 0,601mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,207mL, 1,253mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch CH_3CN (10mL) chứa 3-(4-(3-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,222g, 0,501mmol). Khuấy hỗn hợp đục này ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút và làm bay hơi trong chân không để loại bỏ CH_3CN. Phần cặn thu được được tinh chế bằng cột silicagel (MeOH/CH_2Cl_2) để tạo ra 3-{4-[3-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,198g, hiệu suất 80%); nhiệt độ nóng chảy: 117-119°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, isocratic ở 20/80 trong 10 phút, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 6,88 phút (99,9%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 1,99 (m, 1H, CHH), 2,32 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,62 (m, 1H, CHH), 2,63 - 2,71 (m, 2H, CH_2), 2,75 - 2,83 (m, 2H, CH_2), 2,84 - 2,98 (m, 1H, CHH), 3,53 (s, 2H, CH_2), 3,67 (s, 2H, CH_2), 4,20 - 4,45 (m, 2H, CH_2), 5,10 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,26 (s, 2H, CH_2), 6,94 - 7,15 (m, 4H, Ar), 7,28 - 7,53 (m, 7H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH).

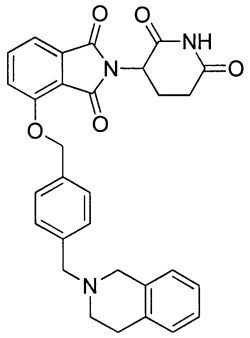
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14,07, 22,35, 28,64, 31,21, 45,09, 50,15, 51,59, 55,38, 61,58, 69,63, 115,14, 115,26, 125,43, 125,93, 126,29, 126,35, 127,88, 128,34, 128,42, 129,79, 129,95, 133,32, 134,05, 134,74, 136,62, 138,70, 153,47, 167,99, 170,95, 172,80. LC/MS m/e=496. Tính toán theo phân tích đối với $C_{30}H_{29}N_3O_4$ (+0,3 H_2O, +0,3 EtOAc): C, 71,05; H, 6,12; N, 7,97. Phân tích được: C, 71,00; H, 6,14; N, 7,91.

5.123 3-(4-((3-((4-(4-CLOPHENYL)PIPERIDIN-1-YL)METYL)BENZYL)OXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



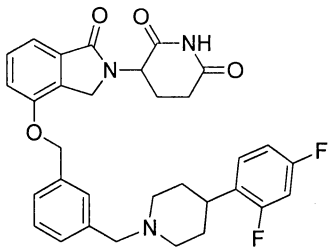
Bổ sung 4-(4-clophenyl)piperidin (0,232g, 1,184mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,602mL, 3,38mmol) vào dung dịch CH_2Cl_2 chứa 3-(4-(3-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,5g, 1,128mmol). Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước (10mL), CH_2Cl_2 (15mL) vào hỗn hợp này và chiết. Cô lớp hữu cơ này sau đó tinh chế trên cột silicagel, rửa giải bằng CH_2Cl_2 và MeOH để tạo ra 3-(4-((3-((4-(4-clophenyl)piperidin-1-yl)metyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (340mg, 54%). Nhiệt độ nóng chảy: 180-182°C. LC-MS m/e=558, 560. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, isocratic 30/70 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O: 4,34 phút (99%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,49 - 1,78 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1,89 - 2,10 (m, 3H, CHH,CH_2), 2,33 - 2,47 (m, 2H, CHH,CH), 2,53 - 2,61 (m, J = 13,8 Hz, 1H, CHH), 2,79 - 2,98 (m, J = 11,5 Hz, 3H, CH_2, CHH), 3,51 (s, 2H, CH_2), 4,20 - 4,50 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,27 (s, 2H, CH_2), 7,19 - 7,53 (m, 11H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,34, 31,16, 32,85, 41,09, 45,09, 51,55, 53,40, 62,13, 69,58, 115,16, 115,23, 126,20, 127,95, 128,17, 128,30, 128,40, 128,56, 129,74, 129,96, 130,41, 133,30, 136,46, 138,75, 145,17, 153,42, 167,97, 170,93, 172,78. Tính toán theo phân tích đối với $C_{32}H_{32}ClN_3O_4$: C%:68,87; H%:5,78; N%:7,53; Phân tích được: C%: 68,59; H%: 5,83; N%: 7,39.

5.124 4-((4-((3,4-DIHYDROISOQUINOLIN-2(1H)-YL)METYL)BENZYL)OXY) - 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)ISOINDOLIN-1,3-DION



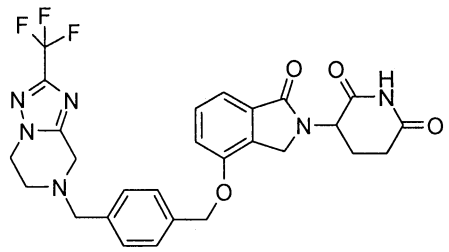
Bổ sung 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (0,080g, 0,601mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,212g, 1,640mmol) vào huyền phù CH_2Cl_2 chứa 4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion (0,25g, 0,547mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung CH_2Cl_2 và nước vào hỗn hợp này và chiết. Cô lớp hữu cơ này và tinh chế trên cột silicagel, rửa giải bằng CH_2Cl_2 và MeOH để tạo ra chất rắn. Chất rắn này được kết tinh lại từ CH_3CN (3mL) để tạo ra 4-((4-((3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)benzyl)oxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion dưới dạng chất rắn màu vàng (90mg, 32%). Nhiệt độ nóng chảy (được xác định trong nhà): 124-126°C. LC-MS m/e= 510. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, isocratic 30/70 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O: 3,52 phút (98,5 %). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,97 - 2,11 (m, 1H, CHH), 2,42 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54-2,62 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,64 - 2,71 (m, 2H, CH_2), 2,76 - 2,98 (m, 3H, CHH, CH_2), 3,54 (s, 2H, CH_2), 3,66 (s, 2H, CH_2), 5,03 - 5,16 (m, 1H, NCH), 5,37 (s, 2H, CH_2), 6,94 - 7,12 (m, 3H, Ar), 7,37 - 7,44 (m, 2H, Ar), 7,45 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,83 (dd, J = 7,5, 8,4 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,09, 27,77, 30,06, 47,89, 49,30, 54,57, 60,62, 69,13, 114,65, 119,38, 124,57, 125,06, 125,46, 126,48, 127,54, 127,95, 132,41, 133,21, 133,87, 133,94, 136,13, 137,43, 154,69, 164,45, 165,90, 169,02, 171,87. Tính toán theo phân tích đối với $C_{30}H_{27}N_3O_5$ C: 70,71%; H: 5,34%; N: 8,25%. Phân tích được: C: 67,07%; H: 5,12%; N: 7,81%.

5.125 3-(4-((3-((4-(2,4-DIFLOPHENYL)PIPERIDIN-1-YL)METYL)BENZYL)OXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



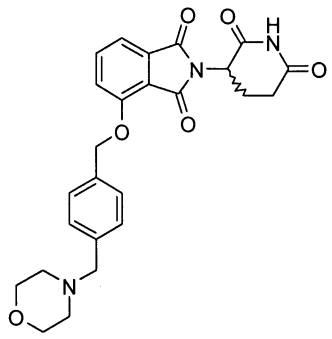
Bổ sung 4-(2,4-diflophenyl)piperidin (0,210g, 1,066mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,542mL, 3,05mmol) vào dung dịch CH_2Cl_2 chứa 3-(4-(3-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,45g, 1,015mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước và CH_2Cl_2 vào hỗn hợp này, chiết và tinh chế trên cột silicagel, rửa giải bằng MeOH và CH_2Cl_2 để tạo ra 3-(4-((3-((4-(2,4-diflophenyl)piperidin-1-yl)metyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (250mg, 44%). Nhiệt độ nóng chảy: 211-213°C. LC-MS m/e=560. HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, isocratic 30/70 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%: 4,68 phút (97,6%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,66 (br. s., 4H, CH_2, CH_2), 1,89 - 2,07 (m, 3H, CH_2, CHH), 2,43 (dd, J = 4,3, 13,0 Hz, 1H, CHH), 2,53 - 2,61 (m, J = 19,3 Hz, 1H, CHH), 2,73 (quin, J = 7,5 Hz, 1H, CH), 2,82 - 3,03 (m, 3H, CH_2, CHH), 3,51 (s, 2H, CH_2), 4,11 - 4,52 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,27 (s, 2H, CH_2), 7,02 (td, J = 2,2, 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,10 - 7,21 (m, 1H, Ar), 7,24 - 7,54 (m, 8H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,34, 31,16, 31,61, 34,62, 51,58, 53,43, 62,12, 69,60, 103,20, 103,54, 103,90, 111,21, 111,49, 115,16, 115,25, 126,21, 127,96, 128,31, 128,41, 128,62, 128,68, 128,87, 128,98, 129,07, 129,74, 129,96, 133,30, 136,48, 138,74, 153,43, 158,17, 158,33, 158,84, 159,02, 161,42, 161,58, 162,08, 162,26, 167,97, 170,93, 172,77. Tính toán theo phân tích đối với $C_{32}H_{31}F_2N_3O_4$: C%:68,68; H%:5,58; N%:7,51. Phân tích được: C%: 68,57; H%: 5,52; N%: 7,60.

5.126 3-{1-OXO-4-[4-(2-TRIFLOMETYL-5,6-DIHYDRO-8H-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PYRAZIN-7-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung DIPEA (1,0mL, 5,6mmol) vào hỗn hợp được khuấy chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (1,0g, 2,256mmol) và 2-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin (0,477g, 2,481mmol) trong MeCN (15mL). Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ và cô đến khoảng 3mL, sau đó bổ sung Et_2O (40mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng và chất rắn được tạo thành. Chất rắn này được tinh chế bằng cách khuấy trong CH_3CN (17mL) ở nhiệt độ hồi lưu để tạo ra 3-{1-Oxo-4-[4-(2-triflometyl-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (580mg, hiệu suất 46%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 40/60, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 6,32min (99,8%); nhiệt độ nóng chảy: 215-217°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,92 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,83 - 2,98 (m, 1H, CHH), 3,02 (t, J = 5,4 Hz, 2H, CH_2), 3,81 (d, J = 5,3 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 4,19 - 4,32 (m, 3H, CHH, CH_2), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,25 (s, 2H, CH_2), 7,29 - 7,37 (m, 2H, Ar), 7,37 - 7,44 (m, 2H, Ar), 7,45 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,29, 31,11, 45,02, 46,49, 47,67, 49,12, 51,52, 59,38, 69,29, 114,93, 115,19, 127,75, 128,87, 129,75, 129,89, 133,26, 135,69, 136,99, 152,77, 153,42, 167,92, 170,89, 172,74; LCMS MH = 555; Phân tích Tính toán đối với $C_{27}H_{25}F_3N_6O_4$: C, 58,48; H, 4,54; N, 15,16.\; Phân tích được: C, 58,50; H, 4,23; N, 15,08; HPLC không đối xứng: AGP/C_{18} không đối xứng, 4,0X150mm, 5µm, 0,8mL/phút, UV 240nm, pha di động A: MeOH, pha di động B: NH4OAc 10 mM), 20/80, ở nhiệt độ 8,78 phút (1,37%) và 11,51 phút (93,56%); ee% = (93,56-1,37)/(93,56+1,37)*100% =97%.

5.127 2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-YL)-4-(4-MORPHOLIN-4-YLMETYL-BENZYLOXY)-ISOINDOL-1,3-DION



Bước 1: Bổ sung triphenyl phosphin trên nhựa polystyren (1,6 gm/mmol, 4,76g, 7,61mmol) vào dung dịch chứa dimetyl 3-hydroxyphtalat (1,0g, 4,76mmol) trong THF (40mL, 488mmol). Sau khi để nhựa trương nở trong vài phút ở nhiệt độ trong phòng, làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá ở nhiệt độ 0°C. Bổ sung nhỏ giọt DIAD (1,48mL, 7,61mmol) vào hỗn hợp được khuấy. Sau khoảng 10 phút, bổ sung (4-(morpholinometyl)phenyl)metanol (1,48g, 7,14mmol) trong một phần. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Nhựa này được loại bằng cách lọc và rửa trên phễu thủy tinh kèm hút sử dụng luân phiên các nước rửa MeOH và DCM hai lần. Cô dịch lọc được kết hợp trong chân không để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng (4g). Dầu này được phân chia giữa EtOAc (200mL) và HCl 0,25N (150mL). Rửa lớp hữu cơ bằng 100mL HCl 0,25N nữa. Lớp nước, chứa sản phẩm, được cô trên máy cô quay tạo ra si-rô (khoảng 10mL). Si rô được phân chia giữa EtOAc (300mL) và NaOH 1N (100mL). Rửa lớp nước bằng một phần EtOAc nữa (khoảng 200mL). Các lớp hữu cơ sau khi được gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), cô trong chân không và làm khô trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 40°C qua đêm để tạo ra dimetyl este của axit 3-(4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-phtalic dưới dạng dầu màu vàng nhợt (2,6g). Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

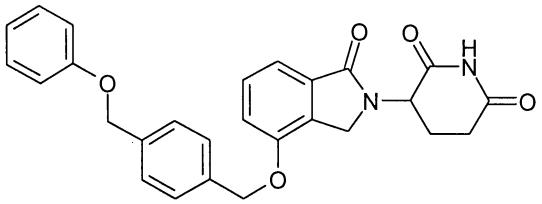
Bước 2: Bổ sung nước (0,180mL, 9,99mmol) vào dung dịch chứa dimetyl 3-(4-(morpholinometyl)benzyloxy)phtalat (1,9g, 4,76mmol) trong THF (20mL, 244mmol). Bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nhỏ giọt KOtBu (9,99mL, 9,99mmol, 1M trong THF). Sau khoảng 24 giờ, bổ sung nước (1mL) và làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ 45°C. Sau khoảng 22 giờ, pha loãng hỗn hợp này bằng Et_2O (100mL) và lọc qua phễu thủy tinh. Chất rắn này được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 1N (10mL) và cô hỗn hợp thu được đến khô trên máy cô quay để tạo ra chất rắn màu trắng (2,2g), chất này được xác định bằng LCMS là một hỗn hợp với tỷ lệ ~1:3 của 1-metyl este của axit 3-(4-

morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-phtalic và axit 3-(4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-phtalic, tương ứng. Hỗn hợp này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Bổ sung rac. 3-aminopiperidin-2,6-dion hydroclorua (0,803g, 4,88mmol) dưới dạng chất rắn vào huyền phù chứa 1-metyl este của axit 3-(4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-phtalic và axit 3-(4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-phtalic (1,7g, 3,75mmol, cho rằng 82% khối lượng) trong pyridin (30mL). Bộ phận ngưng hồi lưu được đặt trong RBF và gia nhiệt hỗn hợp thu được trong khay dầu ở nhiệt độ 118°C trong khoảng 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó cô trong chân không để loại phần lớn pyridin. Chất rắn màu tối còn lại được huyền phù đặc trong EtOAc (khoảng 100mL), khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, sau đó lọc trên phễu thủy tinh cỡ trung bình. Rửa chất rắn này bằng EtOAc dư và sau đó hút khô. Cặn chất rắn còn lại được chuyển sang bình chứa EtOAc (400mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ 0,5N (100mL). Khuấy mạnh hỗn hợp này qua đêm. Các pha được phân tách và chiết lớp nước bằng EtOAc bổ sung (~300mL). Các lớp hữu cơ sau khi được gom lại được rửa bằng nước muối và sau đó được xử lý với Na_2SO_4 và than để loại màu. Huyền phù đặc này được trộn và sau đó lọc trên đệm Supercell. Cô dịch lọc trong này trong chân không và bọt màu trắng thu được được hòa tan trong lượng tối thiểu MeCN (~3mL). Bổ sung từng lượng nhỏ Et_2O vào dung dịch này (khoảng 25mL, tổng số), tạo thành kết tủa màu trắng. Huyền phù đặc này được siêu âm để phá vỡ tất cả các cụm chất rắn kết tủa tạo thành huyền phù được phân tán đều. Sau đó lọc huyền phù đặc này và rửa bã lọc bằng một vài lượng nhỏ Et_2O (~50mL, tổng số). Bã lọc được hút khô và sau đó được làm khô hơn nữa trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 55°C để tạo ra 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-4-(4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-isoindol-1,3-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (950mg, hiệu suất 55% qua Bước 1-3): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 17/83 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 5,34 phút (99,8%); nhiệt độ nóng chảy: 205-207°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,92 - 2,14 (m, 1H, CHH), 2,28 - 2,42 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2,43 - 2,66 (m, 2H, CHH, CHH), 2,78 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,46 (s, 2H, CH_2), 3,52 - 3,64 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5,09 (dd, J = 5,4, 12,9 Hz, 1H, CH), 5,35 (s, 2H, CH_2), 7,29 - 7,39 (m, 2H, Ar), 7,42 - 7,52 (m, 3H, Ar), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,82 (dd, J = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,88, 30,84, 48,67, 53,06, 62,01, 66,08, 69,85, 115,42, 116,50, 120,11, 127,18, 128,93, 133,18,

134,72, 136,91, 137,61, 155,44, 165,21, 166,68, 169,80, 172,66; LCMS: MH = 464; Tính toán theo phân tích đối với $C_{25}H_{25}N_3O_6$ + 0,06 H_2O: C, 64,64; H, 5,45; N, 9,04; H_2O, 0,23; Phân tích được: C, 64,75; H, 5,13; N, 8,91; H_2O, 0,23.

5.128 3-[1-OXO-4-(4-PHENOXYMETYL-BENZYLOXY)-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước1: Điều chế metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(phenoxymetyl) benzyloxy)isoindolin-2-yl)pentanoat

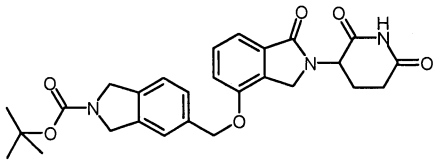
Bổ sung 1-(bromometyl)-4-(phenoxymetyl)benzen (0,474g, 1,711mmol) và kali cacbonat (0,236g, 1,711mmol) vào dung dịch axetonitril chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,5g, 1,711mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 50°C trong 3 ngày. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, cô và tinh chế trên cột silicagel, rửa giải bằng CH_2Cl_2 và MeOH để tạo ra metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(phenoxymetyl)benzyloxy)isoindolin-2-yl)pentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8g, 47%).

Bước 2: Điều chế 3-[1-Oxo-4-(4-phenoxymetyl-benzyloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion

Bổ sung kali tert-butoxit (0,202g, 1,801mmol) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch THF chứa metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(phenoxymetyl)benzyloxy) isoindolin-2-yl)pentanoat (0,8g, 1,638mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ này trong 1 giờ sau đó bổ sung nước và CH_2Cl_2. Sau khi chiết, cô lớp hữu cơ này để tạo ra 3-[1-Oxo-4-(4-phenoxymetyl-benzyloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,70g, 94%). Nhiệt độ nóng chảy được xác định trong nhà: 110-112°C. LC-MS m/e= 457. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient 5/95 đến 5/95 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O trong thời gian 5 phút và giữ ở 95/5 trong 5 phút: 10,48 phút (96%),1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,31 - 2,48 (m, J = 4,3, 13,2 Hz, 1H, CHH), 2,52 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,01 (m, 1H, CHH), 4,16 - 4,50 (m, 2H, CH_2), 5,03 - 5,16 (m, 3H, NCH, CH_2), 5,26 (s, 2H, CH_2),

6,88 - 7,05 (m, 3H, Ar), 7,21 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,56 (m, 5H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); CNMR (DMSO-d6): δ 15,11, 22,33, 31,17, 45,077, 51,57, 68,72, 69,28, 114,73, 114,97, 115,25, 120,68, 127,76, 129,45, 129,79, 129,96, 133,31, 136,16, 136,94, 153,41, 158,22, 167,98, 170,94, 170,94, 172,80. Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{24}N_2O_5$+ 0,3 H_2O, C 71,04%, H 5,30%, N 6,14%.Phân tích được: C 69,89%, H 5,48%, N 5,82%.

5.129 tert-BUTYL 5-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)-1-OXOISOINDOLIN-4-YLOXY)METYL)ISOINDOLIN-2-CARBOXYLAT



Bước 1: Bổ sung natri hydrua (60%, 3,6g, 90,5mmol) vào dung dịch được khuấy chứa N-BoC-propargylamin (10,8g, 69,6mmol) trong THF (80mL). Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa propargyl bromua/toluen (80%, 16,6g, 111,3mmol) (tỏa nhiệt yếu!). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này và hòa tan phần cặn còn lại trong EtOAc (150mL) và rửa bằng nước (4X40mL) và nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, EtOAc: Hexan 30: 70 to 80: 20) để tạo ra N-BoC-diprop-2-ynyl-amin (8,5g, hiệu suất 63%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1,48 (s, 9H), 2,22 (s, 2H), 4,17 (b, 4H).

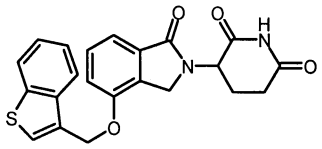
Bước 2: Bổ sung nhỏ giọt rượu Propargyl (7,3g, 144,9mmol) vào dung dịch được khuấy chứa N-BoC-diprop-2-ynyl-amin (7,0g, 36,2mmol) trong cồn tuyệt đối (150mL) ở nhiệt độ 3°C. Bổ sung tris(triphenylphosphin)rhodium diclorua (1,0g) trong một phần. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng này và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, EtOAc: Hexan 10: 90 đến 40: 60) để tạo ra tert-butyl este của axit 5-hydroxymetyl-1,3-dihydro-isoindol-2-carboxylic (5,2g, hiệu suất 57%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,51 (s, 9H), 2,07 (b, 1H), 4,62 (s, 4H), 4,68 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,20-7,27 (m, 3H).

Bước 3: Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (1,0g, 5,0mmol) vào huyền phù được khuấy chứa triphenylphosphin liên kết polyme (4,3g, 5,3mmol) trong THF (40mL) ở nhiệt độ 3-5°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 3°C trong 10 phút và dung dịch chứa

metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,0g, 3,3mmol) và tert-butyl este của axit 5-hydroxmetyl-1,3-dihydro-isoindol-2-carboxylic (1,1g, 4,3mmol) trong THF (60mL) ở nhiệt độ 3-6°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 3°C trong 5 phút, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng CH_2Cl_2 (30mL). Cô dịch lọc và phần cặn còn lại được hòa tan trong CH_2Cl_2 (80mL) và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (25mL), nước (2X25mL) và nước muối (25mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH : CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra tert-butyl 5-((2-(1-amino-5-metoxy-1,5-dioxopentan-2-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)isoindolin-2-carboxylat (1,3g, hiệu suất 73%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,52 (s, 9H), 2,17-2,41 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 4,36-4,46 (dd, J = 17,7 và 29,4 Hz, 2H), 4,67-4,71 (m, 4H), 4,91 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,43 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 7,05-7,08 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 3H), 7,40-7,45 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 24,04, 28,55, 30,45, 45,28, 51,82, 52,27, 53,89, 70,02, 70,16, 79,81, 114,44, 116,18, 121,59, 121,98, 122,93, 123,08, 126,64, 129,90, 133,43, 135,50, 137,69, 153,70, 154,51, 169,36, 171,49, 172,88.

Bước 4: Bổ sung từ từ dung dịch chứa kali t-butoxit/THF (1M, 2,4mL, 2,4mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 5-((2-(1-amino-5-metoxy-1,5-dioxopentan-2-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)isoindolin-2-carboxylat (1,3g, 2,4mmol) trong THF (20mL) ở nhiệt độ 5°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 5°C trong 30 phút sau đó dừng bằng NH_4Cl bão hòa (5mL). Khuấy hỗn hợp này với CH_2Cl_2 (50mL) và nước (15mL) và chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (30mL). Dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (30mL), nước (2X30mL) và nước muối (30mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra tert-butyl 5-((2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)isoindolin-2-carboxylat (0,6g, hiệu suất 50%): nhiệt độ nóng chảy 178-180°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,45 (s, 9H), 1,96-2,02 (m, 1H), 2,41-2,60 (m, 2H), 2,86-2,91 (m, 1H), 4,28 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,59 (b, 4H), 5,07-5,14 (dd, J = 5,1 và 13,5 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 7,31-7,51 (m, 6H), 10,97 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,34, 28,12,31,18, 45,08, 51,48, 51,65, 69,42, 78,80, 115,01, 115,25, 122,15, 122,88, 126,94, 129,79, 129,95, 133,30, 135,82, 136,41, 136,96, 137,44, 138,40, 167,97, 170,96, 172,82; Tính toán đối với $C_{27}H_{29}N_3O_6$: C, 65,98; H, 5,95; N, 8,55. Phân tích được: C, 65,76; H, 6,10; N, 8,33.

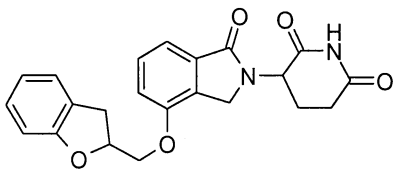
5.130 3-(4-(BENZO[B]THIOPHEN-3-YLMETOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (1,1g, 5,5mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,8g, 2,7mmol), 1-benzothiophen-3-ylmetanol (0,7g, 4,1mmol) và triphenylphosphin liên kết polyme (1,8g, 5,5mmol) trong THF (60mL) ở nhiệt độ 5-8°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng CH_2Cl_2 (30mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-(benzo[b]thiophen-3-ylmetoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1g, 77%).

Bước 2: Bổ sung dung dịch chứa kali t-butoxit/THF (1M, 2,3mL, 2,3mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(benzo[b]thiophen-3-ylmetoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl]-5-oxopentanoat (1,0g, 2,3mmol) trong THF (30mL) ở nhiệt độ 5°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 5°C trong 10 phút sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá và dừng bằng HCl 1N (10mL). Khuấy hỗn hợp này với CH_2Cl_2 (50mL) và nước (10mL) và chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (30mL). Dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng nước (2X40mL), nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra 3-(4-benzo[b]thiophen-3-ylmetoxy)-1-oxoisoindolin-2yl)-piperidin-2,6-dion (0,3g, hiệu suất 32%): mp231-233°C ; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,94-1,98 (m, 1H), 2,28-2,58 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 1H), 4,24 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,06-5,12 (dd, J = 5,1 và 13,2 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 7,33-7,52 (m, 5H), 7,92-8,03 (m, 3H), 10,94 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,28, 31,13, 45,04, 51,52, 64,29, 115,05, 115,31, 122,11, 122,96, 124,04, 124,64, 126,79, 129,80, 129,93, 131,36, 133,31, 137,71, 139,76, 153,34, 167,94, 170,94, 172,78; Tính toán đối với $C_{22}H_{18}N_2O_4S$ + 0,5 H_2O: C, 63,30; H, 4,61; N, 6,74; S, 7,72. Phân tích được: C, 63,85; H, 4,41; N, 6,75; S, 7,96.

5.131 3-[4-(2,3-DIHYDRO-BENZOFURAN-2-YLMETOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION

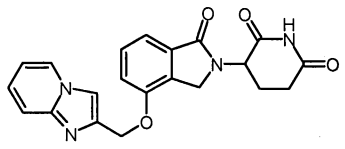


Bước 1: Bổ sung Triphenylphosphin liên kết polyme (1,6g, 2,06mmol, 1,25mmol/g) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1, 3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (300mg, 1,03mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong 10phút, sau đó bổ sung DIAD (412mg, 2,06mmol). Mười phút sau, bổ sung (2,3-Dihydro-benzofuran-2-yl)-metanol (250mg, 1,66mmol) vào hỗn hợp này. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 7,5 giờ và phản ứng này được hoàn thành. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn này bằng diclometan (7 x 20mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký ISCO để tạo ra metyl este của axit 4-Carbamoyl-4-[4-(2,3-dihydro-benzofuran-2-ylmetoxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng dầu (380mg, hiệu suất 87%): LCMS MH = 425.

Bước 2: Bổ sung KOtBu (100,5mg, 0,89mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(2,3-dihydro-benzofuran-2-ylmetoxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (380mg, 0,89mmol) trong tetrahydrofuran (18mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ và phản ứng này được hoàn thành. Bổ sung HCl (dung dịch nước 0,1N, 10mL) vào hỗn hợp phản ứng lạnh này, sau đó bổ sung diclometan (25mL) và nước muối (10mL). Chiết hỗn hợp này và làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký ISCO để tạo ra 3-[4-(2,3-dihydro-benzofuran-2-ylmetoxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (243mg, hiệu suất 70%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 40/60 (axetonitril/0,1%H_3PO_4): t_R = 4,32(98%); nhiệt độ nóng chảy: 258-260°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,28 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,82 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,04 - 3,20 (m, 1H, CHH), 3,35 - 3,43 (m, 1H, CHH), 3,97 - 4,45 (m, 4H, CHH, CHH, CHH, CHH), 5,03 - 5,22 (m, 2H, CNH, COH), 6,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 6,79 - 6,88 (m, 1H, Ar), 7,02 - 7,13 (m, 1H, Ar), 7,19 - 7,37 (m, 3H,

Ar), 7,42 - 7,55 (m, 1H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,39, 44,75, 51,52, 70,33, 80,31, 108,89, 114,88, 115,36, 120,29, 124,94, 126,61, 127,74, 127,79, 129,72, 129,76, 129,84, 133,24, 153,54, 159,08, 167,93, 170,96, 172,81; LCMS MH = 393; Phân tích Tính toán đối với $C_{22}H_{20}N_2O_5$ + 0,3 H_2O : C, 66,42; H, 5,22; N, 7,04. Phân tích được: C, 66,28; H, 5,12; N, 7,34.

5.132 3-(4-(IMIDAZO[1,2-A]PYRIDIN-2-YLMETOXY)-1-OXOISOINDO1IN-2-Y1)PIPERIDIN-2,6-DION

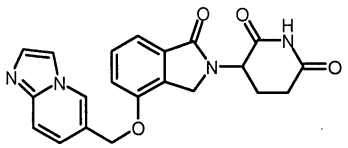


Bước l: Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (1,1g, 5,5mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy- 1-oxoisoindolin-2-y1)-5-oxopentanoat (0,8g, 2,7mmol), imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmetanol (0,6g, 4,1mmol) và triphenylphosphin-được liên kết polyme (1,8g, 5,5mmol) trong THF (100mL) ở nhiệt độ 5-8°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng metylen clorua (30mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (cột amin, CH_3OH: CH_2C1_2 3: 97) để tạo ra metyl 5- amino-4-(4-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-y1metoxy)-1-oxoisoindo1in-2-y1)-5-oxopentanoat (0,5g, hiệu suất 41%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,99-2,28 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 4,41 (d, J = 18,0 Hz, lH), 4,51 (d, J = 18,0 Hz, lH), 4,71-4,75 (m, lH), 5,35 (s, 2H), 6,89 (t, J = 6,0 Hz, lH), 7,18-7,30 (m, 3H), 7,41-7,58 (m, 4H), 8,05 (s. lH), 8,55 (d, J = 6,0 Hz, IH).

Bước 2: Bổ sung kali t-butoxit/THF (lM, 1,1mL, 1,1mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-2-(4-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmetoxy)-1-oxoisoindo1in- 2-y1)-5-oxopentanoat (0,4g, 1,1mmol) trong THF (30mL) và DMF (20mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá và dừng bằng nước (30mL). Khuấy hỗn hợp này với metylen clorua (40mL) và chiết lớp nước bằng metylen clorua (2x40mL). Dung dịch hữu cơ sau khi được kết hợp lại được rửa bằng nước (40mL) và nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và phần cặn còn lại được khuấy với nước (20mL). Lọc hỗn hợp này và chất rắn được huyền phù đặc lại bằng metylen clorua (15mL) để tạo ra 3-(4-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-y1metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,1g, 28%) dưới dạng

chất rắn màu trắng: nhiệt độ nóng chảy 222-224°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,96-2,01 (m, lH), 2,35-2,51 (m, 2H), 2,58-2,91 (m, lH), 4,26 (d, J = 17,4 Hz, lH), 4,36 (d, J = 17,4 Hz, lH), 5,08-5,14 (dd, J = 5,1 và 13,5 Hz, lH), 5,36 (s, 2H), 6,87-6,91 (dt, J = 0,9 và 6,6 Hz, lH), 7,21-7,55 (m, 5H), 8,03 (s, 1H), 8,51-8,53 (dd, J = 0,9 và 6,6 Hz, lH), 10,97 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,35, 31,17, 45,06, 51,54, 64,63, 111,79, 112,14, 115,01, 115,18, 116,65, 124,90, 126,95, 129,78, 129,84, 133,26, 141,54, 144,28, 153,45, 167,98, 170,96, 172,81; Tính toán đối với $C_{21}H_{18}N_4O_4$ + 0,25 H_2O: C, 63,87, H, 4,72; N, 14,19. Phân tích được: C, 63,99, H, 4,60; N, 14,20.

5.133 3-(4-(IMIDAZO[1,2-A]PYRIDIN-6-YLMETOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION

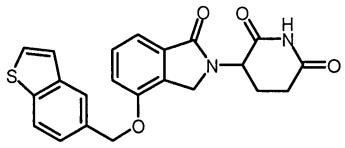


Bước 1: Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (1,3g, 6,2mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxo-isoindolin-2-yl)-5-oxo-pentanonate (0,9g, 3,1mmol), imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylmetanol (0,7g, 4,6mmol) và triphenylphosphin liên kết polyme (2,1g, 6,2mmol) trong THF (70mL) ở nhiệt độ 5-8°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 5°C trong 5 phút sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng CH_2Cl_2 (30mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylmetoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,8g, 65%).

Bước 2: Bổ sung dung dịch chứa kali t-butoxit/THF (1M, 2,0mL, 2,0mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylmryhoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,8g, 2,0mmol) trong THF (50mL) ở nhiệt độ 5°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 5°C trong 10 phút sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá và dừng bằng nước (30mL). Chiết hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 (3X30mL) và dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra 3-(4-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylmetoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-piperidin-2,6-dion (0,25g,

hiệu suất 32%): nhiệt độ nóng chảy 270-272°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,00 (m, 1H), 2,26-2,53 (m, 2H), 2,85-2,97 (m, 1H), 4,29 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,08-5,14 (dd, J = 5,1 và 13,2 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 7,28-7,41 (m, 3H), 7,51 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58-7,61 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,97 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,35, 31,15, 45,04, 51,54, 67,26, 113,45, 115,07, 115,45, 116,84, 120,99, 125,10, 125,95, 129,83, 130,01, 133,34, 133,44, 144,01, 153,26, 167,94, 170,94, 172,80; Tính toán đối với $C_{21}H_{18}N_4O_4$ + 0,15 H_2O: C, 64,19; H, 4,69; N, 14,25. Phân tích được: C, 64,10; H, 4,60; N, 14,32.

5.134 3-(4-(BENZO[B]THIOPHEN-3-YLMETOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION

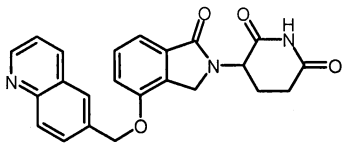


Bước 1: Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (1,1g, 5,47mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,8g, 2,7mmol), 1-benzothiophen-5-ylmetanol (0,7g, 4,1mmol) và triphenylphosphin liên kết polyme (1,8g, 5,5mmol) trong THF (60mL) ở nhiệt độ 5-8°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng CH_2Cl_2 (30mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-(benzo[b]thiophen-5-ylmetoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,8g, 56%).

Bước 2: Bổ sung dung dịch chứa kali t-butoxit/THF (1M, 2,3mL, 2,3mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(benzo[b]thiophen-5-ylmetoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,0g, 2,3mmol) trong THF (30mL) ở nhiệt độ 5°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 5°C trong 10 phút sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá và dừng bằng HCl 1N (10mL). Pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 (50mL) và nước (10mL). Chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (30mL) và dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng nước (2X40mL) và nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra 3-(4-benzo[b]thiophen-5-ylmetoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-piperidin-2,6-dion (0,4g, hiệu suất 36%): nhiệt độ nóng

chảy 213-215°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,95-2,01 (m, 1H), 2,36-2,52 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 1H), 4,30 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,08-5,14 (dd, J = 5,1 và 13,5 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 7,31-7,37 (2d, J = 8,1 và 7,5 Hz, 2H), 7,46-7,51 (m, 3H), 7,79 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,00-8,04 (m, 2H), 10,97 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,17, 45,09, 51,57, 69,67, 115,05, 115,23, 122,68, 122,77, 123,89, 124,11, 128,09, 129,79, 129,97, 132,84, 133,31, 138,75, 139,50, 153,46, 167,98, 170,95, 172,80; Tính toán đối với $C_{22}H_{18}N_2O_4S$: C, 65,01; H, 4,46; N, 6,89; S, 7,89. Phân tích được: C, 64,66; H, 4,07; N, 6,76; S, 7,87.

5.135 3-(1-OXO-4-(QUINOLIN-6-YLMETOXY)-ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



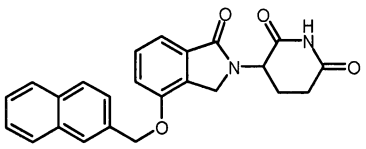
Bước 1: Bổ sung từ từ DIBAL/toluen (1M, 16mL, 16mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl quinolin-6-carboxylat (1,0g, 5,3mmol) trong THF (30mL) ở nhiệt độ -60°C. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ -20°C trong 1,5 giờ và sau đó cẩn thẩn dừng bằng nước (15mL). Cô hỗn hợp này và phần cặn còn lại được khuấy trong EtOAc (80mL) và $NaHCO_3$ bão hòa (20mL). Lọc hỗn hợp này và chiết lớp nước bằng EtOAc (2X30mL). Dung dịch EtOAc sau khi được gom lại được rửa bằng nước (30mL) và nước muối (30mL) và làm khô ($MgSO_4$). Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, EtOAc: CH_2Cl_2 1: 1) để tạo ra quinolin-6-yl-metanol (0,5g, hiệu suất 62%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4,69 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 5,42 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,49-7,53 (dd, J = 4,5 và 8,4 Hz, 1H), 7,69-7,72 (dd, J = 1,8 và 8,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,32-8,36 (dd, J = 0,9 và 8,4 Hz, 1H), 8,85-8,87 (dd, J = 1,8 và 4,2 Hz, 1H).

Bước 2: Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (0,7g, 3,6mmol) vào huyền phù được khuấy chứa triphenylphosphin liên kết polyme (3g, 3,8 mmon) trong THF (40mL) ở nhiệt độ 3-6°C. Sau khi khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ 3°C, dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,7g, 2,4mmol) và quinolin-6-yl-metanol (0,5g, 3,1mmol) trong THF (40mL) bổ sung từ từ ở nhiệt độ 3-7°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa

chất rắn bằng CH_2Cl_2 (30mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 5: 95) để tạo ra metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(quinolin-6-ylmetoxy)-isoindolin-2-yl)pentanoat (0,5g, 46%).

Bước 3: Bổ sung từ từ KO-t-Bu/THF (1M, 1,1mL, 1,1mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(quinolin-6-ylmetoxy)isoindolin-2-yl)pentanoat (0,5g, 1,1mmol) ở nhiệt độ 5°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này 30 phút ở nhiệt độ 5°C sau đó dừng bằng NH_4Cl bão hòa (5mL). Khuấy hỗn hợp này với CH_2Cl_2 (50mL) và $NaHCO_3$ bão hòa (15mL). Chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (30mL) và dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng nước (20mL) và nước muối (30mL) và làm khô ($MgSO_4$). Loại dung môi phản ứng và phần cặn còn lại được khuấy với CH_2Cl_2 (3mL) và ete (3mL). Thu chất rắn để tạo ra 3-(1-oxo-4-(quinolin-6-ylmetoxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,3g, hiệu suất 60%): nhiệt độ nóng chảy 267-269°C; ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1,97-2,02 (m, 1H), 2,42-2,62 (m, 2H), 2,86-2,92 (m, 1H), 4,35 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,10-5,16 (dd, J = 5,1 và 13,2 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,47-7,57 (m, 2H), 7,86-7,89 (dd, J = 1,8 và 8,7 Hz, 1H), 8,04-8,09 (m, 2H), 8,38-8,41 (dd, J = 0,9 và 8,4 Hz, 1H), 8,90-8,92 (dd, J = 1,8 và 4,2 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,17, 45,10, 51,58, 69,27, 115,08, 115,39, 121,74, 126,41, 127,60, 129,02, 129,22, 129,84, 120,02, 133,37, 134,96, 136,01, 147,36, 150,71, 153,40, 167,97, 170,98, 172,82; Tính toán đối với $C_{23}H_{19}N_3O_4$ + 0,2 H_2O: C, 68,21; H, 4,83; N, 10,37. Phân tích được: C, 68,04; H, 4,78; N, 10,10.

5.136 3-(4-(NAPHTALEN-2-YLMETOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)-PIPREIDIN-2,6- DION

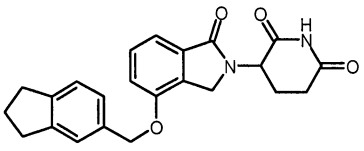


Bước 1: Bổ sung từ từ diisopropyl azodicarboxylat (0,8g, 4,1mmol) vào huyền phù được khuấy chứa triphenylphosphin liên kết polyme (3,0g, 4,5mmol) trong THF (40mL) ở nhiệt độ 3-6°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 3°C trong 10 phút, bổ sung dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,8g, 2,7mmol), 2-naphtalen-metanol (0,7g, 4,1mmol) và trietylamin (0,4g, 4,1mmol) trong THF (40mL) ở nhiệt độ 3-6°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ

trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng CH_2Cl_2 (30mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-(naphtalen-2-ylmetoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,6g, 50%).

Bước 2: Bổ sung từ từ dung dịch chứa kali t-butoxit/THF (1M, 1,4mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(naphtalen-2-ylmetoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,6g, 1,4mmol) trong THF (20mL) ở nhiệt độ 5°C. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 5°C trong 30 phút sau đó dừng bằng NH_4Cl bão hòa (5mL). Khuấy hỗn hợp này với CH_2Cl_2 (40mL) và nước (15mL). Chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (40mL) và dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng nước (20mL) và nước muối (20mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra 3-(4-(naphtalen-2-ylmetoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-piperidin-2,6-dion (0,2g, hiệu suất 36%): nhiệt độ nóng chảy 277-279°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,97-2,02 (m, 1H), 2,42-2,61 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 1H), 4,33 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,09-5,15 (dd, J = 5,1 và 13,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,46-7,56 (m, 3H), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,91-7,96 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 10,97 9s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,34, 31,17, 45,11, 51,58, 69,67, 115,08, 115,29, 125,58, 126,18, 126,31, 127,57, 127,77, 128,12, 129,81, 130,00, 132,57, 132,71, 133,34, 134,21, 153,47, 167,98, 170,96, 172,81; Tính toán đối với $C_{24}H_{20}N_2O_4$: C, 71,99; H, 5,03; N, 7,00. Phân tích được: C, 71,71; H, 5,09; N, 6,93.

5.137 3-(4-((2,3-DIHYDRO-1H-INDAN-5-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION

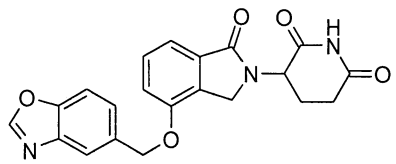


Bước 1: Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (0,8g, 4,1mmol) vào huyền phù được khuấy chứa triphenylphosphin liên kết polyme (3,5g, 4,4mmol) trong THF (40mL) ở nhiệt độ 3-5°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 3°C trong 10 phút, bổ sung từ từ dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,8g, 2,7mmol) và 5-hydroxymetylindan (0,5g, 3,6mmol) trong THF (40mL) ở nhiệt độ 3-5°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và

rửa chất rắn bằng CH_2Cl_2 (30mL). Cô dịch lọc và phần cặn còn lại được hòa tan trong CH_2Cl_2 (80mL) và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (30mL), nước (2X30mL) và nước muối (30mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-((2,3-dihydro-1H-indan-5-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,7g, hiệu suất 60%): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2,05-2,45 (m, 6H), 2,89-2,96 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 4,35-4,49 (dd, J = 17,4 và 26,4 Hz, 2H), 4,87-4,92 (dd, J = 6,0 và 8,7 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,37 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 7,08-7,28 (m, 4H), 7,37-7,44 (m, 2H).

Bước 2: Bổ sung từ từ dung dịch chứa kali t-butoxit/THF (1M, 1,5mL, 1,5mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-((2,3-dihydro-1H-indan-5-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,6g, 1,5mmol) trong THF (20mL) ở nhiệt độ 5°C. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 5°C trong 30 phút sau đó dừng bằng NH_4Cl bão hòa (5mL). Khuấy hỗn hợp này với CH_2Cl_2 (50mL) và nước (15mL) và chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (30mL). dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng nước (20mL) và nước muối (20mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và khuấy phần cặn rắn còn lại với axeton (10mL) để tạo ra 3-(4-((2,3-dihydro-1H-indan-5-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,3g, hiệu suất 58%): nhiệt độ nóng chảy 216-218°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,96-2,08 (m, 3H), 2,41-2,60 (m, 2H), 2,82-2,96 (m, 5H), 4,26 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,07-5,13 (dd, J = 5,1 và 13,5 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 7,23-7,25 (m, 2H), 7,30-7,33 (m, 3H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 10,86 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,31, 25,05, 31,17, 32,00, 32,17, 45,08, 51,56, 69,76, 114,98, 115,11, 123,77, 124,15, 125,84, 129,76, 129,92, 133,26, 134,32, 143,60, 143,98, 153,50, 167,99, 170,96, 172,81; Tính toán đối với $C_{23}H_{22}N_2O_4$ + 0,3 H_2O: C, 69,79; H, 5,75; N, 7,08. Phân tích được: C, 69,72; H, 5,67; N, 6,91.

5.138 3-(4-(BENZO[D]OXAZOL-5-YLMETOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Gia nhiệt hỗn hợp chứa 5-metylbenzo[d]oxazol (2g, 15mmol), NBS (2,67g, 15mmol) và benzoyl peroxit (50mg, 0,21mmol) đến nhiệt độ hồi lưu trong CCl_4

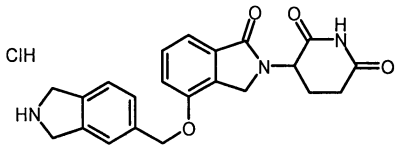
(50mL) qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và kết tủa tạo thành được loại bằng cách lọc. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO (cột 40g, EtOAc/Hexan gradient từ 0% đến 20% trong 40 phút) để tạo ra 5-(bromometyl)benzo[d]oxazol (1,6g, hiệu suất 50%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) : 4,88 (s, 2H, CH_2), 7,55 (dd, J = 1,7, 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,91 (d, J = 1,5 Hz, 1H, Ar), 8,79 (s, 1H, Ar).

Bước 2: Bổ sung 5-(bromometyl)benzo[d]oxazol (261mg, 1,23mmol) và metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (400mg, 1,37mmol) vào huyền phù chứa kali cacbonat (189mg, 1,37mmol) trong DMF (5mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian cuối tuần. Bổ sung thêm 5-(bromometyl)benzo[d]oxazol (87mg, 0,41mmol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dừng phản ứng bằng nước (40mL) ở nhiệt độ 0°C, chiết sản phẩm này bằng etyl axetat (3 x 30mL) và các lớp hữu cơ sau khi được gom lại được rửa bằng nước (20mL) và nước muối (20mL). Làm bay hơi dung môi phản ứng trong chân không và tinh chế sản phẩm này bằng ISCO (cột 40g, MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 0% đến 5% trong 40 phút) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-(benzo[d]oxazol-5-ylmetoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (440mg, hiệu suất 76%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) : 1,82 - 2,37 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,50 (s, 3H, CH_3), 4,34 - 4,64 (m, 2H, CH_2), 4,67 - 4,83 (m, 1H, CH), 5,38 (s, 2H, CH_2), 7,18 (s, 1H, NHH), 7,26 - 7,41 (m, 2H, Ar), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,59 (dd, J = 1,4, 8,4 Hz, 2H, Ar), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,96 (d, J = 0,9 Hz, 1H, NHH), 8,78 (s, 1H, Ar).

Bước 3: Bổ sung kali tert-butoxit (119mg, 1,06mmol) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp chứa metyl 5-amino-4-(4-(benzo[d]oxazol-5-ylmetoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (450mg, 1,06mmol) trong THF (20mL). Hỗn hợp tạo thành được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Bổ sung thêm kali tert-butoxit (48mg, 0,43mmol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dừng phản ứng bằng axit axetic (1mL) ở nhiệt độ 0°C, làm bay hơi dung môi phản ứng đến khô, phần cặn còn lại được cho vào axetonitril (5mL) và bổ sung nhỏ giọt nước (10mL), sau đó bổ sung natri bicacbonat bão hòa và điều chỉnh pH đến 7. Khuấy hỗn hợp này qua đêm, lọc chất rắn thu được và huyền phù đặc lại trong axetonitril (3mL) để tạo ra 3-(4-(benzo[d]oxazol-5-ylmetoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (180mg, hiệu suất 43%); nhiệt độ nóng chảy: 209-211°C; ^{1}H NMR (DMSO-

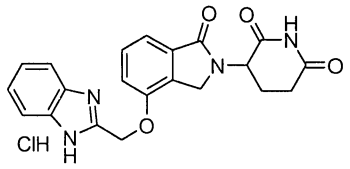
d_6) : 1,89 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,60 (br. s., 1H, CHH), 2,82 - 3,02 (m, 1H, CHH), 4,22 - 4,54 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,38 (s, 2H, CH_2), 7,35 (dd, J = 7,6, 10,6 Hz, 2H, Ar), 7,44 - 7,55 (m, 1H, Ar), 7,58 (dd, J = 1,5, 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,95 (d, J = 0,9 Hz, 1H, Ar), 8,78 (s, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 22,33, 31,16, 45,10, 51,58, 69,32, 111,09, 115,03, 115,29, 119,48, 125,56, 129,78, 130,02, 133,33, 133,40, 139,83, 149,05, 153,35, 154,75, 167,99, 170,95, 172,81; LCMS MH = 392; HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 25/75 axetonitril/H_3PO_4 0,1% t_R = 4,59 (98,54%); Phân tích Tính toán đối với $C_{21}H_{17}N_3O_5$ + 0,3 H_2O: C, 63,57; H, 4,47; N, 10,59; Phân tích được: C, 63,54; H, 4,31; N, 10,58.

5.139 3-(4-(ISOINDOLIN-5-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION HYDROCLORUA



Dung dịch chứa tert-butyl 5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)isoindolin-2-carboxylat (0,6g, 1,3mmol) trong THF (20mL) được xử lý với HCl/ete (2M, 1,9mL, 3,8mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ.) Bổ sung ete (10mL và thu chất rắn. Chất rắn được huyền phù đặc lại bằng CH_2Cl_2 (15mL) để tạo ra 3-(4-(isoindolin-5-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion hydroclorua (0,5g, hiệu suất 88%): mp270-272°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,97-2,00 (m, 1H), 2,41-2,61 (m, 2H), 2,87-2,93 (m, 1H), 4,28 (d, J = 15 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 18 Hz, 1H), 4,50 (s, 4H), 5,08-5,14 (dd, J = 6 và 15 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 7,32-7,52 (m, 6H), 10,01 (s, 2H), 10,98 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,35, 31,18, 45,08, 49,73, 49,79, 51,57, 69,19, 115,01, 115,33, 122,14, 123,01, 127,77, 129,81, 129,93, 133,32, 134,89, 135,47, 136,95, 153,31, 167,95, 170,96, 172,83; Tính toán đối với $C_{22}H_{23}N_3O_4Cl$ + 0,5 H_2O: C, 60,48; H, 5,31; N, 9,62; Cl, 8,11. Phân tích được: C, 60,11; H, 5,21; N, 9,38; Cl, 8,27.

5.140 3-(4-((1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION HYDRO CLORUA



Bước 1: Bổ sung di-tert-butyl dicacbonat (1,375g, 6,30mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa 2-(clometyl)-1H-benzo[d]imidazol (1g, 6,00mmol) trong DMF (10mL, 129mmol). Sau khoảng10 phút, bổ sung một lượng chất xúc tác DMAP (0,05g, 0,409mmol) vào hỗn hợp phản ứng này. Khuấy dung dịch thu được thêm 5 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng (LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành) và hỗn hợp này được ủ ở nhiệt độ 4°C qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không tạo ra dầu, dầu này được pha loãng bằng EtOAc (~200mL), được chuyển lên phễu phân tách và rửa bằng dung dịch nước KH_2PO_4 1M (pH~5, 2 x 50mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Phần cặn còn lại được làm khô trong lò sấy chân không để tạo ra tert-butyl 2-(clometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat dưới dạng dầu màu hổ phách (1,6g, hiệu suất 97%). Dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,59 - 1,76 (m, 9H, tBu), 5,13 (s, 2H, CH_2), 7,33 - 7,51 (m, 2H, Ar), 7,62 - 7,84 (m, 1H, Ar), 7,87 - 8,10 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 27,36, 86,28, 114,88, 119,99, 124,52, 125,61, 132,77, 141,16, 147,47, 150,23; Một tín hiệu cacbon (CH_2Cl) không quan sát được do chồng chéo với DMSO-d_6; được xác nhận bằng HMQC; LCMS MH = 267, 269 (chủ yếu quan sát – sự phân đoạn BoC.

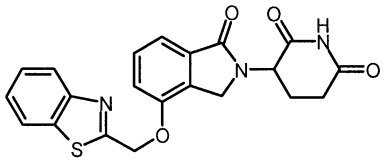
Bước 2: tert-Butyl 5-amino-2-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (500mg, 1,495mmol) và kali cacbonat (227mg, 1,645mmol) được huyền phù trong DMF (7mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung tert-butyl 2-(clometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (439mg, 1,645mmol) dưới dạng dung dịch trong DMF (3mL) vào hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng,. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được phân chia giữa EtOAc (150mL) và nước (~50mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (50mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Pha loãng cặn dầu này bằng diclometan (~10mL), cô đến khô (2x từ diclometan) và dầu thu được được đặt trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 40°C trong vài giờ để tạo ra tert-butyl 2-((2-(5-amino-1-tert-butoxy-1,5-dioxopentan-2-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (1g) dưới dạng dầu

màu nâu vàng, dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS MH (-BoC) = 465.

Bước 3: Hòa tan tert-Butyl 2-((2-(5-amino-1-tert-butoxy-1,5-dioxopentan-2-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (844mg, 1,495) trong THF (10mL, 122mmol). Bổ sung KOtBu (2mL, 2,0mmol, 1,0 M trong THF) vào dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng, bằng cách nhỏ giọt nhanh dùng xi lanh và tiến trình phản ứng được kiểm soát chặt chẽ bằng LCMS. Sau khoảng 50 phút, bổ sung thêm KOtBu (1mL, 1mmol) và tiếp tục khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được giữ ở nhiệt độ -20°C qua đêm. Sáng hôm sau, bổ sung thêm KOtBu (0,5mL, 5mmol), sau đó xử lý bằng một lượng KOtBu (0,5mL, 0,5mmol) nữa sau 3 giờ. Sau khoảng 80 phút, hỗn hợp phản ứng này được chuyển vào dung dịch HCl 2N trong Et_2O (50mL). Huyền phù đặc màu vàng nhạt được tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khoảng 1 giờ, lọc huyền phù đặc này và rửa chất rắn bằng Et_2O bổ sung và sau đó hút khô trên phễu lọc. Làm khô trong lò tạo ra ~1g sản phẩm thô dưới dạng chất rắn tan. Hòa tan chất rắn này trong DMF/nước (10mL/ 3mL), siêu âm và sau đó lọc. Tinh chế dịch lọc bằng cách bơm lên cột HPLC điều chế C-18. Sản phẩm này được rửa giải bằng gradient axetonitril/nước (axit formic 0,1% trong cả hai pha di động, 5% đến 30% MeCN trong thời gian 12 phút) và thu các phân đoạn bằng bộ khởi động khối. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô trong chân không để tạo ra cặn rắn, chất này được hòa tan lại trong HCl 1N/axetonitril (~1: 1, 40mL). Cô hỗn hợp này trong chân không và chất rắn này được chuyển vào lọ nhấp nháy. Huyền phù này được đóng băng và được làm khô lạnh để tạo ra và chất rắn màu trắng nhạt (145mg). Chất rắn này được huyền phù đặc trong nước (5mL) và khuấy hỗn hợp này trong vài giờ sau đó lọc. Chất rắn này được hút khô và sau đó được giữ trong lò sấy chân không qua đêm để tạo ra 3-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (90mg, hiệu suất 15%). HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 13/87 axetonitril/H_3PO_4 0,1%, 4,01 phút (96,6%); nhiệt độ nóng chảy: 229-231 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,91 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,32 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,70 (m, 1H, CHH), 2,84 - 3,04 (m, 1H, CHH), 4,41 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,55 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,16 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CH), 5,73 (s, 2H, CH_2), 7,29 - 7,65 (m, 5H, Ar), 7,68 - 7,85 (m, 2H, Ar), 11,02 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,49, 31,18, 45,13, 51,58, 62,19, 114,56,

114,93, 116,34, 124,67, 129,97, 130,21, 133,50, 133,55, 149,24, 152,50, 167,74, 170,99, 172,81; LCMS MH = 391; Tính toán theo phân tích đối với $C_{21}H_{18}N_4O_4$ + 0,76 HCl + 3,4 H_2O: C, 52,62; H, 5,37; N, 11,69; Cl, 5,62. Phân tích được: C, 52,72; H, 4,98; N, 11,33; Cl, 5,45.

5.141 3-(4-(BENZO[D]THIAZOL-2-YLMETOXY)-1-OXOISOINDO1IN-2-Y1)PIPERIDIN-2,6-DION

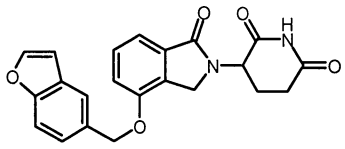


Bước 1: Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat(l,3g, 6,2mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,9g, 3,1mmol), 1,3-benzothiazol-2-metanol (0,8g, 4,7mmol) và triphenylphosphen-được liên kết polyme (2,1g, 6,2mmol) trong THF (80mL) ở nhiệt độ 5-8°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn này bằng metylen clorua (20mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2C1_2 3: 97) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-benzo[d]ythiazol-2-ylmetoxy)-1-oxoisoindolin-2-y1)-5-oxopentanoat (0,6g, 42%).

Bước 2: Bổ sung kali t-butoxit (0,2g, 1,4mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-benzo[d] thazol-2-ylmetoxy)1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,6g, 1,4mmol) trong THF (40mL) ở nhiệt độ 5°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 5°C trong 10 phút sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá và dừng bằng HC1 4N (3mL). Pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2C1_2 (80mL) và rửa bằng nước (20mL), nước muối (20mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và phần cặn còn lại được khuấy với CH_2C1_2 (10mL) để tạo ra 0,4g chất rắn. Chất rắn này được huyền phù đặc lại bằng metanol nóng (15mL) để tạo ra 3-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylmetoxy)-1-osoisoindolin-2-y1)piperidin-2,6-dion (0,35g, hiệu suất 63%): nhiệt độ nóng chảy 253-255°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,99-2,04 (m, lH), 2,45-2,62 (m, 2H), 2,86-2,94 (m, lH), 4,39 (d, J = 17,4 Hz, lH), 4,47 (d, J = 17,7 Hz, lH), 5,11-5,17 (dd, J = 5,1 và 13,2 Hz, lH), 5,76 (s, 2H), 7,32-7,75 (m, 5H), 8,02- 8,05 (dd, J = 0,6 và 8,1 Hz, lH), 8,11-8,14 (dd, J = 0,6 và 7,8 Hz, lH), 11,00 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,44, 31,28, 45,10, 51,73, 67,53, 115,41, 116,24, 122,48, 122,86, 125,52, 126,47,

130,07, 133,63, 134,47, 152,58, 152,72, 167,89, 171,07, 172,94; Tính toán đối với $C_{21}H_{17}N_3O_4S$: C, 61,91; H, 4,21; N, 10,31; S, 7,87. Phân tích được: C, 61,76; H, 4,01; N, 10,24; S, 7,85.

5.142 3-(4-(BENZOFURAN-5-YLMETOXY)-1-OXOISOINDO1IN-2-Y1)PIPERIDIN-2,-6-DION



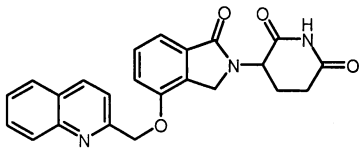
Bước 1: Dung dịch chứa axit 1-benzofuran-5-carboxylic (1,0g, 6,2mmol) và trimetyl borat (5mL) trong THF (20mL) được khuấy trong 10 phút. Bổ sung nhỏ giọt $BH_3(CH_3)_2S$/THF (2M, 3,7mL, 7,4mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dừng phản ứng của hỗn hợp phản ứng này bằng metanol (5mL) và cô. Phần cặn còn lại được hòa tan trong metylen clorua (75mL) và rửa bằng nước (25mL) và nước muối (25mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng để tạo ra benzofuran-5-metanol(2,6g, 95%).

Bước 2: Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (1,4g, 6,8mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,0g, 3,4mmol), benzofuran-5-metanol (0,8g, 5,1mmol) và triphenylphosphin liên kết polyme (2,3g, 6,8mmol) trong THF (80mL) ở nhiệt độ 3-6°C. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng metylen clorua (20mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SO_2, CH_3OH: CH_2C1_2 3: 97) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-(benzofuran-5-ylmetoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,9g, hiệu suất 63%): ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,09-1,30 (m, 1H), 2,08-2,25 (m, 3H), 3,49 (s, 3H), 4,43 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,71-4,75 (dd, J = 5,0 và 10,4 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 6,98-6,99 (dd, J = 1,0 và 2,2 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,58-7,79 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,02 (s, 1H).

Bước 3: Bổ sung kali t-butoxit (0,3g, 2,1mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-benzofuran-5-ylmetoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,9g, 2,1mmol) trong THF (40mL) ở nhiệt độ 5°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 5°C trong 10 phút sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm mát hỗn

hợp phản ứng này trong bình nước đá và dừng bằng HCl 4N (3mL). Pha loãng hỗn hợp này bằng metylen clorua (80mL) và rửa bằng nước (20mL) và nước muối (20mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH : CH_2C1_2 3: 97) để tạo ra 3-(4- (benzofuran-5-ylmetoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion(0,5g, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng: nhiệt độ nóng chảy 168-170°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,97-2,00 (m, 1H), 2,42-2,59 (m, 2H), 2,90-2,91 (m, lH), 4,28 (d, J = 17,4 Hz, lH), 4,39 (d, J = 17,4 Hz, lH), 5,08-5,14 (dd, J = 5,4 và 13,5 Hz, lH), 5,33 (s, 2H), 6,97-6,98 (dd, J = 0,9 và 2,1 Hz, lH), 7,31-7,51 (m, 4H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, lH), 7,79 (d, J = 0,9 Hz, lH), 8,0 (d, J = 2,1 Hz, lH), 10,97 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,32, 31,16, 45,09, 51,56, 69,75, 106,70, 111,23, 115,03, 115,18, 120,79, 124,40, 127,28, 129,78, 129,95, 131,25, 133,28, 146,55, 153,49, 153,99, 168,00, 170,96, 172,81; Tính toán đối với $C_{22}H_{18}N_2O_5$ + 0,2 H_2O: C, 67,07; H, 4,71; N, 7,1 1. Phân tích được: C, 67,05; H, 4,57; N, 6,97.

5.143 3-(1-OXO-4-(QUINOLIN-2-YLMETOXY)ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



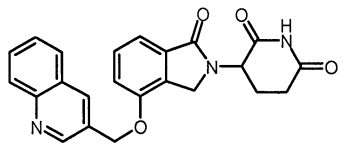
Bước 1: Làm lạnh dung dịch chứa 2-quinolin carboxaldehyt (1,0g, 6,4mmol) trong rượu phản ứng (40mL) trong khay nước đá/axeton khô đến -60°C. được Bổ sung nhỏ giọt $LiBH_4$/THF (2M, 3,8mL, 7,6mmol) ở nhiệt độ -60°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ -60°C trong l giờ sau đó dừng bằng nước (10mL). Cô hỗn hợp này và phần cặn còn lại được hòa tan trong EtOAc (60mL). Rửa dung dịch EtOAc bằng nước muối (35mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng để tạo ra quinolin-2-ylmetanol (0,9g, 89%).

Bước 2: Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (1,4g, 6,8mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,0g, 3,4mmol), quinolin-2-ylmetanol(0,9g, 5,7mmol) và triphenylphosphin liên kết polyme (2,3g, 6,8mmol) trong THF (80mL) ở nhiệt độ 5-8°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng metylen clorua (25mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH : CH_2C1_2 3: 97) để tạo ra metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4(quinolin-2-

ylmetoxy)isoindolin-2-yl)pentanoat (0,7g, hiệu suất 47%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,08-2,31 (m, 4H), 3,51 (s, 3H), 4,54 (d, J = 17,4 Hz, lH), 4,61 (d, J = 17,6 Hz, lH), 4,73-4,78 (dd, J = 5,0 và 10,4 Hz, lH), 5,52 (s, 2H), 7,21 (s, lH), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, lH), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,73-7,82 (m, 2H), 7,99-8,05 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 8,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 24,83, 30,34, 44,82, 51,25, 53,42, 71,05, 114,79, 115,44, 119,44, 126,63, 127,21, 127,94, 128,51, 129,63, 129,90, 130,29, 133,54, 137,16, 146,90, 153,23, 157,13, 167,81, 171,74, 172,48.

Bước 3: Kali t-butoxit (0,2g, 1,6mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(quinolin-2-ylmetoxy)isoindolin-2-yl)pentanoat (0,7g, 1,6mmol) trong THF (50mL) ở nhiệt độ 5°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 5°C trong 10 phút sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá và dừng bằng HCl 4N (3mL). Pha loãng hỗn hợp này bằng metylen clorua (80mL) và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (25mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (40mL) và nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và solid residue được huyền phù đặc with CH_2Cl_2 (20mL) để tạo ra 3-(1-oxo-4-(quinolin-2-ylmetoxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,2g, 26%) dưới dạng chất rắn màu trắng: mp269-271°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,99-2,04 (m, lH), 2,44-2,63 (m, 2H), 2,88-2,93 (m, lH), 4,39 (d, J = 17,5 Hz, lH), 4,50 (d, J = 17,5 Hz, lH), 5,11-5,17 (dd, J = 5,1 và 13,3 Hz, lH), 5,25 (s, 2H), 7,32-7,36 (dd, J = 2,6 và 6,9 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, lH), 7,60-7,65 (dt, J = 1,2 và 6,9 Hz, lH), 7,72-7,82 (m, 2H), 7,99-8,04 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 8,41 - 8,44 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 10,99 (s,1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,37, 31,17, 45,12, 51,60, 71,05, 115,05, 115,52, 119,44, 126,64, 127,20, 127,93, 128,51, 129,87, 129,91, 130,03, 133,40, 137,11, 146,89, 153,29, 157,09, 167,94, 170,97, 172,83; Tính toán đối với $C_{23}H_{19}N_3O_4$: C, 68,82; H, 4,77; N, 10,47. Phân tích được: C, 68,66; H, 4,49; N, 10,24.

5.144 3-(1-OXO-4-(QUINOLIN-3-YLMETOXY)ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



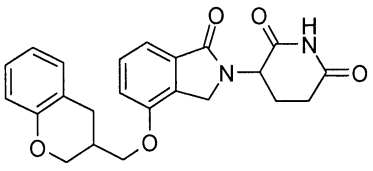
Bước 1: Dung dịch chứa 3-quinolincarboxaldehyt (1,2g, 7,6mmol) trong rượu phản ứng (60mL) được làm lạnh trong khay nước đá/axeton khô to -40°C. $LiBH_4$/THF (2 M, 4,6mL, 9,2mmol) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ -40 to -60°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ -60°C trong 1 giờ sau đó dừng bằng nước (10mL). Cô hỗn hợp này và phần cặn còn lại được hòa tan trong EtOAc (90mL). Rửa dung dịch EtOAc bằng $NaHCO_3$ bão hòa (30mL) và nước muối (30mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng để tạo ra quinolin-3-ylmetanol (1,2g, 100%).

Bước 2: Diisopropyl azodicarboxylat (1,6g, 7,7mmol) được bổ sung vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopenatnoate (1,1g, 3,8mmol), quinolin-3-ylmetanol(1,2g, 7,9mmol) và triphenylphosphin liên kết polyme (2,6g, 7,7mmol) trong THF (80mL) ở nhiệt độ 5-8°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng metylen clorua (25mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(quinolin-3-ylmetoxy)isoindolin-2-yl)pentanoat (l,0g, 24%).

Bước 3: Kali t-butoxit (0,3g, 2,4mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(quinolin-3-ylmetoxy)isoindolin-2-yl)pentanoat (1,0g, 2,4mmol) trong THF (50mL) ở nhiệt độ 5°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 5°C trong 10 phút sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá và dừng bằng HCl 4N (4mL). Pha loãng hỗn hợp này bằng metylen clorua (80mL) và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (30mL) và nước (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và solid được huyền phù đặc with hot metanol (10mL) để tạo ra 3-(1 -oxo-4-(quinolin-3-ylmetoxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,1g, 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng: nhiệt độ nóng chảy 270- 273°C; ^{1}H NMIR (DMSO-d6) δ 1,99-2,01 (m, lH), 2,43-2,60 (m, 2H), 2,91(m, lH), 4,33 (d, J = 17,4 Hz, lH), 4,40 (d, J = 17,7 Hz, lH), 5,09-5,15 (dd, J = 5,1 và 13,2 Hz, lH), 5,49 (s, 2H), 7,37 (d, J = 7,2 Hz, lH), 7,44 (d, J = 7,7 Hz, lH), 7,52 (t, J = 7,8 Hz, lH), 7,64 (dt, J = 1,0 và 8,0 Hz, lH), 7,79 (dt, J = 1,5 và 6,9 Hz, lH), 8,03 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 8,48 (d, J = 1,3 Hz, lH), 9,04 (d, J = 2,1 Hz, lH), 10,98 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,16, 45,08, 51,57, 67,52, 115,07, 115,51, 126,94, 127,24, 128,09, 128,72, 129,68, 129,72, 129,87, 130,06, 133,38, 134,68, 147,22, 150,52, 153,28, 167,95, 170,94, 172,81; Tính toán đối

với $C_{23}H_{19}N_3O_4$ + 0,2 H_2O: C, 68,21; H, 4,83; N, 10,37. Phân tích được: C, 68,29; H, 4,87; N, 10,15.

5.145 3-[4-(CHROMAN-3-YLMETOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION

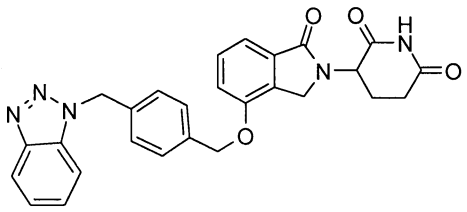


Bước 1: Bổ sung Triphenylphosphin liên kết polyme (1,6g, 2,04mmol, 1,25mmol/g) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (300mg, 1,02mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong 10phút, sau đó bổ sung DIAD (412mg, 2,04mmol). Mười phút sau, bổ sung chroman-3-yl-metanol (336mg, 2,04mmol) vào hỗn hợp này. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và phản ứng này được hoàn thành. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn này bằng diclometan (5 x 20mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký ISCO để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl -4-[4-(chroman-3-ylmetoxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric chất rắn màu vàng trong như thủy tinh (400mg, hiệu suất 90%): LCMS MH = 439.

Bước 2: Bổ sung KOtBu (102,4mg, 0,91mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(chroman-3-ylmetoxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (400mg, 0,91mmol) trong tetrahydrofuran (20mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, sau đó bổ sung HCl (dung dịch nước 1N, 1,3mL) và sau đó bổ sung nước (10mL). Chiết hỗn hợp này bằng diclometan (2 x 25mL). Làm khô các lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký ISCO và HPLC điều chế để tạo ra 3-[4-(Chroman-3-ylmetoxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (30mg, hiệu suất 79%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 40/60 (axetonitril/H_3PO_4 0,1%): t_R = 7,07(100%); nhiệt độ nóng chảy: 258-260°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,92 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,45 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,65 (m, 2H, CH_2), 2,66 - 2,81 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,02 (m, 2H, CH_2), 3,97 - 4,48 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 5,04 - 5,19 (m, 1H, CHN), 6,70 - 6,89 (m, 2H, Ar), 7,01 - 7,15 (m, 2H, Ar),

7,29 (dd, J = 7,7, 18,1 Hz, 2H, Ar), 7,42 - 7,52 (m, 1H, Ar), 10,99 (s, 1H, NH). *one proton is bị chồng lấp với DMSO, which was proved by HMQC; ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,37, 26,66, 31,15, 31,72, 31,75, 44,89, 51,52, 66,88, 68,18, 114,48, 115,18, 116,14, 120,26, 121,02, 127,07, 129,86, 129,99, 133,20, 153,52, 154,11, 167,99, 170,97, 172,83; LCMS MH = 407.

5.146 3-[4-(4-BENZOTRIAZOL-1-YLMETYL-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION

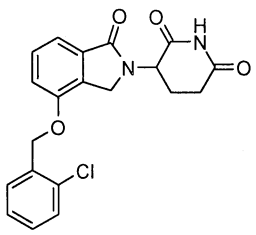


Bước 1: Bổ sung 1H-benzo[d][1,2,3]triazol (0,205g, 1,72mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,285mL, 1,724mmol) vào dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,683g, 1,43mmol) trong axetonitril (10mL). Khuấy hỗn hợp này qua đêm và sau đó cô để tạo ra sản phẩm thô metyl 4-(4-(4-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-amino-5-oxopentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng có bọt (1,30g). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,46g, 4,11mmol) vào huyền phù màu trắng được khuấy chứa metyl 4-(4-(4-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-amino-5-oxopentanoat (0,73g, 1,43mmol) trong THF (12mL) trong bình nước đá. Khuấy hỗn hợp này trong 15 phút và dừng phản ứng bằng HCl 1N (~3mL) và sau đó trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa (6mL đến pH = 7). Khuấy hỗn hợp này với etyl axetat (20mL) và sau đó lọc để tạo ra chất rắn màu trắng. Hợp chất này được tinh chế trên cột silicagel (MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 1% đến 5% trong 30 phút) để tạo ra 3-[4-(4-benzotriazol-1-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng bột màu trắng (340mg, hiệu suất 49%); nhiệt độ nóng chảy: 228-230°C; HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 6,44 phút (98,2%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,89 - 2,03 (m, 1H, CH), 2,33 - 2,47 (m, 1H, CH), 2,52 - 2,62 (m, 1H, CH), 2,81 - 2,98 (m, 1H, CH), 4,14 - 4,45 (m, 2H, CH_2), 5,09 (dd, J =

5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,20 (s, 2H, CH_2), 6,00 (s, 2H, CH_2), 7,26 - 7,58 (m, 11H, ArH), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H, ArH), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H, ArH), 10,95 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,20, 45,06, 50,64, 51,55, 69,12, 110,65, 114,89, 115,27, 119,22, 124,04, 127,45, 127,88, 128,15, 129,79, 129,94, 132,64, 133,31, 135,65, 136,53, 145,31, 153,37, 167,98, 170,94, 172,82. LC/MS MH = 482; Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{23}N_5O_4$ +0,7 H_2O: C, 65,63; H, 4,98; N, 14,17. Phân tích được: C, 65,39; H, 4,79; N, 13,96.

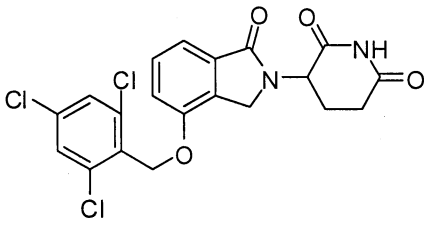
5.147 3-(4-(2-CLOBENZYLOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 1-clo-2-clometyl-benzen (820µL, dung dịch 10% trong DMF, 0,650mmol) vào huyền phù đặc chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (200mg, 0,684mmol,) và Cs_2CO_3 (233mg, 0,677mmol) trong DMF khô (5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng và tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng LCMS. Sau 2 giờ, bổ sung N,N-diisopropyletylamin (120µL, 0,684mmol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau 14 giờ, hỗn hợp này được làm ấm lên trong khay dầu đến nhiệt độ 80°C và khuấy trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được làm lạnh trên khay nước đá và sau đó chuyển từng phần nhỏ vào dùng dịch nước HCL 0,5N lạnh (40mL). Chất rắn màu trắng tạo thành được thu bằng cách lọc, rửa bằng nước bổ sung trên phễu lọc và làm khô trong lò sấy chân không để tạo ra 220mg sản phẩm thô. Chất rắn này được hòa tan trong lượng tối thiểu DMF và được tinh chế bằng cách bơm lên cột HPLC điều chế C-18. Sản phẩm này được rửa giải bằng gradient axetonitril/nước (axit formic 0,1% trong cả hai pha di động, 30% đến 75% axetonitril trong thời gian 20 phút) và thu các phân đoạn bằng bộ khởi động khối. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô trong chân không để tạo ra 3-(4-(2-clobenzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (175mg, hiệu suất 70%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 50/50 axetonitril/H_3PO_4 0,1%, 4,08 phút (98,7%); nhiệt độ nóng chảy: 213-215°C; 1H NMR

(DMSO-d6) δ 1,87 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,32 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,26 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,46 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,31 (s, 2H, CH2), 7,27 - 7,46 (m, 4H, Ar), 7,48 - 7,59 (m, 2H, Ar), 7,62 - 7,72 (m, 1H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) δ 22,30, 31,16, 45,03, 51,55, 67,25, 114,93, 115,51, 127,38, 129,42, 129,90, 129,95, 130,03, 130,22, 132,72, 133,37, 133,85, 153,26, 167,91, 170,96, 172,80; LCMS MH = 385, 387; Phân tích Tính toán đối với $C_{20}H_{17}ClN_2O_4$ + 0,35 H_2O: C, 61,42; H, 4,56; N, 7,16; Cl, 9,06. Phân tích được: C, 61,26; H, 4,32; N, 7,19; Cl, 9,18.

5.148 3-(1-OXO-4-(2,4,6-TRICLOBENZYLOXY)ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION

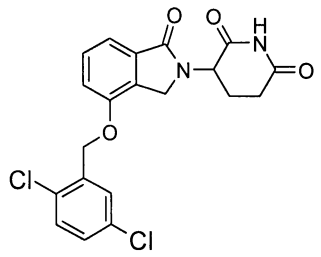


Bước 1: Dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,50g, 1,7mmol) và 2,4,6-triclobenzyl alcohol (0,72g, 3,4mmol) trong THF (30mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Bổ sung triphenyl phosphin liên kết polyme (lượng tải 3mmol/g, 1,2g, 3,7mmol), sau đó bổ sung DIAD (0,76 gm 3,7mmol). Sau một giờ, bỏ khay làm lạnh ra và khuấy hỗn hợp này trong môi trường khí nitơ trong 20 giờ. Lọc hỗn hợp này và rửa dịch lọc bằng etyl axetat (50mL). Dịch lọc được pha loãng bằng etyl axetat bổ sung (50mL) và rửa bằng nước muối (3 x 100mL) và làm bay hơi. Phần cặn còn lại được chạy sắc ký trong gradient metylen clorua-metanol, rửa giải sản phẩm ở metanol 5%. Thu được sản phẩm thô metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(2,4,6-triclobenzyloxy)isoindolin-2-yl)pentanoat (1,15g (>100%)) dưới dạng keo hổ.

Bước 2: Sản phẩm thô thu được trong Bước 1 được hòa tan trong THF (25mL) và làm lạnh xuống 0°C. Sau đó, bổ sung kali tert-butoxit (0,19g, 1,7mmol) và khuấy hỗn hợp này trong môi trường khí nitơ trong 3 giờ. Hỗn hợp này được dừng bằng cách bổ sung 5 giọt axit axetic. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (75mL) và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (75mL) và làm bay hơi trong chân không. Phần cặn còn lại được chạy sắc ký trong gradient metylen clorua-metanol, rửa giải sản phẩm ở metanol 5%. Sau khi làm bay hơi các phân đoạn thích hợp, phần cặn còn lại được huyền

phù đặc trong ete (15mL) trong 1 giờ, lọc và làm khô trong chân không, tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, 0,53g, với hiệu suất 68% qua hai bước; HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 50/50 (axetonitril/H_3PO_4 0,1%): t_R = 6,94 (97,86%); nhiệt độ nóng chảy 138-140°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,88 - 2,02 (m, 1H, CHH), 2,33 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,62 (m, 1H, CHH), 2,79 - 2,98 (m, 1H, CHH), 4,16 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,32 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,09 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,33 (d, J = 10,6 Hz, 1H, CHH), 5,39 (d, J = 10,8 Hz, 1H, CHH), 7,39 (d, J = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,45 - 7,61 (m, 2H, Ar), 7,81 (s, 2H, Ar), 10,94 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,26, 31,18, 44,99, 51,58, 65,00, 115,07, 115,89, 128,58, 129,90, 130,03, 130,62, 133,44, 135,09, 136,85, 153,40, 167,83, 170,95, 172,79; LCMS MH = 453/455/457; Phân tích Tính toán đối với $C_{20}H_{15}Cl_3N_2O_4$ • 0,4 Et_2O: C, 53,67; H, 3,96; N, 5,80; Phân tích được: C, 53,65; H, 3,89; N, 5,71.

5.149 3-[4-(2,5-DICLO-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION

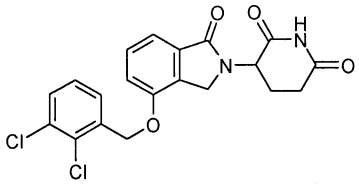


Bước 1: Bổ sung triphenyl phosphin (được liên kết polyme 2,2mmol/g, 1,64g, 3,74mmol) vào dung dịch chứa 3-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion (0,5g, 1,7mmol) trong THF (30mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (0,76mL, 3,74mmol) ở nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Bổ sung 2,5-diclo phenylmetanol (0,45g, 2,57mmol) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và cô dịch lọc. Tinh chế dầu thu được trên cột silicagel, rửa giải bằng metylen clorua và metanol (gradient, sản phẩm ra ở metanol 6%) để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(2,5-diclo-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (0,7g, 92%).

Bước 2: Bổ sung kali tert-butoxit (0,17g, 1,7mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF (30mL) chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(2,5-diclo-benzyloxy)-1-oxo-

1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (0,7g, 1,5mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút và dừng phản ứng bằng HCl 1N (5mL, 5mmol), sau đó bằng $NaHCO_3$ bão hòa (25mL). Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (50mL x 2). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (30mL) và nước muối (30mL), làm khô bằng $MgSO_4$ và cô. Bổ sung EtOAc (10mL) vào chất rắn thu được, sau đó bổ sung hexan (10mL) trong điều kiện khuấy. Lọc huyền phù này để tạo ra 3-[4-(2,5-Diclo-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,26g, 37%). nhiệt độ nóng chảy: 256-258°C; HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, gradient đến 95/5 axetonitril/H_3PO_4 0,1% trong 5 phút,: t_R = 6,87 phút (96,5%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,67 - 2,16 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,46 (m, J = 4,2 Hz, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, J = 19,5 Hz, 1H, CHH), 2,76 - 3,09 (m, 1H, CHH), 4,13 - 4,60 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,29 (s, 2H, CH_2), 7,34 - 7,43 (m, 2H, Ar), 7,46 - 7,63 (m, 3H, Ar), 7,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,27, 31,14, 45,02, 51,56, 66,75, 114,95, 115,68, 129,66, 129,78, 129,88, 129,94, 131,11, 131,37, 131,91, 133,41, 136,01, 153,05, 167,83, 170,91, 172,76; LCMS: 465; Tính toán theo phân tích đối với $C_{26}H_{16}Cl_2N_2O_4$ + 0,2 H_2O: C, 56,81; H, 3,91; N, 6,62; Phân tích được: C, 56,75; H, 4,19; N, 6,70.

5.150 3-[4-(3-METYL-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION

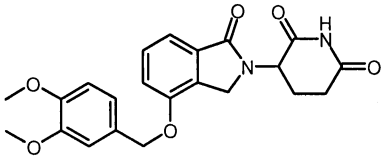


Bước 1: Bổ sung triphenylphosphen liên kết polyme (1,6mmol/g, 2,40g, 3,80mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,50g, 1,71mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung diisopropyl diazen-1,2-dicarboxylat (0,75mL, 3,80mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút, bổ sung (2,3-diclo-phenyl)-metanol (0,45g, 2,60mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ sau đó lọc, rửa bằng metanol (3x10mL), metylen clorua (3x10mL). Dịch lọc sau khi được gom lại được làm bay hơi trong chân không để tạo ra dầu, dầu này được tinh chế trên cột silicagel (EtOAc/Hexan gradient từ 20% đến 100% trong 90 phút)

để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(2,3-diclo-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng (0,35g, hiệu suất 45%).

Bước 2: Bổ sung kali tert-butoxit (0,17g, 1,50mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(2,3-diclo-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (0,34g, 0,75mmol) trong THF (20mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút và dừng bằng HCl 1N (3mL), trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa (4mL đến pH = 7) và chiết nhanh bằng etyl axetat (2 x 30mL). Các pha etyl axetat sau khi được gom lại được làm bay hơi và tinh chế trên cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$, gradient từ 1% đến 9% trong 60 phút) để tạo ra 3-[4-(2,3-diclo-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,03g, hiệu suất 9%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, isocratic ở 50/50 trong 10 phút ($CH_3CN/0,1\%H_3PO_4$), 5,84 phút (96,1%); nhiệt độ nóng chảy: 272-274°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,37 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,01 (m, 1H, CHH), 4,22 - 4,50 (m, 2H, CH_2), 5,12 (dd, J = 5,2, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,35 (s, 2H, CH_2), 7,32 - 7,73 (m, 6H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,35, 31,20, 45,05, 51,59, 67,56, 114,97, 115,68, 128,41, 128,51, 129,95, 130,30, 130,60, 131,98, 133,44, 136,57, 153,09, 167,90, 170,96, 172,83; LCMS MH = 419, 421; Tính toán theo phân tích đối với $C_{20}H_{16}N_2O_4Cl_2$: C, 57,30; H, 3,85; N, 6,68; Cl, 16,91; Phân tích được: C, 57,31; H, 3,86; N, 6,46; Cl, 17,02.

5.151 3-(4-(3,4-DIMETOXYBENZYLOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION

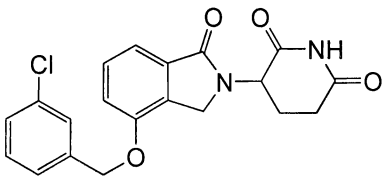


Bước 1 : Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (1,3g, 6,1mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,9g, 3,1mmol), 3,4-dimetoxybenzyl alcohol (0,8g, 4,6mmol) và triphenylphosphin liên kết polyme (2,1g, 6,2mmol) trong THF (80mL) ở nhiệt độ 5-8°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng metylen clorua (30mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc

ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2C1_2 3: 97) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4- (3,4-dimetoxybenzy1oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,5g, 3,8%).

Bước 2: Bổ sung dung dịch chứa kali t-butoxit trong THF (l M, 1,2mL, 1,2mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(3,4-dimetoxybenzyloxy)-1-oxoisoindolin-2- y1)-5-oxopentanoat (0,5g, 1,2mmol) trong THF (30mL) ở nhiệt độ 5°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 5°C trong 10 phút sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá và dừng bằng HCl 4N (4mL). Pha loãng hỗn hợp này bằng metylen clorua (70mL) và nước (20mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH : CH_2C1_2 3: 97) để tạo ra 3-(4-(3,4-dimetoxybenzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-y1)piperidin-2,6-dion (0,2g, 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng: nhiệt độ nóng chảy 205-207°C; ^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ 1,96-2,00 (m, lH), 2,41-2,60 (m, 2H), 2,91 (m, IH), 3,76 (s, 6H), 4,26 (d, J = 17,7 Hz, lH), 4,37 (d, J = 17,4 Hz, lH), 5,07-5,13 (m, 3H), 6,94-7,09 (m, 3H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,48(t, J = 7,8 Hz, IH), 10,96(s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,30, 31,17; 45,11, 51,56, 55,47, 69,67, 111,59, 111,90, 115,07, 115,12, 120,51, 128,80, 129,75, 129,96, 133,24, 148,65, 153,51, 168,00, 170,96, 172,82; Tính toán đối với $C_{22}H_{22}N_2O_6$: C, 64,38; H, 5,40; N, 6,83. Phân tích được: C, 64,36; H, 5,25; N, 6,85.

5.152 3-[4-(3-CLO-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION

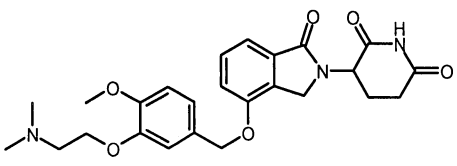


Bước1: Bổ sung nhựa triphenyl phosphin (2,3g, lượng tải 2,2mmol/g, 6,84mmol) và DIAD (1,33mL, 6,84mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (1,0g, 3,42mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút, bổ sung (3-clo-4-ylmetyl-phenyl)-metanol (0,61mL, 5,13mmol) vào hỗn hợp này và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp này, cô dịch lọc và chiết bằng EtOAc (30mL) và Na_2CO_3 (20mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (20mL) và nước muối (20mL) và cô. Tinh chế dầu thu được

trên cột silicagel để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(3-clo-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng dầu (0,24g, 20%).

Bước 2: Bổ sung kali t-butoxit (0,57mLg, 0,57mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF (20mL) chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(3-clo-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (0,24g, 0,57mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C và dừng bằng 5mL dung dịch HCl 1N, sau đó bằng 15mL dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (20mL). Cô lớp hữu cơ này trong chân không. Tinh chế dầu thu được trên cột silicagel, rửa giải bằng CH_2Cl_2 và metanol để tạo ra 3-[4-(4-clo-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (60mg, 27%). nhiệt độ nóng chảy: 224-226°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient axetonitril/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O từ 5/95 đến 100/0 trong 5 phút và lưu ở 100/0 trong 5 phút: t_R = 4,9 phút (97%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,88 - 2,05 (m, J = 1,9 Hz, 1H, CHH), 2,34 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,57 - 2,65 (m, J = 3,6 Hz, 1H, CHH), 2,79 - 3,02 (m, 1H, CHH), 4,16 - 4,61 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,2, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,27 (s, 2H, CH_2), 7,19 - 7,38 (m, 2H, Ar), 7,38 - 7,54 (m, 4H, Ar), 7,56 (s, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,21, 45,09, 51,61, 68,59, 114,95, 115,43, 126,19, 127,33, 127,91, 129,84, 129,98, 130,42, 133,13, 133,39, 139,20, 153,24, 167,95, 170,99, 172,87; LCMS MH = 385. Tính toán theo phân tích đối với $C_{20}H_{17}N_2O_4Cl$: C, 62,42; H, 4,45; N, 7,28; Phân tích được: C, 61,51% H, 4,04; N, 7,12.

5.153 3-(4-(3-(2-(DIMETYLAMINO)ETOXY)-4-METOXYBENZYLOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Khuấy hỗn hợp chứa 3-hydroxy-4-metoxybenzaldehyt (4,2g, 27,3mmol) và Cs_2CO_3 (22,2g, 68,2mmol) trong DMF (80mL) trong 10 phút. Bổ sung dimetylaminoetyl clorua hydroclorua (4,7g, 32,7mmol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 50°C trong khay dầu trong 18 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và lọc. Pha loãng dịch lọc với nước (200mL) và chiết bằng EtOAc (4x50mL). Dung dịch EtOAc sau khi được gom lại được rửa bằng nước (3x50mL) và nước muối (50mL)

và làm khô. Loại dung môi phản ứng để tạo ra 3-(2-(dimetylamino)etoxy)-4-metoxybenzaldehyt (3,8g, 62%).

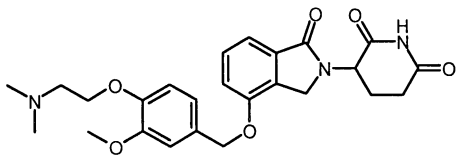
Bước 2: Bổ sung dung dịch chứa 3-(2-(dimetylamino)etoxy)-4-metoxybenzaldehyt (3,8g, 16,8mmol) trong THF (20mL) vào dung dịch được khuấy chứa $LiBH_4$/THF (2,0M, 10,1mL) trong THF (20mL) ở nhiệt độ 6-10°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá và dừng bằng nước (15mL). Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (3x50mL) và dung dịch EtOAc sau khi được gom lại được rửa bằng nước (40mL) và nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, EtOAc: CH_2C1_2 3: 7) để tạo ra 3-(2-(dimetylamino)etoxy-4-metoxyphenyl)metanol (3,6g, hiệu suất 94%): ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2,62 (s, 6H). 3,13 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,31 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,08 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,84-6,97 (m, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 51,74, 55,70, 61,89, 62,63, 64,07, 111,91, 112,38, 119,38, 135,12, 147,15, 147,97.

Bước 3: Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (0,9g, 4,4mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,7g, 2,2mmol), 3-(2-(dimetylamino)etoxy-4-metoxyphenyl)metanol (0,8g, 3,3mmol) và triphenylphosphin liên kết polyme (1,5g, 4,4mmol) trong THF (80mL) ở nhiệt độ 5-8°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng metylen clorua (30mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2C1_2 3: 97) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-(3-(2-(dimetylamino)etoxy)-4-metoxybenzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,6g, 54%).

Bước 4: Bổ sung kali t-butoxit/THF (l M, 1,3mL, 1,3mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(3-(2-(dimetylamino)etoxy)-4-metoxybenzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,6g, 1,3mmol) trong THF (20mL) ở nhiệt độ 5°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 5°C trong 10 phút sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá và dừng bằng NH_4Cl bão hòa (6mL). Pha loãng hỗn hợp này bằng metylen clorua (70mL) và $NaHCO_3$ bão hòa (20mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (40mL) và nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH : CH_2C1_2 3: 97) để

tạo ra 3-(4-(3-(2-(dimetylamino)etoxy)-4-metoxybenzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-y1)piperidin-2,6-dion (0,2g, 39%) dưới dạng chất rắn màu trắng: nhiệt độ nóng chảy 201-203°C; ^{1}H NMR (DMSO- d6) δ 1,95-2,00 (m, lH), 2,40-2,52 (m, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,84-2,95 (m, lH), 3,1 1-3,17 (m, 2H), 3,76 (s. 3H), 4,26 (d, J = 17,7 Hz, lH), 4,34 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,37 (d, J = 17,7 Hz, lH), 5,07-5,13 (dd, J = 5,1 và 13,2 Hz, lH), 5,15 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, lH), 7,05- 7,08 (dd, J = 1,8 và 8,1 Hz, lH), 7,16 (d, J = 1,8 Hz, lH), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, lH), 10,96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,16, 45,09, 51,54, 51,73, 55,67, 61,76, 64,10, 69,55, 112,01, 113,75, 115,09, 115,16, 121,31, 128,89, 129,77, 129,96, 133,25, 147,25, 149,00, 153,50, 168,00, 170,95, 172,80; Tính toán đối với $C_{25}H_{29}N_3O_6$ + 0,1 H_2O: C, 61,84; H, 6,44; N, 8,65; Phân tích được: C, 62,02; H, 6,67; N, 8,58.

5.154 3-(4-(4-(2-(DIMETYLAMINO)ETOXY)-3-METOXY BENZYLOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Hỗn hợp chứa vanillin (2g, 27,3mmol) và Cs_2CO_3 (22,2g, 68,2mmol) trong DMF (80mL) được khuấy trong 10 phút. Bổ sung diemthylaminoetyl clorua (4,7g, 32,7mmol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 50°C trong khay dầu trong 18 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng này. Pha loãng dịch lọc với nước (100mL) và chiết bằng EtOAc (4x50mL). Rửa dung dịch EtOAc bằng nước (3x50mL) và nước muối (50mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng để tạo ra 4-(2-(dimetylamino)etoxy)-3-metoxybenzaldehyt (2,1g, 34%).

Bước 2: Bổ sung dung dịch chứa 4-(2-(dimetylamino)etoxy)-3-metoxybenzaldehyt (1,8g, 8,1mmol) trong THF (15mL) vào dung dịch được khuấy chứa $LiBH_4$/THF (2M, 4,8mL, 9,7mmol) trong THF (15mL) ở nhiệt độ 8 to 10°C. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá và dừng bằng nước (10mL). Khuấy hỗn hợp này với $NaHCO_3$ bão hòa (25mL) và EtOAc (50mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (2x30mL). Dung dịch EtOAc sau khi được gom lại được rửa bằng nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, EtOAc: CH_2C1_2

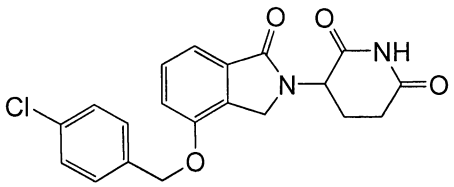
3: 7) để tạo ra (4-(2-(dimethy1amino)etoxy)-3-metoxyphenyl)metanol (2,6g, hiệu suất 93%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,61 (s, 6H), 3,11 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,30 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,41 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,09 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,81-6,96 (m, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 51,69, 55,48, 61,85, 62,69, 64,29, 110,81, 113,61, 118,51, 136,02, 146,11, 149,01.

Bước 3: Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (1,4g, 6,8mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy- 1-oxoisoindolin-2-y1)-5-oxopenatnoate(1,0g, 3,4mmol), (4-(2-(dimetylamino)etoxy)-3-metoxyphenyl)metanol (1,2g, 5,1mmol) và triphenphosphin liên kết polyme (2,3g, 6,8mmol) trong THF (80mL) ở nhiệt độ 5-8°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng metylen clorua (30mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2C1_2 3: 97) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-(4-(2-dimetylamino)etoxy)-3-metoxybenzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,4g, 8 1%).

Bước 4: Bổ sung dung dịch chứa kali t-butoxit/THF (1M, 3,0mL, 3,0mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(2-(dimethy1amino)etoxy)-3-metoxybenzy1oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,5g, 3,0mmol) trong THF (30mL) ở nhiệt độ 5°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 5°C trong 10 phút sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá và dừng bằng NH_4Cl bão hòa (10mL). Pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2C1_2 (50mL) và $NaHCO_3$ bão hòa (25mL). Chiết lớp nước bằng CH_2C1_2 (2x30mL) và dung dịch CH_2C1_2 sau khi được kết hợp lại được rửa bằng nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2C1_2 3: 97) để tạo ra 3-(4-(4-(2-(dimetylamino)etoxy)-3-metoxybenzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,6g, 39%) dưới dạng chất rắn màu trắng: nhiệt độ nóng chảy 190-192°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,95-2,00 (m, 1H), 2,41-2,55 (m, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,84-2,91 (m, 1H), 3,13 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,77(s, 3H), 4,27 (d, J = 17,5 Hz, lH), 4,33 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,37 (d, J = 17,5 Hz, lH), 5,07-5,13 (dd, J = 5,1 và 13,2 Hz, lH), 5,16 (s, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,12 (b, 1H),7,31-7,35 (m, 2H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, lH), 10,96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,31, 31,17, 45,11, 51,56, 51,72, 55,67, 61,77, 64,14, 69,59, 112,24, 113,42, 115,05, 115,16, 120,50, 129,77, 129,95, 133,25, 147,22, 149,06, 153,50, 168,00,

170,96, 172,82; Tính toán đối với $C_{25}H_{29}N_3O_6$ + 1,0 H_2O: C, 61 34; H, 6,44; N, 8,65. Phân tích được: C, 61,98; H, 6,84; N, 8,67.

5.155 3-[4-(4-CLO-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION

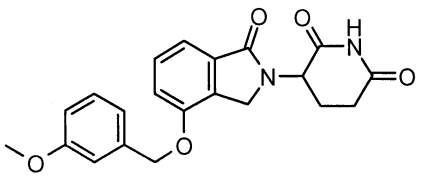


Bước1: Bổ sung nhựa triphenyl phosphin (2,3g, lượng tải 2,2mmol/g, 6,84mmol) và DIAD (1,33mL, 6,84mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (1,0g, 3,42mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút, bổ sung (4-clo-4-ylmetyl-phenyl)-metanol (0,73g, 5,13mmol) vào hỗn hợp này và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp này, cô dịch lọc và chiết bằng EtOAc (30mL) và Na_2CO_3 (20mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (20mL) và nước muối (20mL) và cô. Tinh chế dầu thu được trên cột silicagel để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(4-clo-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl]-butyric (0,13g, 13%).

Bước 2: Bổ sung kali t-butoxit (0,6mLg, 0,6mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF (20mL) chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(3-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (0,18g, 0,43mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C và dừng bằng 5mL dung dịch HCl 1N, sau đó bằng 15mL dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (20mL). Cô lớp hữu cơ này trong chân không. Tinh chế dầu thu được trên cột silicagel, rửa giải bằng CH_2Cl_2 và metanol để tạo ra 3-[4-(4-clo-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (70mg, 42%). Nhiệt độ nóng chảy: 238-240°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient axetonitril/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O từ 5/95 đến 100/0 trong 5 phút và lưu ở 100/0 trong 5 phút: t_R = 3,9 phút (97%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,81 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,01 (m, 1H, CHH), 4,15 - 4,51 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,26 (s, 2H, CH_2), 7,13 - 7,39 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,58 (m, 5H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,38, 31,20, 45,06,

51,58, 68,65, 115,00, 115,38, 128,47, 129,47, 129,82, 129,97, 132,55, 133,35, 135,70, 153,27, 167,96, 170,98, 172,83; LCMS MH = 385. Tính toán theo phân tích đối với $C_{20}H_{17}ClN_2O_4$ + 0,1 H_2O: C, 62,13; H, 4,48; N, 7,25; Phân tích được: C, 61,76% H, 4,45; N, 7,28.

5.156 3-[4-(3-METOXY-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION

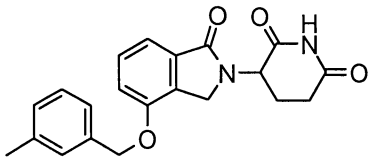


Bước 1: Bổ sung triphenylphosphen liên kết polyme (1,6mmol/g, 3,84g, 4,78mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (0,78g, 2,66mmol) trong THF (15mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung diisopropyl diazen-1,2-dicarboxylat (0,95mL, 4,78mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút, bổ sung (3-metoxy-phenyl)-metanol (0,56mL, 4,52mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ sau đó lọc, rửa bằng metanol (3x10mL), sau đó bằng metylen clorua (3x10mL). Dịch lọc sau khi được gom lại được làm bay hơi trong chân không để tạo ra dầu, dầu này được tinh chế trên cột silicagel (MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 0% đến 5% trong 60 phút) để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(3-metoxy-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng dầu (0,32g, hiệu suất 36%).

Bước 2: Bổ sung kali tert-butoxit (0,10g, 0,92mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(3-metoxy-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (1,13g, 2,60mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Dừng phản ứng của hỗn hợp này bằng HCl 1N (2mL) và trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa (4mL đến pH = 8). Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3x20mL). Các pha etyl axetat sau khi được gom lại được làm bay hơi và sau đó tinh chế trên cột silicagel (MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 0% đến 5% trong 40 phút) để tạo ra 3-[4-(3-metoxy-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,23g, hiệu suất 65%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, isocratic ở 40/60 trong 10 phút (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 5,32 phút (98,9%); nhiệt độ nóng chảy: 225-227°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,88 - 2,09 (m, 1H,

CHH), 2,37 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,76 (s, 3H, CH_3), 4,20 - 4,52 (m, 2H, $ArCH_2N$), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, $ArCH_2O$), 6,91 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H, Ar), 7,00 - 7,12 (m, 2H, Ar), 7,23 - 7,38 (m, 3H, Ar), 7,43 - 7,55 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,35, 31,21, 45,12, 51,61, 55,05, 69,38, 113,26, 115,00, 115,26, 119,68, 129,59, 129,79, 129,97, 133,32, 138,19, 153,41, 159,35, 167,99, 170,98, 172,83 (bỏ lỡ một cacbon thơm do sự chồng chéo, được xác nhận bằng HMQC); LCMS MH = 381; Phân tích Tính toán đối với $C_{21}H_{20}N_2O_5$ + 0,1 H_2O: C, 65,99; H, 5,33; N, 7,33. Phân tích được: C, 65,71; H, 5,36; N, 7,25.

5.157 3-[4-(3-METYL-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION

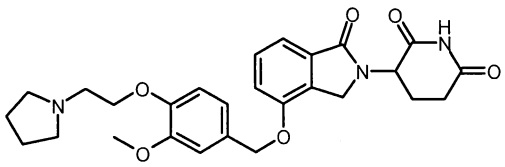


Bước 1: Bổ sung triphenylphosphen liên kết polyme (1,6mmol/g, 3,76g, 4,68mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (0,75g, 2,60mmol) trong THF (15mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung diisopropyl diazen-1,2-dicarboxylat (0,93mL, 4,68mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút, bổ sung m-tolyl-metanol (0,53mL, 4,40mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ sau đó lọc, rửa bằng metanol (3x10mL), sau đó bằng metylen clorua (3x10mL). Dịch lọc sau khi được gom lại được làm bay hơi trong chân không để tạo ra dầu, dầu này được tinh chế trên cột silicagel (MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 0% đến 5% trong 60 phút) để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(3-metyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng dầu (1,13g, 137% hiệu suất thô).

Bước 2: Bổ sung kali tert-butoxit (0,30g, 2,60mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(3-metyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (1,13g, 2,60mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Dừng phản ứng của hỗn hợp này bằng HCl 1N (2mL) và trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa (4mL đến pH = 8). Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3x20mL). Các pha etyl axetat sau khi được gom lại được làm bay hơi và tinh chế trên cột silicagel (MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 0% đến 5% trong 40 phút) để tạo ra 3-[4-(3-metyl-

benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,21g, 2hiệu suất 9% qua hai bước); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, isocratic ở 40/60 trong 10 phút (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 7,89 phút (99,4%); nhiệt độ nóng chảy: 244-246°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,32 (s, 3H, CH_3), 2,36 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,19 - 4,49 (m, 2H, $ArCH_2N$), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,21 (s, 2H, ArC H_2O), 7,11 - 7,20 (m, 1H, Ar), 7,23 - 7,37 (m, 5H, Ar), 7,43 - 7,55 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 20,99, 22,36, 31,21, 45,12, 51,59, 69,61, 114,98, 115,23, 124,78, 128,25, 128,38, 128,61, 129,81, 129,94, 133,32, 136,53, 137,64, 153,50, 168,01, 170,98, 172,83; LCMS MH = 365; Phân tích Tính toán đối với $C_{21}H_{20}N_2O_4$ + 0,2 H_2O: C, 68,54; H, 5,59; N, 7,61. Phân tích được: C, 68,18; H, 5,49; N, 7,52.

5.158 3-(4-(3-METOXY-4-(2-PYROLIDIN-1-YL)ETOXY)-BENZYLOXY)-1-OXO-ISOINDOLIN-2-YL)-PIPERIDIN-2,6- DION



Bước 1: Hỗn hợp chứa Vanillin (4,2g, 27,3mmol) và Cs_2CO_3 (22,2g, 68,3mmol) trong DMF (80mL) được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung 1-(2-cloetyl)pyrolidin hydroclorua (5,6g, 32,7mmol) vào hỗn hợp này. Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và lọc và rửa chất rắn bằng EtOAc (100mL). Pha loãng dịch lọc với nước (200mL) và chiết lớp nước bằng EtOAc (3X50mL). Dung dịch EtOAc sau khi được gom lại được rửa bằng nước (2X50mL) và nước muối (50mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng để tạo ra 3-metoxy-4-(2-pyrolidin-1-yl-etoxy)benzaldehyt (6,2g, hiệu suất 91%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,65-1,71 (m, 4H), 2,50-2,55 (m, 4H), 2,81 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,17 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,52-7,55 (dd, J = 1,8 và 8,1 Hz, 1H), 9,84 (s, 1H).

Bước 2: Dung dịch chứa $LiBH_4$/THF (2,0M, 14,7mL, 29,4mmol) trong THF (20mL) được làm lạnh trong bình nước đá đến 5°C. Bổ sung từ từ dung dịch chứa 3-metoxy-4-(2-pyrolidin-1-yl-etoxy)benzaldehyt (6,1g, 24,5mmol) trong THF (20mL) ở

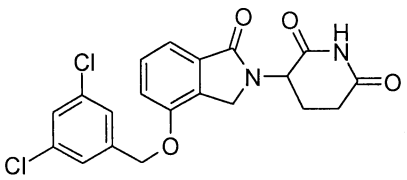
nhiệt độ 5-8°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá và dừng bằng nước (15mL). Khuấy hỗn hợp này với EtOAc (50mL) và $NaHCO_3$ bão hòa (25mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (2X40mL) và dung dịch EtOAc sau khi được gom lại được rửa bằng nước (40mL) và nước muối (40mL) và làm khô ($MgSO_4$). Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, EtOAc: CH_2Cl_2 2: 8) để tạo ra [3-metoxy-4-(2-pyrolidin-1-yl-etoxy)-phenyl]-metanol (4,8g, hiệu suất 77%): ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,85-2,01 (m, 4H), 2,96-3,08 (m, 4H), 3,12 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,34 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,41 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,07 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,80-6,84 (dd, J = 1,8 và 8,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,28, 55,48, 61,34, 62,58, 62,70, 64,65, 110,78, 113,26, 118,52, 135,84, 146,23, 148,91.

Bước 3: Bổ sung từ từ diisopropyl azodicarboxylat (1,1g, 5,5mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,8g, 2,7mmol), [3-metoxy-4-(2-pyrolidin-1-yl-etoxy)-phenyl]-metanol (1,0g, 4,1mmol) và triphenylphosphin liên kết polyme (1,8g, 5,5mmol) trong THF (60mL) ở nhiệt độ 5-7°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng CH_2Cl_2 (30mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-(3-metoxy-4-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,9g, 59%).

Bước 4: Bổ sung từ từ dung dịch chứa kali t-butoxit/THF (1M, 1,6mL, 1,6mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(3-metoxy-4-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)benzoyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,8g, 1,6mmol) trong THF (30mL) ở nhiệt độ 5°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 5°C trong 10 phút sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá và dừng bằng HCl 4N (3mL). Khuấy hỗn hợp này với CH_2Cl_2 (40mL) và $NaHCO_3$ bão hòa (25mL). Chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (40mL) và dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng nước (2X25mL) và nước muối (25mL) và làm khô ($MgSO_4$). Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra 3-(4-(3-metoxy-4-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-piperidin-2,6-dion (0,4g, hiệu suất 49%): nhiệt độ nóng chảy 160-162°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,96-2,01 (m, 5H), 2,42-2,59 (m, 2H), 2,95-3,16 (m, 7H), 3,76 (s, 3H), 4,27

(d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,35-4,42 (m, 3H), 5,07-5,13 (dd, J = 5,4 và 13,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 6,98-7,02 (m, 2H), 7,11 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,27, 31,17, 45,12, 51,56, 55,57, 55,67, 60,48, 61,38, 64,55, 69,62, 112,24, 113,14, 115,05, 115,15, 120,54, 129,53, 129,77, 129,95, 133,25, 147,34, 149,00, 153,52, 168,00, 170,96, 172,81; Tính toán đối với $C_{27}H_{31}N_3O_6$ + BH_3: C, 63,91; H, 6,75; N, 8,28. Phân tích được: C, 63,90; H, 6,76; N, 8,17.

5.159 3-[4-(3,5-DICLO-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION

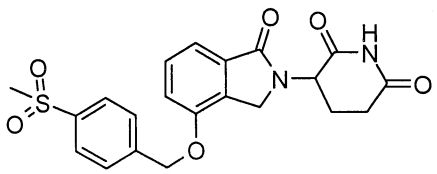


Bước 1: Bổ sung triphenylphosphin liên kết polyme (1,6g, 1,92mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1, 3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (300mg, 1,03mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong 10phút, sau đó bổ sung DIAD (412mg, 2,06mmol). Mười phút sau, bổ sung (3,5-diclo-phenyl)-metanol (364,7mg, 2,06mmol) vào hỗn hợp này. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và phản ứng này được hoàn thành. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn này bằng diclometan (5 x 25mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký ISCO để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(3,5-diclo-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng (410mg, hiệu suất 88%): LCMS MH = 451, 453.

Bước 2: Bổ sung KOtBu (102mg, 0,91mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(3,5-diclo-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (410mg, 0,91mmol) trong THF (20mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong 5phút và phản ứng này được hoàn thành. Bổ sung HCl (dung dịch nước 0,1N, 14mL) vào hỗn hợp phản ứng này và chiết hỗn hợp này bằng diclometan (25mLx2). Làm khô lớp hữu cơ này bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký ISCO để tạo ra chất rắn. Chất rắn này được nghiền với dietyl ete (15mL) để tạo ra 3-[4-(3,5-Diclo-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (230mg, hiệu suất 60%); HPLC: C-

18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 60/40 (axetonitril/0,1%H_3PO_4): t_R = 3,5(98%); nhiệt độ nóng chảy: 271-273°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,92 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,37 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,02 (m, 1H, CHH), 4,22 - 4,56 (m, 2H, CHH, CHH), 5,12 (dd, J = 5,1, 13,0 Hz, 1H, NCH), 5,27 (s, 2H, CH_2), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,46 - 7,54 (m, 1H, Ar), 7,57 (d, 2H, Ar), 7,58 - 7,63 (m, 1H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,18, 45,09, 51,60, 67,92, 114,88, 115,57, 126,15, 127,57, 129,83, 129,99, 133,43, 134,14, 140,97, 153,03, 167,90, 170,95, 172,81; LCMS MH = 419, 421; Phân tích Tính toán đối với $C_{20}H_{16}Cl_2N_2O_4$ + 0,045 CH_2Cl_2 + 0,06 MeOH : C, 56,82; H, 3,87; N, 6,59; Cl, 17,43; Phân tích được: C, 56,58; H,3,86; N, 6,52; Cl, 17,15.

5.160 3-[4-(4-METANSULFONYL-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION

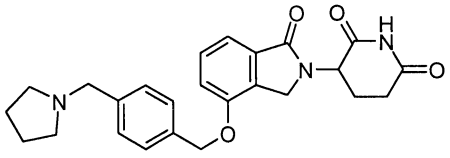


Bước 1: Bổ sung triphenylphosphin liên kết polyme (1,5g, 1,92mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1, 3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (280mg, 0,96mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong 15phút, sau đó bổ sung DIAD (388mg, 1,92mmol). Năm phút sau, bổ sung (4-metansulfonyl-phenyl)-metanol (357mg, 1,92mmol) vào hỗn hợp trên. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và sau đó ở nhiệt độ 0°C qua đêm và phản ứng này được hoàn thành. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn này bằng diclometan (20mLx5). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký ISCO để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(4-metansulfonyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoin dol-2-yl]-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng (310mg, hiệu suất 70%): LCMS MH = 461.

Bước 2: Bổ sung KOtBu (75,2mg, 0,67mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(4-metansulfonyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoin dol-2-yl]-butyric (310mg, 0,67mmol) trong THF (18mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong 1,5 giờ và bổ sung KOtBu (35mg, 0,31mmol) vào hỗn

hợp phản ứng này. Phản ứng này được dừng lai trong 30 phút. Bổ sung HCl (dung dịch nước 1N, 10mL) vào hỗn hợp phản ứng này và chiết hỗn hợp này bằng diclometan (30mLx2). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký ISCO để tạo ra chất rắn. Chất rắn này được nghiền với dietyl ete (30mL) để tạo ra 3-[4-(4-etansulfonyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (195mg, hiệu suất 68%) : HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 30/70 (axetonitril/0,1%H_3PO_4): t_R = 3,98(98%); nhiệt độ nóng chảy: 248-250°C; ^{1}H NMR DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,04 (m, 1H, CHH), 3,22 (s, 3H, CH_3), 4,20 - 4,57 (m, 2H, CHH, CHH), 5,13 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,40 (s, 2H, CH_2), 7,26 - 7,39 (m, 2H, Ar), 7,48 (d, 1H, Ar), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,37, 31,16, 43,45, 45,04, 51,58, 68,52, 114,94, 115,51, 127,16, 128,05, 129,86, 129,97, 133,40, 140,27, 142,62, 153,13, 167,91, 170,95, 172,81; LCMS MH = 429; Phân tích Tính toán đối với $C_{21}H_{20}N_2O_6S$: C, 58,87; H, 4,71; N, 6,54; Phân tích được: C, 58,98; H, 4,97 ; N, 6,21.

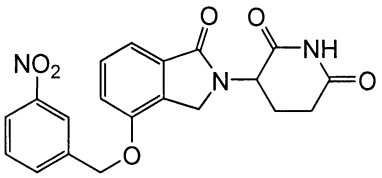
5.161 3-[1-OXO-4-(4-PYROLIDIN-1-YLMETYL-BENZYLOXY)-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Bổ sung triphenylphosphen liên kết polyme (1,6mmol/g, 1,83g, 2,30mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (0,31g, 1,04mmol) trong THF (20mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung diisopropyl diazen-1,2-dicarboxylat (0,46mL, 2,30mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút, bổ sung (4-pyrolidin-1-ylmetyl-phenyl)-metanol (0,40g, 2,09mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ sau đó lọc, rửa bằng metanol (3x10mL), sau đó bằng metylen clorua (3x10mL). Dịch lọc sau khi được gom lại được làm bay hơi trong chân không để tạo ra dầu, chất này được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[1-oxo-4-(4-pyrolidin-1-ylmetyl-benzyloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng dầu trong (0,17g, hiệu suất 35%).

Bước 2: Bổ sung Kali tert-butoxit (0,08g, 0,74mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[1-oxo-4-(4-pyrolidin-1-ylmetyl-benzyloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (0,17g, 0,37mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút và dừng bằng HCl 1N (3mL), trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa (6mL đến pH = 7) và chiết nhanh bằng etyl axetat (2 x 15mL). Các pha etyl axetat sau khi được gom lại được làm bay hơi tạo ra dầu có bọt màu xanh lá cây nhạt, dầu này được khuấy trong nước (15mL) trong 1 giờ, lọc và làm khô để tạo ra 3-[1-oxo-4-(4-pyrolidin-1-ylmetyl-benzyloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,033g, hiệu suất 20%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, isocratic ở 15/85 trong 10 phút (axetonitril/H_3PO_4 0,1%), 5,51 phút (98,2%); nhiệt độ nóng chảy: N/A do giới hạn lượng mẫu có; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,64 - 1,84 (m, 4H, CH_2CH_2), 1,97 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,72 (m, 6H, CHH, CHH, CH_2CH_2), 2,85 - 3,09 (m, 1H, CHH), 3,63 (s, 2H, CH_2), 4,24 - 4,56 (m, 2H, CH_2), 5,17 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,28 (s, 2H, CH_2), 7,30 - 7,62 (m, 7H, Ar), 11,03 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 23,10, 31,21, 45,10, 51,58, 53,47, 59,29, 69,45, 115,00, 115,21, 127,61, 128,51, 129,81, 129,95, 133,31, 135,00, 139,36, 153,51, 168,01, 170,98, 172,83; LCMS MH = 434.

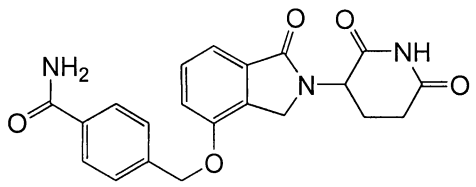
5.162 3-(4-(3-NITROBENZYLOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 1-(bromometyl)-3-nitrobenzen (421mg, 1,95mmol) vào hỗn hợp chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (600mg, 2,05mmol,) và N,N-diisopropyletylamin (358µL, 2,05mmol) trong DMF khan (10mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong 24 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trên khay nước đá và sau đó chuyển vào dung dịch HCl 0,5N lạnh (~120mL). Thu chất rắn tạo thành bằng cách lọc và làm khô trong lò sấy chân không để tạo ra 720mg sản phẩm thô. Một phần sản phẩm thô được tinh chế bằng cách bơm lên cột HPLC điều chế C-18. Sản phẩm này được rửa giải bằng gradient axetonitril/nước (axit formic 0,1% trong cả hai pha di động) và thu các phân đoạn bằng

bộ khởi động khối. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô trong chân không để tạo ra 3-(4-(3-nitrobenzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (60mg, hiệu suất 37% tính trên phần được tinh chế): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 40/60 axetonitril/H_3PO_4 0,1%, 4,20 phút (99,0%); nhiệt độ nóng chảy: 237-240 °C; 1H NMR (DMSO-d6) δ 1,86 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,01 (m, 1H, CHH), 4,30 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,46 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CH), 5,12 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,42 (s, 2H, Ar), 7,23 - 7,45 (m, 2H, Ar), 7,45 - 7,59 (m, 1H, Ar), 7,66 - 7,84 (m, 1H, Ar), 7,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,15 - 8,29 (m, 1H, Ar), 8,29 - 8,43 (m, 1H, Ar), 10,98 (br. s., 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) δ 22,38, 31,20, 45,10, 51,62, 68,33, 115,08, 115,61, 122,18, 122,90, 129,90, 130,00, 130,14, 133,45, 134,14, 139,01, 147,86, 153,15, 167,92, 170,96, 172,83; LCMS MH = 396; Phân tích Tính toán đối với $C_{20}H_{17}N_3O_6$ + 0,9 H_2O: C, 58,36; H, 4,60; N, 10,21. Phân tích được: C, 58,30; H, 4,21; N, 10,05.

5.163 4-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)-1-OXOISOINDOLIN-4-YLOXY)METYL)BENZAMIT



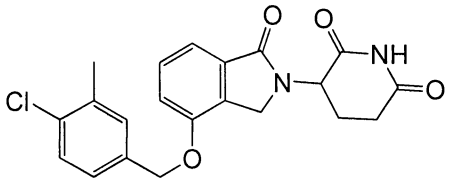
Bước 1: Trong bình RB dung tích 250 mL, □-tert-butyl este L-glutamin (7,83g, 32,8mmol) và N,N-diisopropyletylamin (11,46mL, 65,6mmol) được huyền phù đặc trong axetonitril (100mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy huyền phù này trong khoảng 10 phút và sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa metyl 2-(bromometyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)benzoat (11,4g, 29,8mmol,) trong axetonitril (20mL) trong thời gian 10 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này trong khay dầu đến nhiệt độ hồi lưu chậm (~80°C) trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để mát đến nhiệt độ trong phòng trong khoảng 1 giờ và sau đó bổ sung dung dịch chứa xesi florua (4,53g, 29,8mmol) trong nước (15mL). Khuấy mạnh hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ khi mà LCMS cho thấy phản ứng loại nhóm silyl được hoàn thành. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng axetonitril và lọc để loại chất rắn không tan. Rửa các chất rắn này bằng axetonitril bổ sung. Dịch lọc và nước rửa (tổng thể tích là 200mL) được pha loãng thêm

bằng EtOAc (300mL), chuyển lên phễu phân tách 1-L và rửa bằng dung dịch nước KH_2PO_4 0,5N (100mL, pH ~5). Bổ sung HCl 1N thành từng phần (~20mL, pH thay đổi từ pH 7-8 đến pH ~5 bằng cách sử dụng giấy đo pH) vào lớp nước này. Bổ sung NaCl (~10g) và EtOAc (~200mL) vào lớp nước. Hỗn hợp này được lắc mạch trong phễu phân tách. Các lớp hữu cơ được gom lại, rửa bằng nước muối (50mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô trên máy cô quay để tạo ra 15g chất rắn màu trắng nhạt. Chất rắn này chứa sản phẩm thô được huyền phù đặc trong axetonitril (200mL) và huyền phù này được gia nhiệt trong khay dầu đến nhiệt độ hồi lưu (~85°C) trong khoảng 30 phút bằng cách khuấy. Hỗn hợp này được để mát đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ sau đó được già hóa ở nhiệt độ 4°C thêm 2 giờ nữa. Thu các chất rắn tạo thành bằng cách lọc hút. Chất rắn còn lại trong bình được chuyển lên phễu lọc nhờ sử dụng một chút MTBE. Rửa bã lọc bằng MTBE bổ sung (tổng thể tích dịch lọc là ~300mL), hút khô và sau đó đặt trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 40°C trong vài giờ để tạo ra tert-butyl 5-amino-2-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (7,3g hiệu suất 72%, được điều chỉnh đối với độ tinh khiết của nguyên liệu khởi đầu và sản phẩm): nhiệt độ nóng chảy: 198-200 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,39 (s, 9H, tBu), 1,93 - 2,14 (m, 3H, CH_2, CHH), 2,15 - 2,33 (m, 1H, CHH), 4,35 (s, 2H, CH_2), 4,61 - 4,83 (m, 1H, CH), 6,76 (br. s., 1H, NH), 6,97 - 7,07 (m, 1H, Ar), 7,11 - 7,20 (m, 1H, Ar), 7,26 (br. s., 1H, NH), 7,29 - 7,36 (m, 1H, Ar), 10,10 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 24,81, 27,56, 31,44, 44,71, 54,02, 81,38, 113,72, 117,96, 127,99, 129,36, 133,36, 152,50, 168,36, 169,88, 172,94; LCMS MH = 335; Tính toán theo phân tích đối với $C_{17}H_{22}N_2O_5$ + 0,19 H_2O: C, 60,45; H, 6,68; N, 8,29. Phân tích được: C, 60,44; H, 6,62; N, 8,27.

Bước 2: tert-Butyl 5-amino-2-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (300mg, 0,897mmol), N,N-diisopropyletylamin (157µL, 0,897mmol) và K_2CO_3 (124mg, 0,897mmol) được huyền phù đặc trong DMF (5mL). Sau 10 phút, bổ sung 4-(bromometyl)benzamit (192mg, 0,897mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Loại DMF trong chân không tạo ra cặn, cặn này được phân chia giữa EtOAc và dung dịch nước HCl 0,2N. Lớp nước được bão hòa bằng NaCl và rửa bằng EtOAc thêm nữa. Các lớp hữu cơ được gom lại (tổng thể tích là ~400mL), rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra 400mg tert-butyl 5-amino-2-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat dưới dạng dầu. LCMS MH = 420. Dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Bổ sung TFA (1,5mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 5-amino-2-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (400mg) trong diclometan (5mL) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ (LCMS cho thấy sự khử bảo vệ được hoàn thành). Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không và một lượng rất nhỏ các chất bay hơi được đuổi bằng một phần nhỏ diclometan (2x) và cô một lần nữa để tạo ra 400mg axit 4-carbamoyl-2-[4-(4-carbamoyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng. Chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Aixt 4-carbamoyl-2-[4-(4-carbamoyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (369mg, 0,897mmol, cho rằng với hiệu suất theo lý thuyết từ bước trước) được hòa tan trong DMF (10mL). Bổ sung CDI (167mg, 1,03mmol) vào dung dịch này, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ và sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong 6 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trên khay nước đá và bổ sung từ từ dung dịch HCl 0,1N cho đến khi thu được kết tủa màu trắng. Chất rắn này được lọc và rửa bằng lượng tối thiểu nước, sau đó làm khô trong lò sấy chân không để tạo ra 150mg sản phẩm thô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMF và được tinh chế bằng cách bơm lên cột HPLC điều chế C-18. Sản phẩm này được rửa giải bằng gradient axetonitril/nước (axit formic 0,1% trong cả hai pha di động, 5% đến 60% axetonitril trong thời gian 30 phút) và thu các phân đoạn bằng bộ khởi động khối. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô trong chân không để tạo ra 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)benzamit dưới dạng chất rắn màu trắng (85mg, hiệu suất kết hợp 24% trong bước 2 và bước 3): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 25/75 axetonitril/H_3PO_4 0,1%, 3,41 phút (98,8%); nhiệt độ nóng chảy: 278-280 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,89 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,68 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,01 (m, 1H, CHH), 4,29 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,45 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,12 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,32 (s, 2H, CH_2), 7,19 - 7,41 (m, 3H, Ar, NH), 7,43 - 7,52 (m, 1H, Ar), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,97 (br. s., 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,27, 30,11, 44,00, 50,50, 67,88, 113,91, 114,26, 126,08, 126,53, 128,72, 128,91, 132,26, 132,79, 138,72, 152,21, 166,42, 166,87, 169,88, 171,73; LCMS MH = 394; Phân tích Tính toán đối với $C_{21}H_{19}N_3O_5$ + 0,8 H_2O + 0,28 axetonitril + 1,1 HCOOH: C, 57,57; H, 4,68; N, 9,95. Phân tích được: C, 57,92; H, 5,07; N, 9,78.

5.164 3-(4-(4-CLO-3-METYLBENZYLOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



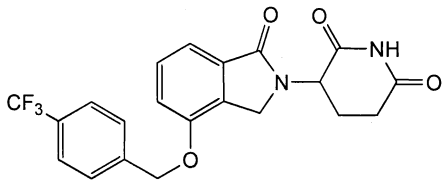
Bước 1: Bổ sung từ từ dung dịch boran trong THF (1M, 8,79mL, 8,79mmol) vào dung dịch chứa axit 4-clo-3-metylbenzoic (1g, 5,86mmol) trong THF (10mL), khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dừng phản ứng này bằng cách bổ sung nhỏ giọt nước (1mL) và sau đó bổ sung 30mL nước. Hỗn hợp này được bão hòa bằng lượng dư kali cacbonat, chiết bằng etyl axetat (2 x 50mL), các lớp hữu cơ sau khi được gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$ và làm bay hơi dung môi phản ứng trong chân không để tạo ra (4-clo-3-metylphenyl)metanol (900mg, hiệu suất 98%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,32 (s, 3H, CH_3), 4,45 (d, J = 5,7 Hz, 2H, CH_2), 5,22 (t, J = 5,7 Hz, 1H, OH), 7,15 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1H, Ar), 7,28 (s, 1H, Ar), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H, Ar).

Bước 2: Bổ sung triphenylphosphin liên kết polyme (3mmol/g, 0,69g, 2,06mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-opentanoat (300mg, 1,03mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (416mg, 2,06mmol). Sau khi khuấy trong 10 phút, bổ sung (4-clo-3-metylphenyl)metanol (322mg, 1,03mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và lọc. Rửa nhựa này bằng etyl axetat (7 x 10mL). Dịch lọc sau khi được kết hợp lại được rửa bằng nước và nước muối, làm bay hơi dung môi phản ứng và sản phẩm thô được tinh chế bằng ISCO (cột 40g, MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 0% đến 3% trong 40 phút) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-(4-clo-3-metylbenzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (430mg, hiệu suất 97%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,25 (d, 4H, CH_2, CH_2), 2,35 (s, 3H, CH_3), 3,50 (s, 3H, CH_3), 4,33 - 4,63 (m, 2H, CH_2), 4,69 - 4,78 (m, 1H, CH), 5,21 (s, 2H, CH_2), 7,19 (s, 1H, NH), 7,24 - 7,39 (m, 3H, Ar), 7,39 - 7,51 (m, 3H, Ar), 7,59 (br. s., 1H, NH).

Bước 3: Bổ sung kali tert-butoxit (112mg, 1mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-clo-3-metylbenzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat trong THF (10mL), khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Dừng phản ứng này bằng cách bổ

sung dung dịch nước HCl (1N, 2mL). Pha loãng hỗn hợp này bằng nước (30mL) và chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ sau khi được gom lại được rửa bằng nước muối (20mL), làm khô bằng $MgSO_4$, làm bay hơi dung môi phản ứng trong chân không và sản phẩm thô được huyền phù đặc lại trong axetonitril (5mL) trong 2 giờ và lọc để tạo ra 3-(4-(4-clo-3-metylbenzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (180mg, hiệu suất 45%); nhiệt độ nóng chảy: 217-219°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,35 (s, 3H, CH_3), 2,48 (br. s., 1H, CHH), 2,61 (br. s., 1H, CHH), 2,80 - 3,03 (m, 1H, CHH), 4,19 - 4,52 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,21 (s, 2H, CH_2), 7,25 - 7,39 (m, 3H, Ar), 7,39 - 7,57 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 19,56, 22,34, 31,16, 45,07, 51,58, 68,77, 114,97, 115,32, 126,87, 128,88, 129,80, 129,95, 130,43, 132,77, 133,33, 135,52, 135,66, 153,32, 167,96, 170,96, 172,81; LCMS MH = 399; HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 50/50 axetonitril/H_3PO_4 0,1% t_R = 5,29 (99,50%); Phân tích Tính toán đối với $C_{21}H_{19}ClN_2O_4$: C, 63,24; H, 4,80; N, 7,02; Phân tích được: C, 62,99; H, 4,94; N, 6,86.

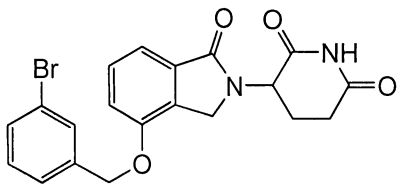
5.165 3-(1-OXO-4-(4-(TRIFLOMETYL)BENZYLOXY)ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung từ từ 4-(triflometyl)benzyl bromua (0,07g, 0,31mmol) vào hỗn hợp chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,10g, 0,34mmol) và K_2CO_3 (0,05g, 0,34mmol) trong DMF (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung thêm 4-(triflometyl)benzyl bromua (0,008g, 0,03mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung thêm K_2CO_3 (0,05g, 0,34mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 80°C trong 24 giờ. Bổ sung axit axetic (5 giọt) vào hỗn hợp phản ứng này. Làm bay hơi dung môi phản ứng và bổ sung etyl axetat (100mL) vào hỗn hợp phản ứng này. Sau đó rửa hỗn hợp bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (2 x 100mL) và nước muối (100mL) và làm khô (MgSO4). Sau khi lọc tác nhân làm khô, cô dung môi lại và tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO nhanh (cột 40g, gradient metanol/metylen clorua 0/100 đến 5/95 trong 20 phút, rửa giải sản phẩm ở 5/95). Làm bay hơi dung môi phản ứng. Phần cặn còn lại được khuấy trong

ete và lọc chất rắn và làm khô để tạo ra 3-(1-oxo-4-(4-(triflometyl)benzyloxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,09g, hiệu suất 72%). Lặp lại thí nghiệm này với 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,30g, 1,03mmol) để tạo ra 3-(1-oxo-4-(4-(triflometyl)benzyloxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,12g) và một lần nữa với 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,10g, 0,34mmol) để tạo ra 3-(1-oxo-4-(4-(triflometyl)benzyloxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,05g). Kết hợp ba đợt sản phẩm lại. Hòa tan chất rắn trong etyl axetat (20mL). Làm bay hơi dung môi phản ứng. Phần cặn còn lại được khuấy trong ete và lọc chất rắn và làm khô để tạo ra 3-(1-oxo-4-(4-(triflometyl)benzyloxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,24g): HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, axetonitril/H_3PO_4 0,1%: gradient 10/90 đến 90/10 trong 15 phút; 5 phút ở 90/10: 12,68 phút (98,97%); nhiệt độ nóng chảy: 241-243°C; 1H NMR (DMSO-d6) δ 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 1H, Etyl Axetat (5%)), 1,82 - 2,18 (m, 1H, CHH), 2,29 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,58 (d, J = 19,1 Hz, 1H, CHH), 2,79 - 3,12 (m, 1H, CHH), 4,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H, Etyl Axetat (5%)), 4,17 - 4,39 (m, 1H, CHH), 4,38 - 4,69 (m, 1H, CHH), 5,13 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,38 (s, 2H, CH2), 7,33 (dd, J = 7,8, 10,5 Hz, 2H, Ar), 7,41 - 7,59 (m, 1H, Ar), 7,75 (q, J = 8,3 Hz, 4H, Ar), 10,99 (s, 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) δ 22,37, 31,16, 45,03, 51,56, 68,58, 114,94, 115,47, 124,16 (q, J = 270,8 Hz), 125,33 (q, J = 3,8 Hz), 128,01, 128,41 (q, J = 31,5 Hz), 129,84, 129,96, 133,39, 141,52, 153,17, 167,91, 170,96, 172,81; LCMS MH = 419; Tính toán theo phân tích đối với C21H17N2O4F3 + 0,2 H2O: C, 59,77, H, 4,16, N, 6,64; Phân tích được: C, 59,66, H, 4,12, N, 6,52.

5.166 3-[4-(3-BROMO-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: tert-Butyl 5-amino-2-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (300mg, 0,897mmol,), N,N-diisopropyletylamin (157µL, 0,897mmol) và K_2CO_3 (124mg, 0,897mmol) được huyền phù đặc trong DMF (5mL). Sau 10 phút, bổ sung 1-bromo-3-bromometyl-benzen (224mg, 0,897mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ

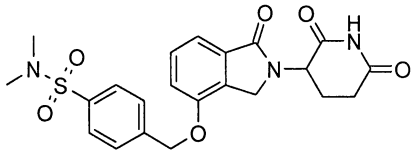
trong phòng trong 2 ngày. Loại DMF trong chân không tạo ra cặn, cặn này được phân chia giữa EtOAc và dung dịch nước HCl 0,2N. Rửa lớp EtOAc bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra 450mg tert-butyl este của axit 2-[4-(3-bromo-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric dưới dạng dầu màu nâu vàng. LCMS MH = 503, 505. Dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Bổ sung TFA (1,5mL) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit 2-[4-(3-bromo-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric (450mg) trong diclometan (5mL) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ (LCMS cho thấy sự khử bảo vệ được hoàn thành). Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không và nghiền chất rắn thu được với Et_2O và sau đó thu lại bằng cách lọc. Làm khô chất rắn này trong chân không tạo ra 400mg axit 2-[4-(3-bromo-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric dưới dạng chất rắn tan. Chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Bổ sung CDI (145mg, 0,897mmol) vào dung dịch chứa axit 2-[4-(3-bromo-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric (400mg, 0,897mmol, cho rằng với hiệu suất theo lý thuyết từ bước trước) trong DMF (5mL). Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm lên đến 70°C và khuấy qua đêm. Sau 21 giờ, bổ sung chất xúc tác DMAP, sau đó bổ sung thêm một lượng CDI tương đương. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 15 giờ nữa. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trên khay nước đá và sản phẩm thô được kết tủa bằng cách bổ sung dung dịch nước HCl 0,2N. Thu chất rắn này bằng cách lọc, rửa bằng nhiều nước và làm khô trong chân không để tạo ra 150mg sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được hòa tan trong DMF và được tinh chế bằng cách bơm lên cột HPLC điều chế C-18. Sản phẩm này được rửa giải bằng gradient axetonitril/nước (axit formic 0,1% trong cả hai pha di động) và thu các phân đoạn bằng bộ khởi động khối. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô trong chân không để tạo ra 3-[4-(3-bromo-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (80mg, hiệu suất kết hợp 21% trong bước 1 và bước 2): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 50/50 axetonitril/H_3PO_4 0,1%, 4,59 phút (95,5%); nhiệt độ nóng chảy: 238-240 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,89 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H,

CHH), 2,81 - 3,02 (m, 1H, CHH), 4,28 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,45 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,26 (s, 2H, CH_2), 7,25 - 7,42 (m, 3H, Ar), 7,45 - 7,59 (m, 3H, Ar), 7,70 (d, J = 1,7 Hz, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,26, 31,09, 45,00, 51,51, 68,48, 114,87, 115,34, 121,61, 126,52, 129,75, 129,88, 130,15, 130,61, 130,74, 133,30, 139,36, 153,15, 167,86, 170,88, 172,74; LCMS MH = 429, 431; Tính toán theo phân tích đối với $C_{20}H_{17}N_2O_4$ + 0,8 H_2O: C, 54,14; H, 4,23; N, 6,31; Br, 18,01. Phân tích được: C, 53,92; H, 3,88; N, 6,32; Br, 18,16.

5.167 4-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)-1-OXOISOINDOLIN-4-YLOXY)METYL)-N,N-DIMETYLBENZENSULFONAMIT



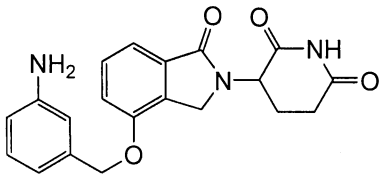
Bước 1: Bổ sung từ từ dung dịch boran trong THF (1M, 8,72mL, 8,72mmol) vào dung dịch chứa axit 4-(N,N-dimetylsulfamoyl)benzoic (1g, 4,36mmol) trong THF (10mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dừng phản ứng này bằng cách bổ sung nhỏ giọt nước (1mL) và sau đó bổ sung 30mL nước. Hỗn hợp này được bão hòa bằng lượng dư kali cacbonat và chiết bằng etyl axetat (3 x 40mL) và các lớp hữu cơ sau khi được gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$. Làm bay hơi dung môi phản ứng trong chân không để tạo ra 4-(hydroxymetyl)-N,N-dimetylbenzensulfonamit (700mg, hiệu suất 75%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,59 (s, 6H, CH_3, CH_3), 4,61 (d, J = 5,9 Hz, 2H, CH_2), 5,44 (s, 1H, OH), 7,54 - 7,62 (m, 2H, Ar), 7,67 - 7,75 (m, 2H, Ar).

Bước 2: Bổ sung triphenylphosphin liên kết polyme (3mmol/g, 0,69g, 2,06mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-opentanoat (300mg, 1,03mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (416mg, 2,06mmol). Sau khi khuấy trong 10 phút, bổ sung 4-(hydroxymetyl)-N,N-dimetylbenzensulfonamit (443mg, 2,06mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và lọc. Rửa nhựa này bằng etyl axetat (7 x 10mL). Dịch lọc sau khi được kết hợp lại được rửa bằng nước và nước muối, làm bay hơi dung môi phản ứng và sản phẩm thô được tinh chế bằng ISCO (cột 40g, MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 0% đến 4% trong 40 phút) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-(4-(N,N-dimetylsulfamoyl)benzylox- y)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (340mg, hiệu suất

68%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,93 - 2,36 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2,62 (s, 6H, CH_3, CH_3), 3,50 (s, 3H, CH_3), 4,40 - 4,66 (m, 2H, CH_2), 4,75 (dd, J = 4,7, 10,2 Hz, 1H, CHH), 5,39 (s, 2H, CH_2), 7,21 (s, 1H, NHH), 7,27 - 7,36 (m, 2H, Ar), 7,43 - 7,53 (m, 1H, Ar), 7,60 (s, 1H, NHH), 7,73 - 7,85 (m, 4H, Ar).

Bước 3: Bổ sung kali tert-butoxit (131mg, 1mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(N,N-dimetylsulfamoyl)benzylox-y)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (573mg, 1,17mmol) trong THF (20mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 4 giờ. Bổ sung thêm kali t-butoxit (40mg, 0,4mmol) và hỗn hợp này được giữ khuấy trong 2 giờ. Dừng phản ứng này bằng cách bổ sung dung dịch nước HCl (1N, 2mL) và bổ sung nhỏ giọt nước (50mL). Thu kết tủa tạo thành bằng cách lọc và sản phẩm thô được huyền phù đặc lại bằng axetonitril (10mL) để tạo ra 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)-N,N-dimetylbenzensulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (260mg, hiệu suất 48%); nhiệt độ nóng chảy: 261-263°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,10 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,56 (d, J = 3,4 Hz, 1H, CHH), 2,62 (s, 6H, CH_3, CH_3), 2,82 - 3,03 (m, 1H, CHH), 4,25 - 4,56 (m, 2H, CH_2), 5,13 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,39 (s, 2H, CH_2), 7,28 - 7,41 (m, 2H, Ar), 7,45 - 7,57 (m, 1H, Ar), 7,73 - 7,83 (m, 4H, Ar), 10,99 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,37, 31,15, 37,51, 45,04, 51,56, 68,56, 114,99, 115,54, 127,71, 127,95, 129,87, 129,96, 133,37, 134,20, 142,02, 153,19, 167,94, 170,96, 172,84; LCMS MH = 458; HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 40/60 axetonitril/H_3PO_4 0,1% t_R = 3,61 (98,56%); Phân tích Tính toán đối với $C_{22}H_{23}N_3O_6S$ + 0,5 H_2O: C, 56,64; H, 5,19; N, 9,01; Phân tích được: C, 56,62; H, 5,18; N, 8,89.

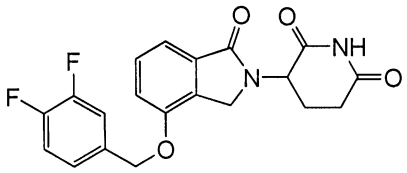
5.168 3-[4-(3-AMINO-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung dung dịch chứa natri dithionit (661mg, 3,79mmol) trong nước (5mL) vào huyền phù đặc chứa 3-(4-(3-nitrobenzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (300mg, 0,759mmol) trong Etanol (10mL). Khuấy hỗn hợp này trong 20 phút ở nhiệt độ

trong phòng sau đó cô trong chân không. Phần cặn còn lại được hòa tan trong DMF, dung dịch này được cho qua thiết bị lọc bằng xi lanh và dịch lọc được bơm lên cột HPLC điều chế C-18. Sản phẩm này được rửa giải bằng gradient axetonitril/nước (axit formic 0,1% trong cả hai pha di động, 5% đến 60% axetonitril trong thời gian 20 phút) và thu các phân đoạn bằng bộ khởi động khối. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô trong chân không để tạo ra 3-[4-(3-amino-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion (10mg, hiệu suất 3%) dưới dạng chất rắn màu trắng: HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 15/85 axetonitril/H_3PO_4 0,1%, 4,17 phút (95,6%); mp; 109-113 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,87 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,02 (m, 1H, CHH), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,41 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,00 - 5,20 (m, 5H, CH_2, NH_2, CH), 6,46 - 6,55 (m, 1H, Ar), 6,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H, Ar), 6,62 - 6,70 (m, 1H, Ar), 7,01 (t, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,30 (dd, J = 7,6, 9,8 Hz, 2H, Ar), 7,41 - 7,53 (m, 1H, Ar), 10,94 (br. s., 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,38, 31,21, 45,10, 51,58, 69,95, 112,74, 113,49, 114,84, 114,98, 115,08, 128,93, 129,78, 129,87, 133,26, 137,14, 148,80, 153,60, 168,02, 170,99, 172,83; LCMS MH = 366; Tính toán theo phân tích đối với $C_{20}H_{19}N_3O_4$: C, 65,74; H, 5,24 N, 11,50. Phân tích được: C, 58,81; H, 5,20; N, 9,99.

5.169 3-[4-(3,4-DIFLO-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION



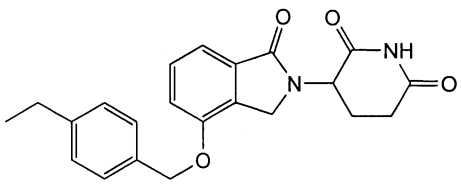
Bước 1: Bổ sung dung dịch chứa metyl este của axit 3-axetoxy-2-bromometyl-benzoic (1,0g, 3,48mmol) trong axetonitril (10mL) vào huyền phù được khuấy chứa tert-butyl 4,5-diamino-5-oxopentanoat hydroclorua và N,N-diisopropyletylamin (1,4mL, 7,66mmol) trong axetonitril (20mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung axit axetic (0,5mL) và nhiệt độ được nâng lên 60°C. Sau 3 ngày, bổ sung nước (2mL) vào hỗn hợp phản ứng này, nhiệt độ được nâng lên 80°C và khuấy hỗn hợp này trong 3 ngày nữa. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung piperidin (1mL) và tiếp tục khuấy trong 6 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp này trong chân không để loại hầu hết chất bay hơi. Dầu nhớt

thu được được phân chia giữa EtOAc (200mL) và HCl 0,2N (50mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc bổ sung (150mL). Lớp EtOAc được kết hợp lại, làm khô (Na_2SO_4) và cô trên máy cô quay để tạo ra 1,16g sản phẩm thô dưới dạng bọt màu trắng nhạt. Tinh chế bọt này trên cột nhanh SiO_2 (CombiFlash, cột được nhồi sẵn 40g SiO_2, gradient EtOAc/Hexan) tạo ra tert-butyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric dưới dạng bọt màu trắng (740mg, hiệu suất 63%). LCMS MH = 335. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,24 - 1,37 (m, 9H, tBu), 1,81 - 2,06 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,08 - 2,27 (m, 1H, CHH), 4,32 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,49 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,71 (dd, J = 4,1, 10,1 Hz, 1H, CH), 6,88 - 7,04 (m, 1H, Ar), 7,08 - 7,23 (m, 2H, Ar, NH), 7,26 - 7,40 (m, 1H, Ar), 7,55 (br. s., 1H, NH), 10,02 (s, 1H, OH).

Bước 2: Huyền phù đặc chứa tert-butyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (250mg, 0,748mmol), N,N-diisopropyletylamin (130µL, 0,748mmol) và Cs_2CO_3 (244mg, 0,748mmol) trong DMF (5mL) được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung 4-clometyl-1,2-diflo-benzen (122mg, 0,748mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, sau đó cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô tert-butyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(3,4-diflo-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng chất rắn tan (344mg). Chất rắn này được cho vào THF khô (5mL) và bổ sung chất rắn KOtBu (84mg, 0,747mmol) trong một phần bằng cách khuấy. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút, sau đó dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước HCl 1N (15mL). Huyền phù đặc này được pha loãng thêm với nước và thu chất rắn này bằng cách lọc, rửa bằng nước bổ sung và hút khô trên phễu lọc. Chất rắn này được hòa tan trong lượng tối thiểu DMF và được tinh chế bằng cách bơm lên cột HPLC điều chế C-18. Sản phẩm này được rửa giải bằng gradient axetonitril/nước (axit formic 0,1% trong cả hai pha di động) và thu các phân đoạn bằng bộ khởi động khối. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô trong chân không để tạo ra 3-[4-(3,4-diflo-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion (140mg, hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng: HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 40/60 axetonitril/H_3PO_4 0,1%, 5,53 phút (97,9%); nhiệt độ nóng chảy: 228-230 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,32 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,28 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,45 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,24 (s, 2H, CH_2), 7,23 - 7,41 (m, 3H,

Ar), 7,41 - 7,54 (m, 2H, Ar), 7,59 (ddd, J = 1,9, 8,0, 11,4 Hz, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,34, 31,16, 45,04, 51,56, 68,17, 114,93, 115,44, 116,76 (d, J_{C-F} = 17,6 Hz), 117,52 (d, J_{C-F} = 17,6 Hz), 124,52 (dd, J_{C-F} = 3,3, 6,6 Hz), 129,81, 130,00, 133,36, 134,42 (dd, J_{C-F} = 3,3, 5,5 Hz), 149,12 (dd, J_{C-F} = 23,2, 245,3 Hz), 149,44 (dd, J_{C-F} = 23,2, 245,8 Hz), 153,14, 167,93, 170,95, 172,81; LCMS MH = 387; Tính toán theo phân tích đối với $C_{20}H_{16}F_2N_2O_4$ + 0,7 H_2O: C, 60,21; H, 4,39; N, 7,00; F, 9,52. Phân tích được: C, 60,13; H, 4,09; N, 6,91; F, 9,45.

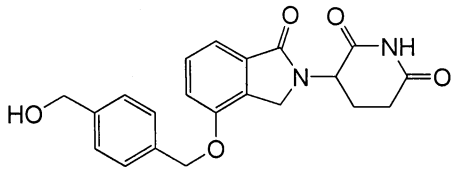
5.170 3-(4-(4-ETYLBENZYLOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung nhỏ giọt DIAD (0,45mL, 2,26mmol) vào hỗn hợp chứa triphenylphosphin liên kết polyme (0,75g, 2,26mmol) và metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,30g, 1,03mmol) trong THF (20mL) được làm lạnh xuống 0°C. Sau đó bổ sung rượu 4-etylbenzyl (0,16mL, 1,23mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng này qua đệm xelit. Rửa đệm xelit bằng etyl axetat (100mL). Rửa pha etyl axetat bằng nước, làm khô bằng $MgSO_4$ và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO nhanh (cột 40g, gradient EtOAc/Hexan 50/50 đến 100/0 trong 20 phút, rửa giải sản phẩm ở 100/0). Làm bay hơi dung môi phản ứng và thu được metyl 5-amino-4-(4-(4-etylbenzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat dưới dạng một chất rắn trong suốt, dính (0,20g, hiệu suất 48%). Khuấy chất rắn này trong THF (10mL) và làm lạnh xuống 0°C, bổ sung KOtBu (0,05g, 0,46mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 3 giờ. Bổ sung axit axetic (1mL) vào hỗn hợp phản ứng. Bổ sung etyl axetat (100mL) và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (2 x 100mL) và nước muối (100mL) và làm khô ($MgSO_4$). Sau khi lọc tác nhân làm khô, cô dung môi lại để tạo ra 3-(4-(4-etylbenzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,12g, hiệu suất 69%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, gradient: axetonitril/H_3PO_4 0,1%, 10/90 đến 90/10 trong 15 phút, 90/10 trong 5 phút, 12,96 phút (98,16%); nhiệt độ nóng chảy: 158-160°C; 1H NMR (DMSO-d6) δ 1,17 (t, J = 7,6 Hz,

3H, CH3), 1,82 - 2,13 (m, 1H, CHH), 2,31 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,72 (m, 3H, CHH, CH2), 2,78 - 3,10 (m, 1H, CHH), 4,24 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,40 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,20 (s, 2H, CH2), 6,83 - 7,95 (m, 7H, Ar), 10,97 (s, 4H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) δ 15,58, 22,33, 27,85, 31,18, 45,06, 51,55, 69,44, 114,96, 115,15, 127,82, 127,86, 129,77, 129,93, 133,27, 133,82, 143,59, 153,48, 167,99, 170,96, 172,81; LCMS MH = 379; Phân tích Tính toán đối với $C_{22}H_{22}N_2O_4$ + 0,7 H_2O: C, 67,57; H, 6,03; N, 7,16; Phân tích được: C, 67,40; H, 5,87; N, 7,12.

5.171 3-[4-(4-HYDROXYMETYL-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION

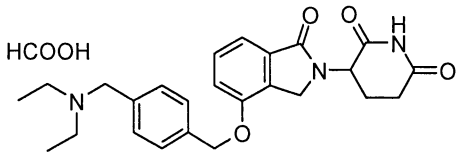


Bước 1: Huyền phù đặc chứa tert-butyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (1,5g, 4,49mmol), N,N-diisopropyletylamin (784µL, 4,49mmol) và K_2CO_3 (620mg, 4,49mmol) trong DMF (15mL) được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung (4-clometyl-phenyl)-metanol (902mg, 4,49mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C trong 3 giờ. Bổ sung piperidin (800µL) vào hỗn hợp này để loại bỏ hợp chất (4-clometyl-phenyl)-metanol chưa được sử dụng. Khuấy hỗn hợp này trong 18 giờ nữa ở nhiệt độ 70°C. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước (50mL) và EtOAc (200mL). pH của nước được điều chỉnh đến 4 bằng cách sử dụng HCl 1N và các pha được phân chia trong phễu tách. Lớp nước được bão hòa bằng NaCl và chiết bằng EtOAc bổ sung (200mL). Các lớp hữu cơ được gom lại, rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trên máy cô quay để tạo ra 3,5g dầu màu nâu vàng. Một phần dầu này (2,1g) được tinh chế trên tháp chưng nhanh SiO_2 (CombiFlash, cột được nhồi sẵn 80g SiO_2, gradient MeOH/diclometan) để tạo ra tert-butyl este của axit 4-carbamoyl-2-[4-(4-hydroxymetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng bọt màu trắng (1,1g, hiệu suất 90%, tính trên phần được tinh chế): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,39 (s, 9H, tBu), 2,00 - 2,13 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,13 - 2,31 (m, 1H, CHH), 4,41 (s, 2H, CH_2), 4,50 (d, J = 5,7 Hz, 2H, CH_2), 4,69 (dd, J = 4,6, 10,3 Hz, 1H, CH), 5,19 (t, J = 5,7 Hz, 1H, OH), 5,24 (s,

2H, CH_2), 6,75 (br. s., 1H, NH), 7,22 (br. s., 1H, NH), 7,25 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,53 (m, 3H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 24,69, 27,56, 31,50, 44,78, 54,08, 62,60, 69,45, 81,42, 114,97, 115,18, 126,52, 127,57, 129,71, 130,03, 133,27, 134,86, 142,40, 153,42, 168,12, 169,85, 172,94; LCMS MH = 455.

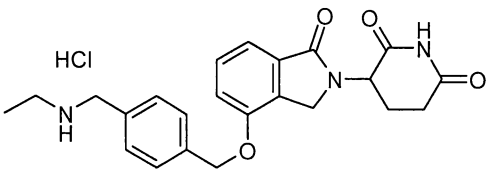
Bước 2: Bổ sung KOtBu (1,1mL, 1,1mmol, 1 M trong THF) bằng cách sử dụng xi lanh vào hỗn hợp được khuấy chứa tert-butyl este của axit 4-carbamoyl-2-[4-(4-hydroxymetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (500mg, 1,1mmol) trong TNF (20mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó bổ sung thêm 100µL KOtBu. Sau 6 giờ, dừng phản ứng của hỗn hợp vào cách chuyển vào dung dịch nước HCl 1N (10mL). Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (150mL) và $NaHCO_3$ 1N (35mL). Rửa lớp nước bằng EtOAc thêm nữa (100mL). Các lớp hữu cơ được gom lại, rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trên máy cô quay để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng chất rắn (300mg). Hòa tan một phần chất rắn này (~127mg) trong lượng tối thiểu DMF và tinh chế bằng cách bơm lên cột HPLC điều chế C-18. Rửa giải sản phẩm bằng gradient axetonitril/nước (axit formic 0,1% trong cả hai pha di động, 5% đến 60% axetonitril trong thời gian 20 phút) và thu các phân đoạn bằng bộ khởi động khối. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại, cô trong chân không và nước còn lại được làm đông khô để tạo ra 3-[4-(4-hydroxymetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (115mg, hiệu suất 55%, tính trên phần được tinh chế): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 30/70 axetonitril/H_3PO_4 0,1%, 3,30 phút (97,2%); nhiệt độ nóng chảy: 220-222 °C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,91 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,81 - 2,99 (m, 1H, CHH), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,41 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,50 (d, J = 5,5 Hz, 2H, CH_2), 5,10 (dd, J = 5,2, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,18 (t, J = 5,8 Hz, 1H, OH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,25 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,31, 31,18, 45,07, 51,56, 62,60, 69,42, 115,01, 115,18, 126,49, 127,52, 129,76, 129,96, 133,28, 134,87, 142,38, 153,43, 167,99, 170,96, 172,81. LCMS MH = 381; Tính toán theo phân tích đối với $C_{21}H_{20}N_2O_5$ + 0,3 H_2O: C, 65,38; H, 5,38; N, 7,26. Phân tích được: C, 65,44; H, 5,43; N, 7,29.

5.172 MUỐI AXIT FORMIC CỦA 3-[4-(4-DIETYLAMINOMETYL-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung kali cacbonat (0,24g, 1,72mmol) và (4-bromometyl-benzyl)-dietyl-amin (0,88g, 2,42mmol) trong DMF (3mL) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,50g, 1,72mmol) trong DMF (10mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra muối axit formic của 3-[4-(4-dietylaminometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,15g, hiệu suất 20%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, isocratic ở 15/85 trong 10 phút (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 7,31 phút (95,5%); nhiệt độ nóng chảy: 210-212°C; 1H NMR (DMSO-d6) δ 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 6H, 2CH3), 1,92 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,41 - 2,49 (m, 5H, 2CH2, CH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,83 - 2,98 (m, 1H, CHH), 3,56 (s, 2H, CH2), 4,21 - 4,47 (m, 2H, CH2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH2), 7,29 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (br. s., 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) δ 11,95, 22,83, 31,68, 45,59, 46,52, 52,06, 56,93, 69,93, 115,46, 115,70, 128,07, 129,14, 130,29, 130,42, 133,77, 135,48, 139,85, 153,98, 168,49, 171,45, 173,31; LCMS MH = 436; Phân tích Tính toán đối với C25H29N3O4 2,5HCOOH.: C, 59,99; H, 6,22; N, 7,63; Phân tích được: C, 51,24; H, 5,88; N, 6,38.

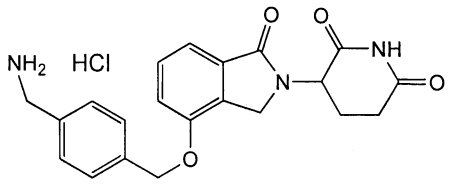
5.173 3-[4-(4-ETYLAMINOMETYL-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION HYDROCLORUA



Bổ sung etyl amin (4,24mL, 8,48mmol, 2,0M trong THF) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(4-clometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (0,73g, 1,70mmol) trong axetonitril (15mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp này và hoán đổi với DMF (10mL). Bổ sung kali cacbonat (0,23g, 1,70mmol) vào dung dịch này và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Làm bay hơi dung môi phản ứng và sau đó khuấy trong HCl 2M trong ete

(5mL) trong 1 giờ, lọc và khuấy trong metylen clorua (8mL) trong 2 giờ, lọc lại lần nữa và làm khô trong lò sấy chân không để tạo ra 3-[4-(4-etylaminometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,126g, hiệu suất 29%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 4,89 phút (93,2%); nhiệt độ nóng chảy: 273-275°C; 1H NMR (DMSO-d6) δ 1,93 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,01 (m, 3H, CH2, CHH), 4,11 (t, J = 5,9 Hz, 2H, CH2), 4,22 - 4,51 (m, 2H, CH2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,29 (s, 2H, CH2), 7,27 - 7,38 (m, 2H, Ar), 7,43 - 7,63 (m, 5H, Ar), 9,20 (br. s., 2H, NH2Cl), 10,98 (s, 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) δ 10,83, 22,38, 31,21, 41,63, 45,12, 49,11, 51,62, 69,01, 115,03, 115,33, 127,80, 129,81, 130,00, 130,10, 131,83, 133,35, 137,37, 153,30, 167,98, 170,98, 172,85; LCMS MH = 408; Phân tích Tính toán đối với C23H25N3O4 HCl + 0,5 H2O: C, 60,99; H, 6,01; N, 9,28; Cl, 7,83. Phân tích được: C, 60,65; H, 6,01; N, 9,12; Cl, 7,66.

5.174 3-(4-(4-((CLOAMINO)METYL)BENZYLOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION HYDROCLORUA

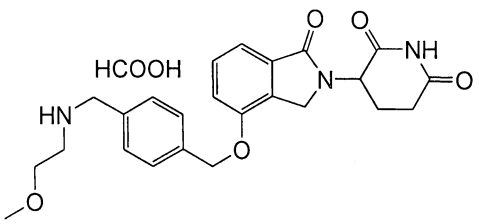


Bước 1: Bổ sung nhỏ giọt DIAD (0,70mL, 3,54mmol) vào hỗn hợp chứa triphenylphosphin liên kết polyme (0,93g, 3,54mmol) và metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,47g, 1,61mmol) trong THF (20mL) được làm lạnh xuống 0°C. Sau đó bổ sung tert-butyl este của axit 4-Hydroxymetyl-benzyl)-carbamic (0,46g, 1,93mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng này qua đệm xelit. Rửa đệm xelit bằng etyl axetat (100mL). Làm bay hơi dung môi phản ứng. Tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO nhanh (cột 40g, gradient EtOAc/Hexan 50/50 đến 100/0 trong 30 phút, rửa giải sản phẩm ở 80/20). Làm bay hơi dung môi phản ứng và thu được metyl 5-amino-4-(4-(4-((tert–butoxycarbonylamino)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat dưới dạng chất rắn trong suốt, dính (0,34g, hiệu suất 41%). Khuấy chất rắn này trong THF (15mL) và được làm lạnh xuống 0°C, bổ sung KOtBu (0,07g, 0,65mmol)

và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 1,5 giờ. Bổ sung axit axetic (1mL) vào hỗn hợp phản ứng. Bổ sung etyl axetat (100mL) và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (2 x 100mL) và nước muối (100mL) và làm khô ($MgSO_4$). Sau khi lọc tác nhân làm khô, cô dung môi lại để tạo ra tert-butyl 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)benzylcacbamat dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt (0,25g, hiệu suất 81%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, gradient: axetonitril/H_3PO_4 0,1%, 10/90 đến 90/10 trong 15 phút, 90/10 trong 5 phút, 12,06 phút (98,12%).

Bước 2: Sục khí HCl vào dung dịch chứa tert-butyl 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)benzylcacbamat (0,10g, 0,2mmol) trong THF (40mL) trong 15 phút. Sau đó làm bay hơi dung môi. Bổ sung nước (10mL) vào phần cặn còn lại và lọc. Cô dịch lọc và phần còn lại được khuấy trong ete qua đêm. Sau đó lọc chất rắn và làm khô trong lò ở nhiệt độ 40°C để tạo ra 3-(4-(4-((cloamino)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,08g, hiệu suất 94%); nhiệt độ nóng chảy: 198-200°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,86 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,49 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,69 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,05 (m, 1H, CHH), 4,02 (q, J = 5,6 Hz, 2H, CH_2), 4,27 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,43 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,28 (s, 2H, CH_2), 7,21 - 7,40 (m, 2H, Ar), 7,40 - 7,73 (m, 4H, Ar), 8,45 (br. s., 3H, NH_3Cl), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,18, 41,85, 45,09, 51,59, 69,01, 115,00, 115,28, 127,77, 129,06, 129,77, 129,97, 133,33, 133,75, 136,87, 153,26, 167,96, 170,96, 172,83; LCMS MH = 380; Phân tích Tính toán đối với $C_{21}H_{22}N_3O_4Cl$ + 1,5 H_2O: C, 56,95; H, 5,69; N, 9,49; Phân tích được: C, 56,81; H, 5,61; N, 9,37.

5.175 3-(4-(4-((2-METOXYETYLAMINO)METYL)BENZYLOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION FORMAT



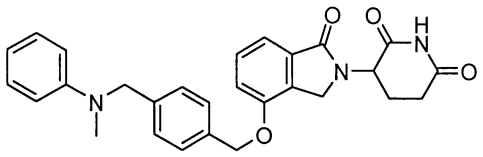
Bước 1: Bổ sung 2-metoxyetanamin (0,068mL, 0,793mmol) và DIEA (0,138mL, 0,793mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 5-amino-2-(4-(4-(clometyl) benzyloxy)-1-

oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (250mg, 0,529mmol) trong axetonitril (10mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 50°C trong 1,5 giờ, sau đó bổ sung thêm 2-metoxyetanamin (150µL). Nhiệt độ được nâng lên 60°C và khuấy hỗn hợp này thêm 2,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không bằng máy cô quay để tạo ra tert-butyl 5-amino-2-(4-(4-((2-metoxyetylamino)metyl) benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat dưới dạng bọt màu trắng (295mg, cho rằng hiệu suất theo lý thuyết). LCMS MH = 512. Chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: tert-Butyl 5-amino-2-(4-(4-((2-metoxyetylamino)metyl) benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,528mmol, cho rằng hiệu suất lý thuyết từ bước trước) được cho vào THF khô (5mL). Bổ sung nhỏ giọt KOtBu (0,581mL, 0,581mmol, 1,0 M trong THF) vào huyền phù được khuấy này ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó bổ sung thêm KOtBu (176µL). Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, sau đó xử lý với KOtBu bổ sung (176µL). Sau 6 giờ, bổ sung phần KOtBu cuối cùng và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ. Dừng phản ứng của hỗn hợp này bằng cách chuyển vào dung dịch axit formic 2M trong MeCN trên khay nước đá. Cô hỗn hợp này trong chân không bằng máy cô quay để tạo ra dầu, hòa tan dầu này trong lượng tối thiểu DMF và tinh chế bằng cách bơm lên cột HPLC điều chế C-18. Sản phẩm này được rửa giải bằng gradient axetonitril/nước (axit formic 0,1% trong cả hai pha di động, 5% đến 30% MeCN trong thời gian 12 phút) và thu các phân đoạn bằng bộ khởi động khối. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô trong chân không và phần nước còn lại được làm đông khô để tạo ra 3-(4-(4-((2-metoxyetylamino)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion format dưới dạng chất rắn màu trắng (80mg, hiệu suất 35%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 5% đến 95% trong 10 phút, axetonitril/H_3PO_4 0,1%, 5,64 phút (95,6%); nhiệt độ nóng chảy: 200-202 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,89 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,62 (m, 1H, CHH), 2,65 (t, J = 5,6 Hz, 2H, CH_2), 2,82 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,23 (s, 3H,$^oCH_3$), 3,40 (t, J = 5,7 Hz, 2H, C H_2O), 3,73 (s, 2H, CH_2N), 4,28 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,01 - 5,16 (m, 1H, CH), 5,22 (s, 2H, C H_2O), 7,23 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,55 (m, 3H, Ar), 8,07 - 8,55 (m, 1H, HCOOH), 10,39 - 11,40 (m, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,31, 31,18, 45,07, 47,62, 51,56, 52,33, 57,95, 69,41, 71,33, 114,97, 115,18, 127,61, 128,09, 129,77, 129,95, 133,28, 134,92, 140,17, 153,45, 167,99, 170,95,

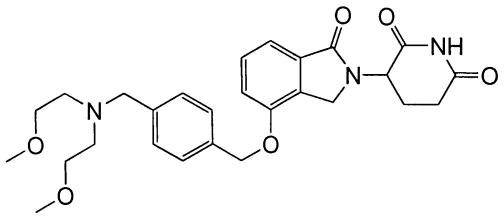
172,81; LCMS MH = 438; Tính toán theo phân tích đối với $C_{24}H_{27}N_3O_5 \cdot HCOOH$ + 2,8 H_2O: C, 56,24; H, 6,53; N, 7,87. Phân tích được: C, 56,13; H, 6,18; N, 7,75.

5.176 3-(4-{4-[(METYL-PHENYL-AMINO)-METYL]-BENZYLOXY}-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung N-metylanilin (0,55mL, 5,00mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,72g, 1,67mmol) trong DMF (15mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 50°C trong 2 ngày. Bổ sung kali cacbonat (0,23g, 1,67mmol) vào hỗn hợp này và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không và phần cặn còn lại được tinh chế trên cột silicagel (CH_2Cl_2/EtOAc gradient từ 5% EtOAc trong CH_2Cl_2 đến 50%) để tạo ra 3-(4-{4-[(Metyl-phenyl-amino)-metyl]-benzyloxy}-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,29g, hiệu suất 37%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (axetonitril/0,1%H_3PO_4): 6,20 phút (98,4%); nhiệt độ nóng chảy: 201-203°C. 1H NMR (DMSO-d6) δ 1,91 - 1,98 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,62 (m, 1H, CHH), 2,82 - 2,97 (m, 1H, CHH), 3,01 (s, 3H, CH3), 4,19 - 4,45 (m, 2H, CH2), 4,57 (s, 2H, CH2), 5,10 (dd, J = 5,2, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,20 (s, 2H, CH2), 6,60 (t, J = 7,3 Hz, 1H, Ar), 6,70 (dd, J = 0,9, 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,09 - 7,18 (m, 2H, Ar), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,29 - 7,36 (m, 2H, Ar), 7,39 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) δ 22,33, 31,20, 38,60, 45,09, 51,56, 55,05, 69,36, 111,99, 114,92, 115,21, 115,84, 126,85, 127,97, 128,95, 129,81, 129,95, 133,29, 134,95, 139,02, 148,97, 153,48, 168,01, 170,96, 172,83; LCMS MH = 470; Phân tích Tính toán đối với C28H27N3O4 + 0,3 H2O: C, 70,81; H, 5,86; N, 8,85; Phân tích được: C, 70,51; H, 5,66; N, 8,71.

5.177 3-(4-(4-((BIS(2-METOXYETYL)AMINO)METYL)BENZYLOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION

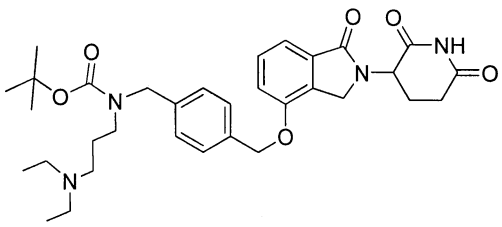


Bước 1: Bổ sung bis(2-metoxyetyl)amin (106mg, 0,793mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,138mL, 0,793mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 5-amino-2-(4-(4-(clometyl) benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (250mg, 0,529mmol) trong axetonitril (10mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 60°C trong 2 ngày. Cô hỗn hợp này trong chân không bằng máy cô quay và làm khô hơn nữa trong lò sấy chân không qua đêm để tạo ra tert-butyl 5-amino-2-(4-(4-((bis(2-metoxyetyl)amino) metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat dưới dạng dầu màu hổ phách (320mg). Dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: tert-Butyl 5-amino-2-(4-(4-((bis(2-metoxyetyl)amino)metyl) benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,528mmol, cho rằng hiệu suất lý thuyết từ bước trước) được cho vào THF khô (5mL). Bổ sung nhỏ giọt KOtBu (0,581mL, 0,581mmol, 1,0 M trong THF) vào huyền phù được khuấy này ở nhiệt độ trong phòng,. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ, sau đó bổ sung thêm KOtBu (200µL, 0,2mmol) vào phản ứng này và khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ. Bổ sung một phần KOtBu nữa (400µL, 0,4mmol) (tổng lượng KOtBu được sử dụng là 1,18mmol). Sau khoảng 15 phút, LCMS cho thấy phản ứng đóng vòng được hoàn thành. Làm mát hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C và dừng bằng axit formic (500µL) và cô bằng máy cô quay để tạo ra cặn dầu, hòa tan dầu này trong H_2O và DMF (2mL/6mL) và lọc trên bộ lọc xi lanh (polypropylen 0,2µ). Dịch lọc được tinh chế bằng cách bơm lên cột HPLC điều chế C-18. Sản phẩm này được rửa giải bằng gradient axetonitril/nước (axit formic 0,1% trong cả hai pha di động, 5% đến 30% MeCN trong thời gian 12 phút) và thu các phân đoạn bằng bộ khởi động khối. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô trong chân không và phần nước còn lại được làm đông khô để tạo ra 3-(4-(4-((bis(2-metoxyetyl)amino) metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (110mg, hiệu suất 42% trong bước 1 và bước 2): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 20/80 axetonitril/H_3PO_4 0,1%, 3,22 phút (95,4%); nhiệt độ nóng chảy: 105-107 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,89 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,60 (m, 1H, CHH), 2,62 (t, J = 6,1 Hz, 4H,

$_2$ x CH_2), 2,80 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,20 (s, 6H, $_2$ x CH_3), 3,39 (t, J = 6,1 Hz, 4H, $_2$ x CH_2), 3,62 (s, 2H, CH_2), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,2, 13,1 Hz, 1H, CHH), 5,22 (s, 2H, C H_2O), 7,28 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,38 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (br. s., 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,18, 45,07, 51,55, 52,99, 57,98, 58,52, 69,44, 70,57, 114,97, 115,18, 127,55, 128,52, 129,77, 129,93, 133,27, 134,95, 139,67, 153,48, 167,99, 170,95, 172,81; Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{33}N_3O_6$· + 0,7 HCOOH + 2 H_2O: C, 59,01; H, 6,86; N, 7,45. Phân tích được: C, 58,72; H, 6,49; N, 7,32.

5.178 tert-BUTYL 3-(DIETYLAMINO)PROPYL(4-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)-1-OXOISOINDOLIN-4-YL OXY)METYL)BENZYL)CACBAMAT



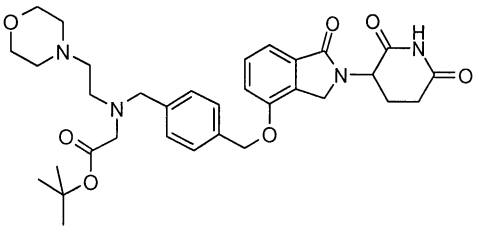
Bước 1: Trong bình đáy tròn là metyl 5-amino-4-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,0g, 2,321mmol) trong axetonitril (Thể tích: 30mL) tạo ra dung dịch không màu. Bổ sung N1,N1-dietylpropan-1,3-diamin (0,907g, 6,96mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua cuối tuần. Cô phản ứng này bằng máy cô quay chân không. Dầu thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Bổ sung BoC_2O (2,70mL, 11,61mmol) vào dung dịch CH_2Cl_2 (30mL) chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((3-(dietylamino)propylamino)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,218g, 2,32mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế trên cột silicagel, rửa giải bằng metylen clorua và metanol để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-(4-((tert-butoxycarbonyl(3-(dietylamino)propyl)amino)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat dưới dạng dầu trong (500mg, 35%).

Bước 3: Bổ sung kali tert-butoxit (0,090g, 0,80mmol) vào dung dịch THF (20mL) chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((tert-butoxycarbonyl(3-(dietylamino)propyl)amino)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,5g, 0,80mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút và dừng bằng cách

bổ sung HCl 1N (2mL), sau đó bằng $NaHCO_3$ bão hòa (15mL) và EtOAc (30mL). Chiết hỗn hợp này và phân tách. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối và cô bằng máy cô quay chân không. Tinh chế dầu thu được trên cột silicagel và rửa giải bằng CH_2Cl_2/MeOH để tạo ra tert-butyl 3-(dietylamino)propyl(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)benzyl)cacbamat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,23g, 49%). Nhiệt độ nóng chảy: 140-142°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient axetonitril/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O từ 5/95 đến 100/0 trong 5 phút và lưu ở 100/0 trong 5 phút: t_R = 5,15 phút (95%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 6H, CH_3, CH_3), 1,29 - 1,47 (m, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 1,48 - 1,62 (m, 2H, CH_2), 1,89 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,29 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH_2), 2,37 (q, J = 7,2 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 2,42 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,80 - 2,98 (m, 1H, CHH), 3,00 - 3,23 (m, 2H, CH_2), 4,03 - 4,61 (m, 4H, CH_2,CH_2), 4,95 - 5,18 (m, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,12 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,65 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 11,52, 28,01, 31,16, 45,06, 46,01, 49,58, 51,55, 69,29, 78,64, 114,94, 115,20, 127,29, 127,83, 129,77, 129,93, 133,28, 135,30, 138,66, 153,42, 167,99, 170,95, 172,81; LCMS MH = 593. Tính toán theo phân tích đối với $C_{33}H_{44}N_4O_6$ + 0,1 H_2O: C, 66,87; H, 7,49; N, 9,42; Phân tích được: C, 66,40; H, 7,43; N, 9,27.

5.179 TERT-BUTYL ESTE CỦA AXIT [{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-YL)-1-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-ISOINDOL-4-YLOXYMETYL]-BENZYL}-(2-MORPHOLIN-4-YL-ETYL)-AMINO]- AXETIC

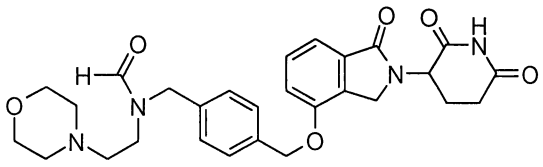


Bước 1: Bổ sung 2-morpholinoetanamin (1,08mL, 8,24mmol) vào dung dịch không màu được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,18g, 2,75mmol) trong axetonitril (15mL). Hỗn hợp phản ứng này ngay lập tức chuyển thành dung dịch màu xanh lá cây. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung dịch này để tạo ra dầu màu xanh lá cây nhạt, hợp chất này không được xác định đặc tính thêm nữa mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Bổ sung di-tert-butyl dicacbonat (1,80g, 8,25mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((2-morpholinoetylamino)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,442g, 2,75mmol) trong diclometan (15mL). Khối lượng của SM giới hạn được cho là 1,44g, khối lượng này là theo hiệu suất lý thuyết của bước trước. Dầu này được tinh chế trên cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$ gradient từ 1% đến 9% trong 50 phút) để tạo ra metyl este của axit 4-[4-(4-{[tert-Butoxycarbonylmetyl-(2-morpholin-4-yl-etyl)-amino]-metyl}-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric dưới dạng chất rắn dầu (0,88g, 51% qua hai bước).

Bước 3: Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,07g, 0,58mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((tert-butoxycarbonyl(2-morpholinoetyl)amino)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,36g, 0,58mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 10 phút và dừng bằng HCl 1N (2mL) để tạo ra dung dịch không màu, trong suốt. Trung hòa dung dịch này bằng natri bicacbonat bão hòa (đến pH = 7) để tạo ra hỗn hợp đục, chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (2x20mL). Pha etyl axetat được cô và tinh chế trên cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$ gradient từ 1% đến 5% trong 30 phút) để tạo ra tert-butyl este của axit [{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-(2-morpholin-4-yl-etyl)-amino]-axetic dưới dạng chất rắn màu trắng có bọt (0,21g, hiệu suất 62%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 5,38 phút (97,4%); nhiệt độ nóng chảy: 110-112°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,29 - 1,49 (m, 9H, $3CH_3$), 1,92 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,25 - 2,39 (m, 6H, $3CH_2$), 2,44 (dd, J = 4,5, 13,0 Hz, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,15 - 3,29 (m, 2H, CH_2), 3,52 (t, J = 4,6 Hz, 4H, $2CH_2$), 4,19 - 4,49 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,23 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 28,02, 31,21, 43,30, 45,09, 49,37, 50,05, 51,58, 53,33, 55,95, 56,39, 66,17, 69,32, 78,84, 115,00, 115,23, 127,39, 127,83, 129,78, 129,97, 133,31, 135,30, 138,56, 153,43, 155,02, 168,01, 170,96, 172,83 (có thêm 2 đỉnh trong vùng alkyl có thể là từ hai nguyên tử của nhóm alkyl cạnh nguyên tử nitơ của nhóm amit amit do đồng phân quay); LCMS MH = 593; Phân tích Tính toán đối với $C_{32}H_{40}N_4O_7$ + 0,1 H_2O: C, 64,65; H, 6,82; N, 9,42. Phân tích được: C, 64,31; H, 6,82; N, 9,24.

5.180 N-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-YL)-1-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-ISOINDOL-4-YLOXYMETYL]-BENZYL}-N-(2-MORPHOLIN-4-YL-ETYL)-FORMAMIT



Bước 1: Bổ sung 2-morpholinoetanamin (1,08mL, 8,24mmol) vào dung dịch không màu được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,18g, 2,75mmol) trong axetonitril (15mL). Hỗn hợp phản ứng này ngay lập tức chuyển thành dung dịch màu xanh lá cây. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung dịch phản ứng này để tạo ra dầu màu xanh lá cây nhạt, hợp chất này không được xác định đặc tính thêm nữa mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Bổ sung di-tert-butyl dicacbonat (1,80g, 8,25mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((2-morpholinoetylamino)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,442g, 2,75mmol) trong diclometan (15mL). Khối lượng của SM giới hạn được cho là 1,44g, khối lượng này là theo hiệu suất lý thuyết của bước trước. Dầu này được tinh chế trên cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$ gradient từ 1% đến 9% trong 50 phút) để tạo ra metyl este của axit 4-[4-(4-{[tert-Butoxycarbonylmetyl-(2-morpholin-4-yl-etyl)-amino]-metyl}-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric dưới dạng chất rắn dầu (0,88g, hiệu suất 51% qua hai bước).

Bước 3: Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,07g, 0,58mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((tert-butoxycarbonyl(2-morpholinoetyl)amino)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,36g, 0,58mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 10 phút và dừng phản ứng bằng HCl 1N (2mL) để tạo ra dung dịch không màu, trong suốt. Trung hòa dung dịch này bằng natri bicacbonat bão hòa (4mL đến pH = 7) để tạo ra hỗn hợp đục, chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (2x20mL). Pha etyl axetat được cô và tinh chế trên cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$ gradient từ 1% đến 5% trong 30 phút) để tạo ra tert-butyl este của axit [{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-(2-morpholin-4-yl-etyl)-amino]-axetic dưới dạng chất rắn sùi bọt

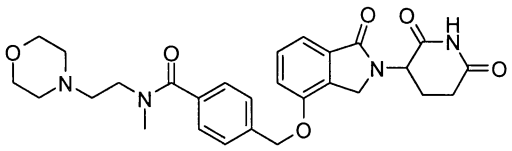
(0,213g, hiệu suất 62%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 5,38 phút (97,4%); nhiệt độ nóng chảy: 110-112°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,29 - 1,49 (m, 9H, $3CH_3$), 1,92 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,25 - 2,39 (m, 6H, $3CH_2$), 2,44 (dd, J = 4,5, 13,0 Hz, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,15 - 3,29 (m, 2H, CH_2), 3,52 (t, J = 4,6 Hz, 4H, $2CH_2$), 4,19 - 4,49 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,23 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 28,02, 31,21, 43,30, 45,09, 49,37, 50,05, 51,58, 53,33, 55,95, 56,39, 66,17, 69,32, 78,84, 115,00, 115,23, 127,39, 127,83, 129,78, 129,97, 133,31, 135,30, 138,56, 153,43, 155,02, 168,01, 170,96, 172,83 (có thêm 2 đỉnh trong vùng alkyl có thể là từ hai nguyên tử của nhóm alkyl cạnh nguyên tử nitơ của nhóm amit amit do đồng phân quay); LCMS MH = 593; Phân tích Tính toán đối với $C_{32}H_{40}N_4O_7$ + 0,1 H_2O: C, 64,65; H, 6,82; N, 9,42. Phân tích được: C, 64,31; H, 6,82; N, 9,24.

Bước 5: Bổ sung HCl 2M /ete (4mL) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)benzyl(2-morpholinoetyl)cacbamat (0,42g, 0,71mmol) trong diclometan (5mL). Kết tủa trắng được tạo thành gần như ngay lập tức. Khuấy huyền phù này qua đêm và lọc để tạo ra chất rắn màu trắng, chất này được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra dầu trong (0,22g, hiệu suất 58%). Phát hiện ra dầu này chứa hỗn hợp của sản phẩm mong muốn (16% theo H NMR) và amit trên benzyl NH với axit formic (84% theo H NMR).

Bước 6: Bổ sung etyl format (6,04 µl, 0,075mmol) vào hỗn hợp được khuấy chứa 3-(4-(4-((2-morpholinoetylamino)metyl) benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,04g, 0,08mmol) trong diclometan (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ và bổ sung 0,12mL etyl format và khuấy trong 6 giờ. Làm bay hơi hỗn hợp này để tạo ra chất rắn màu trắng, bổ sung dietyl ete (5mL) vào chất rắn này, khuấy và làm bay hơi lần nữa để tạo ra chất rắn màu trắng. Khuấy chất rắn này trong etyl axetat (2mL) và làm bay hơi. Lặp lại bước này hai lần nữa (bằng cách bổ sung 2mL EtOAc và sau đó làm bay hơi). Làm khô chất rắn thu được trong lò sấy chân không qua đêm để tạo ra N-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-N-(2-morpholin-4-yl-etyl)-formamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,16g, hiệu suất 79%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient

từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (axetonitril/H_3PO_4 0,1%), 5,23 phút (95,4%); nhiệt độ nóng chảy: 216-218°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,91 - 2,05 (m, 1H, CH), 2,23 - 2,36 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 2,36 - 2,47 (m, 1H, CH), 2,53 - 2,66 (m, 1H, CH), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CH), 3,20 (t, J = 6,6 Hz, 1H, CH), 3,27 (t, J = 6,0 Hz, 1H, CH), 3,51 (t, J = 4,6 Hz, 4H, ch_2, ch_2), 4,20 - 4,46 (m, 2H, CH_2), 4,50 (d, J = 5,1 Hz, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,2, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,24 (d, J = 6,8 Hz, 2H, CH_2), 7,24 - 7,37 (m, 4H, ArH), 7,41 - 7,54 (m, 3H, ArH), 8,15 (s, 0,5H, HCON, do đồng phân quay), 8,29 (s, 0,5H, HCON, do đồng phân quay), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,20, 38,09, 43,31, 44,74, 45,08, 50,21, 51,58, 53,14, 55,02, 56,11, 66,11, 66,17, 69,29, 115,01, 115,24, 127,78, 127,85, 127,99, 129,79, 129,97, 133,31, 135,47, 136,05, 137,11, 137,36, 153,41, 163,00, 163,31, 167,99, 170,96, 172,83 (có thêm 4 đỉnh trong vùng nhân thơm và có thêm 6 đỉnh trong vùng alkyl do đồng phân quay); LCMS MH = 521; Phân tích Tính toán đối với $C_{28}H_{32}N_4O_6$ + 0,6 H_2O: C, 63,29; H, 6,30; N, 10,54. Phân tích được: C, 63,06; H, 6,24; N, 10,35.

5.181 4-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)-1-OXOISOINDOLIN-4-YLOXY)METYL)-N-METYL-N-(2-MORPHOLINOETYL)BENZAMIT

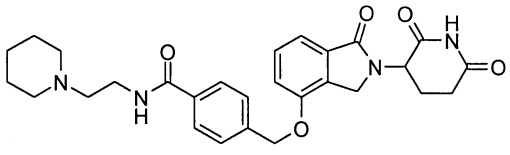


Bước 1: Bổ sung 4-(clometyl)benzoyl clorua (655mg, 3,47mmol) vào dung dịch được khuấy chứa N-metyl-2-morpholinoetanamin (500mg, 3,47mmol) trong axetonitril(20mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và phản ứng này được hoàn thành. Bổ sung $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa 30mL) vào hỗn hợp phản ứng này. Chiết dung dịch này bằng EtOAc (40mLx3). Gom các lớp hữu cơ và làm khô bằng $MgSO_4$. Lọc hỗn hợp này và cô để tạo ra 4-clometyl-N-metyl-N-(2-morpholin-4-yl-etyl)-benzamit dưới dạng dầu màu nâu sáng (1,0g, hiệu suất thô 97%): LCMS MH = 297; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) d 2,07 - 2,25 (m, 2H, CH_2), 2,32 - 2,47 (m, 2H, CH_2), 2,82 - 3,01 (m, 3H, CH_2), 3,31 (s, 3H, CH_3), 3,39 - 3,67 (m, 5H, CH_2), 4,80 (s, 2H, CH_2), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar).

Bước 2: Bổ sung DIPEA (0,239mL, 1,369mmol) vào hỗn hợp được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (400mg,

1,369mmol), 4-(clometyl)-N-metyl-N-(2-morpholino etyl)benzamit (406mg, 1,369mmol) và K_2CO_3 (189mg, 1,369mmol) trong DMF (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 24 giờ trước khi bổ sung K_2CO_3 (100mg, 0,82mmol) vào hỗn hợp và gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được kết hợp với một đợt phản ứng khác với metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (100mg, 0,34mmol) được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký ISCO để tạo ra 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)-N-metyl-N-(2-morpholinoetyl) benzamit dưới dạng chất rắn màu trắng (135mg, hiệu suất 15%): HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 20/80, (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 2,11min (98%); nhiệt độ nóng chảy: 120-122°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,96 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,28 - 2,37 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2,39 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,44 - 2,52 (m, 2H, CH_2), 2,54 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,79 - 2,91 (m, 1H, CHH), 2,94 (s, 3H, CH_3), 3,44 (t, J = 6,4 Hz, 2H, CH_2), 3,52 (t, J = 4,7 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 4,32 (d, J = 17,2 Hz, 1H, CHH), 4,43 (d, J = 17,2 Hz, 1H, CHH), 5,04 (dd, J = 5,3, 13,0 Hz, 1H, CHH), 5,28 (s, 2H, CH_2), 7,24 - 7,57 (m, 7H, Ar), 10,62 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,16, 37,28, 43,50, 45,06, 51,56, 53,28, 55,04, 66,16, 69,03, 114,99, 115,32, 126,87, 127,29, 129,78, 129,96, 133,33, 136,39, 137,66, 153,32, 167,96, 170,95, 172,81; LCMS MH = 521; Phân tích Tính toán đối với $C_{28}H_{32}N_4O_6$ + 1,3 H_2O: C, 61,82; H, 6,41; N, 10,30; Phân tích được: C,61,73 ; H,6,29; N,10,11.

5.182 4-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)-1-OXOISOINDOLIN-4-YLOXY)METYL)-N-(2-(PIPERIDIN-1-YL)ETYL)BENZAMIT



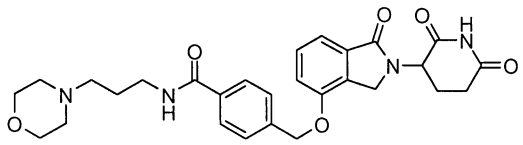
Bước 1: Bổ sung 4-(Clometyl)benzoyl clorua (1,474g, 7,80mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2-(piperidin-1-yl)etanamin (1g, 7,80mmol) trong axetonitril (20mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch trong tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút và phản ứng này được hoàn thành. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc (50mL) và chiết bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa 30mL). Lớp nước được chiết lại bằng EtOAc (2 x 25mL). Gom các lớp hữu cơ và làm khô bằng $MgSO_4$. Lọc hỗn

hợp này và cô để tạo ra 4-clometyl-N-(2-piperidin-1-yl-etyl)-benzamit dưới dạng chất rắn màu nâu sáng (2,46g, hiệu suất thô 109%): LCMS MH = 281; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,29 - 1,57 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 2,30 - 2,46 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 3,26 - 3,45 (m, 2H, CH_2), 4,80 (s, 2H, CH_2), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 8,40 (t, J = 5,5 Hz, 1H, NH).

Bước 2: Bổ sung K_2CO_3 (284mg, 2,053mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (600mg, 2,053mmol) và 4-(clometyl)-N-(2-(piperidin-1-yl)etyl)benzamit (576mg, 2,053mmol) trong DMF (12mL), sau đó bổ sung DIPEA (0,359mL, 2,053mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày và được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 1 ngày trước khi bổ sung K_2CO_3 (120mg, 0,87mmol) vào phản ứng này. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ và phản ứng này được hoàn thành. Axit hóa hỗn hợp phản ứng này bằng HCl (1N, 8mL) đến pH = 3. Bổ sung $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 8mL) vào dung dịch trong này đến pH = 8, sau đó bổ sung diclometan (40mL) và nước muối(10mL). Chiết hỗn hợp này và lớp nước được chiết lại bằng diclometan (30mLx2). Gom các lớp hữu cơ và làm khô bằng $MgSO_4$. Lọc hỗn hợp này và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký ISCO để tạo ra chất rắn màu trắng (220mg). Chất rắn này được hòa tan trong diclometan (2mL) và được kết tủa trong EtOAc (10mL). Lọc chất rắn này và làm khô để tạo ra 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)-N-(2-(piperidin-1-yl)etyl)benzamit dưới dạng chất rắn màu trắng (205mg, hiệu suất 19,8%): HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 20/80, (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 2,91min (97,6%); nhiệt độ nóng chảy: 220-222°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,31 - 1,42 (m, 2H, CH_2), 1,43 - 1,56 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1,92 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,30 - 2,47 (m, 7H, CHH, CH_2, CH_2, CH_2), 2,58 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,34 - 3,40 (m, 2H, CH_2), 4,28 (d, 1H, CHH), 4,45 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,12 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CHH), 5,32 (s, 2H, CH_2), 7,26 - 7,37 (m, 2H, Ar), 7,42 - 7,52 (m, 1H, Ar), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 8,38 (t, J = 5,6 Hz, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,34, 23,97, 25,53, 31,18, 36,92, 45,07, 51,58, 54,02, 54,93, 57,61, 68,97, 115,01, 115,35, 127,23, 129,78, 129,97, 133,34, 134,19, 139,64, 153,27, 165,73, 167,97, 170,96, 172,81; LCMS MH = 505; $C_{28}H_{32}N_4O_5$

+ 0,1 H_2O + 0,42CH_2Cl_2: C, 62,92; H, 6,14; N, 10,34; Phân tích được: C,62,85 ; H,6,26; N, 10,17.

5.183 4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-YL)-1-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-ISOINDOL-4-YLOXYMETYL]-N-(3-MORPHOLIN-4-YL-PROPYL)-BENZAMIT

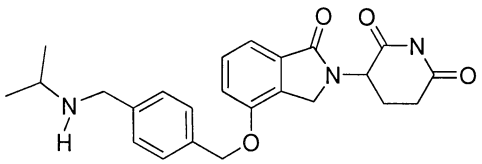


Bước 1: Bổ sung 4-(clometyl)benzoyl clorua (1,311g, 6,93mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 3-morpholinopropan-1-amin (1g, 6,93mmol) trong axetonitril (20mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và phản ứng này được hoàn thành. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc (50mL) và chiết dung dịch này bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa, 40mL). Lớp nước được chiết lại bằng EtOAc (2 x 20mL). Gom các lớp hữu cơ và làm khô bằng $MgSO_4$. Lọc hỗn hợp này và cô để tạo ra 4-clometyl-N-(3-morpholin-4-yl-propyl)-benzamit dưới dạng chất lỏng trong màu đỏ nhạt (2,23g, 117% hiệu suất thô) chất lỏng này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm: LCMS MH = 297; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,68 (quin, J = 7,1 Hz, 2H, CH_2), 2,24 - 2,41 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 3,19 - 3,39 (m, 2H, CH_2), 3,48 - 3,64 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,81 (s, 2H, M_{01}), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 8,51 (t, J = 5,4 Hz, 1H, NH).

Bước 2: Bổ sung DIPEA (0,359mL, 2,053mmol) vào hỗn hợp được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (600mg, 2,053mmol), 4-(clometyl)-N-(3-morpholinopropyl)benzamit (640mg, 2,155mmol) và K_2CO_3 (284mg, 2,053mmol) trong DMF (12mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được cho phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong 8 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày trước khi bổ sung K_2CO_3 (100mg, 0,72mmol) vào hỗn hợp. Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 80°C trong 9 giờ trước khi phản ứng này được dừng lại. Lọc hỗn hợp phản ứng này và pha loãng dịch lọc bằng diclometan (50mL). Chiết dung dịch thu được bằng nước muối (15mL). Lớp nước được chiết lại bằng diclometan (25mL). Kết hợp các lớp hữu cơ và làm khô bằng $MgSO_4$. Lọc hỗn hợp này và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký ISCO để tạo ra chất rắng trong (480mg), nghiền chất rắn này trong EtOAc (15mL) và lọc để tạo ra 4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-

isoindol-4-yloxym etyl]-N-(3-morpholin-4-yl-propyl)-benzamit dưới dạng chất rắn màu trắng (426mg, hiệu suất 82%): HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 15/85, (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 6,63min (99,9%); nhiệt độ nóng chảy: 160-162°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,67 (quin, J = 7,0 Hz, 2H, CH_2), 1,93 - 2,06 (m, 1H, CH_2), 2,28 - 2,38 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 2,39 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,23 - 3,31 (m, 2H, CH_2), 3,56 (t, J = 4,7 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 4,28 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,45 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,12 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,32 (s, 2H, CH_2), 7,32 (dd, J = 7,6, 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 8,48 (t, J = 5,5 Hz, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,34, 25,91, 31,18, 37,71, 45,07, 51,58, 53,31, 56,02, 66,17, 68,98, 115,03, 115,35, 127,22, 127,28, 129,78, 129,97, 133,34, 134,22, 139,60, 153,27, 165,76, 167,94, 170,96, 172,81; LCMS MH = 521; Phân tích Tính toán đối với $C_{28}H_{32}N_4O_6$ + 1,0 H_2O: C, 62,44; H, 6,36; N, 10,40; Phân tích được: C, 62,29 ; H,6,41; N, 10,26.

5.184 3-{4-[4-(ISOPROPYLAMINO-METYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION

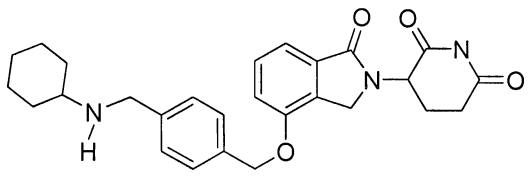


Bước 1: Bổ sung nhỏ giọt propan-2-amin (0,593mL, 6,96mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch axetonitril chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,5g, 1,160mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp này bằng máy cô quay chân không và dầu thu được được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2: Bổ sung kali tert-butoxit (0,223g, 1,984mmol) ở nhiệt độ 0°C vào huyền phù THF chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((isopropylamino)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,45g, 0,992mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút và dừng bằng cách bổ sung 2mL HCl 1N, sau đó bổ sung 10mL $NaHCO_3$ bão hòa và 20mL CH_2Cl_2. Chiết hỗn hợp này và phân tách. Cô lớp hữu cơ bằng máy cô quay chân không và khuấy dầu thu được với ete (20mL) để tạo ra 3-{4-[4-(isopropylaminometyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu

vàng (150mg, 31%). nhiệt độ nóng chảy: 165-167°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient axetonitril/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O từ 5/95 đến 100/0 trong 5 phút và lưu ở 100/0 trong 5 phút: t_R = 4,56 phút (96%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0,98 (d, J = 6,2 Hz, 6H, CH_3,CH_3), 1,88 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,62 (m, 1H, CHH), 2,63 - 2,74 (m, 1H, CH), 2,80 - 2,99 (m, 1H, CH), 3,68 (s, 2H, CH_2), 4,15 - 4,51 (m, 2H, CH_2), 5,10 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,24 - 7,62 (m, 7H, Ar),11,00-11,10 (broad, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,37, 22,73, 31,21, 45,06, 47,08, 50,10, 51,57, 114,97, 115,16, 127,55, 127,92, 129,76, 129,94, 133,30, 134,56, 141,36, 153,46, 167,98, 171,08, 172,96. LCMS MH = 422. Tính toán theo phân tích đối với $C_{24}H_{27}N_3O_4$ + 0,9 H_2O: C, 65,86; H, 6,63; N, 9,60; Phân tích được: C, 66,02; H, 6,46; N, 9,25.

5.185 3-[4-(4-XYCLOHEXYLAMINOMETYL-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION

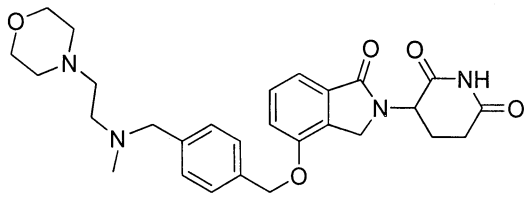


Bước 1: Bổ sung nhỏ giọt xyclohexanamin (0,798mL, 6,96mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch axetonitril (10mL) chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,5g, 1,160mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô bằng máy cô quay chân không. Hỗn hợp thu được được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2: Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,136g, 1,216mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF (20mL) chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((xyclohexylamino)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,4g, 0,810mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Bổ sung 2mL HCl 1N vào hỗn hợp này, sau đó bổ sung 10mL $NaHCO_3$ bão hòa và 20mL CH_2Cl_2. Chiết hỗn hợp này và phân tách. Cô lớp hữu cơ này bằng máy cô quay chân không và khuấy chất rắn thu được với ete (20mL) tạo ra 3-[4-(4-xyclohexylaminometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (250mg, 47%). nhiệt độ nóng chảy: 175-177°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient axetonitril/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O từ 5/95 đến 100/0

trong 5 phút và lưu ở 100/0 trong 5 phút: t_R = 4,80min (95%),1H NMR (DMSO-d_6) δ 0,94 - 1,20 (m, 4H, CH_2, CH_2,CHH), 1,42 - 1,58 (m, 1H, CHH), 1,58 - 1,73 (m, 2H, CH_2), 1,80-1,84 (m, 2H, CH_2), 1,91 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,27 - 2,40 (m, 1H, CH), 2,40 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,79 - 3,04 (m, 1H, CHH), 3,71 (s, 2H, CH_2), 4,10 - 4,60 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,24 - 7,63 (m, 7H, Ar). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,29, 24,34, 25,84, 31,14, 32,81, 45,04, 49,51, 51,53, 55,05, 69,43, 114,94, 115,12, 127,51, 127,83, 129,71, 129,90, 133,24, 134,50, 141,46, 153,43, 167,94, 170,90, 172,75 ; LCMS MH = 462. Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{31}N_3O_4$ + 0,4 H_2O: C, 69,18; H, 6,84; N, 8,96; Phân tích được: C, 69,02; H, 7,11; N, 8,79.

5.186 3-(4-(4-((METYL(2-MORPHOLINOETYL)AMINO)METYL) BENZYLOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION

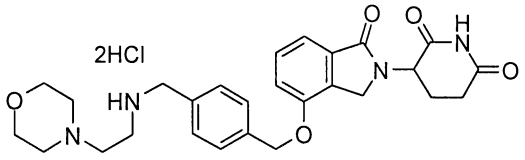


Bước 1: Bổ sung N-metyl-2-morpholinoetanamin (0,201g, 1,392mmol) vào dung dịch axetonitril (10mL) chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,5g, 1,160mmol), sau đó bổ sung DIPEA (0,243mL, 1,392mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng này và chiết bằng CH_2Cl_2 (30mL) và nước (30mL). Cô lớp hữu cơ bằng máy cô quay chân không để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(4-{[metyl-(2-morpholin-4-yl-etyl)-amino]-metyl}-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng chất rắn sùi bọt. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Bổ sung kali tert-butoxit (0,150g, 1,337mmol) vào dung dịch THF (20mL) chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((metyl(2-morpholinoetyl)amino)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,6g, 1,114mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 5 phút. Bổ sung HCl 1N (2mL) vào hỗn hợp phản ứng này, sau đó bổ sung $NaHCO_3$ bão hòa (10mL) và CH_2Cl_2 (30mL). Chiết hỗn hợp này và phân tách. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Chất rắn có bọt thu được được tinh chế trên cột silicagel

và được rửa giải bằng CH_2Cl_2/MeOH để tạo ra 3-(4-(4-((metyl(2-morpholinoetyl)amino)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,34g, 60%). nhiệt độ nóng chảy: 193-195°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient axetonitril/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O từ 5/95 đến 100/0 trong 5 phút và lưu ở 100/0 trong 5 phút: t_R 4,25 phút (98%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,94 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,14 (s, 3H, CH_3), 2,30-2,38 (br. s., 4H, CH_2, CH_2), 2,38-2,49 (br. s., 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2,54-2,60 (m., 1H, CHH), 2,89 (m, 1H, CHH), 3,43 - 3,63 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 4,22 - 4,45 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,31-7,51 (m, 6H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH),1^3C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,21, 42,19, 45,10, 51,58, 53,63, 53,88, 56,11, 61,43, 66,16, 69,44, 115,01, 115,23, 127,58, 128,77, 129,79, 129,95, 133,31, 135,13, 139,01, 153,50, 168,01, 170,96, 172,83. Tính toán theo phân tích đối với $C_{28}H_{34}N_4O_5$ + 0,4 H_2O: C, 65,45; H, 6,83; N, 10,90; Phân tích được: C, 65,71; H, 7,11; N, 10,95.

5.187 3-(4-{4-[(2-MORPHOLIN-4-YL-ETYLAMINO)-METYL]-BENZYLOXY}-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION BIS HYDROCLORUA



Bước 1: Bổ sung 2-morpholinoetanamin (1,08mL, 8,24mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,18g, 2,75mmol) trong axetonitril (15mL). Hỗn hợp phản ứng này ngay lập tức chuyển thành dung dịch màu xanh lá cây. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó làm bay hơi để tạo ra dầu màu xanh lá cây nhạt, hợp chất này không được xác định đặc tính thêm nữa mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Bổ sung di-tert-butyl dicacbonat (1,80g, 8,25mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((2-morpholinoetylamino)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,44g, 2,75mmol) trong diclometan (15mL). Khối lượng của SM giới hạn được cho là 1,44g, khối lượng này là theo hiệu suất lý thuyết của bước trước. Dầu này được tinh chế trên cột silicagel (MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 1% đến 9% trong 50 phút) để tạo ra metyl este của axit 4-[4-(4-{[tert-butoxycarbonylmetyl-(2-

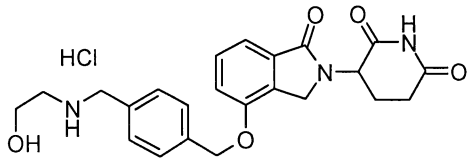
morpholin-4-yl-etyl)-amino]-metyl}-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric dưới dạng chất rắn dầu (0,88g, hiệu suất 51% qua hai bước).

Bước 3: Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,07g, 0,58mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((tert-butoxycarbonyl(2-morpholinoetyl)amino)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,36g, 0,58mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 10 phút và dừng phản ứng bằng HCl 1N (2mL) để tạo ra dung dịch không màu, trong suốt. Trung hòa dung dịch này bằng natri bicacbonat bão hòa (4mL đến pH = 8) để tạo ra hỗn hợp đục, chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (2x20mL). Pha etyl axetat được cô và tinh chế trên cột silicagel (MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 1% đến 5% trong 30 phút) để tạo ra tert-butyl este của axit [{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-(2-morpholin-4-yl-etyl)-amino]-axetic dưới dạng chất rắn sùi bọt (0,21g, hiệu suất 62%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 5,38 phút (97,4%); nhiệt độ nóng chảy: 110-112°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,29 - 1,49 (m, 9H, $3CH_3$), 1,92 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,25 - 2,39 (m, 6H, $3CH_2$), 2,44 (dd, J = 4,5, 13,0 Hz, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,15 - 3,29 (m, 2H, CH_2), 3,52 (t, J = 4,6 Hz, 4H, $2CH_2$), 4,19 - 4,49 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,23 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 28,02, 31,21, 43,30, 45,09, 49,37, 50,05, 51,58, 53,33, 55,95, 56,39, 66,17, 69,32, 78,84, 115,00, 115,23, 127,39, 127,83, 129,78, 129,97, 133,31, 135,30, 138,56, 153,43, 155,02, 168,01, 170,96, 172,83 (có thêm 2 đỉnh trong vùng alkyl có thể là từ hai nguyên tử của nhóm alkyl cạnh nguyên tử nitơ của nhóm amit amit do đồng phân quay); LCMS MH = 593; Phân tích Tính toán đối với $C_{32}H_{40}N_4O_7$ + 0,1 H_2O: C, 64,65; H, 6,82; N, 9,42. Phân tích được: C, 64,31; H, 6,82; N, 9,24.

Bước 4: Bổ sung HCl 2M /ete (2,5mL) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)benzyl(2-morpholinoetyl)cacbamat (0,27g, 0,45mmol) trong diclometan (3mL). Kết tủa màu trắng được tạo thành gần như ngay lập tức. Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó lọc để tạo ra 3-(4-{4-[(2-Morpholin-4-yl-etylamino)-metyl]-benzyloxy}-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion hai hydroclorua dưới dạng chất rắn

màu vàng (176mg, hiệu suất 74%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 05/95 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 4,89 phút (95,4%); nhiệt độ nóng chảy: 258-260°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,94 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,44 (m, 1H, CHH), 2,55 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,03 - 3,23 (m, 2H, CH_2), 3,47 (br. s., 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 3,80 (br. s., 2H, CH_2), 3,92 - 4,10 (m, 2H, CH_2), 4,15 - 4,51 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5,12 (dd, J = 5,2, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,30 (s, 2H, CH_2), 7,27 - 7,38 (m, 2H, Ar), 7,44 - 7,52 (m, 1H, Ar), 7,53 - 7,65 (m, 4H, ArH), 9,43 - 9,67 (br.s, 1,3H, NH hoặc HCl), 10,97 (s, 1H, NH), 11,06 - 11,23 (br.s, 0,6H, NH hoặc HCl); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,22, 40,67, 45,15, 49,89, 51,62, 52,06, 54,93, 63,28, 69,03, 115,01, 115,33, 127,78, 129,81, 130,00, 130,17, 131,44, 133,35, 137,48, 153,30, 167,98, 170,96, 172,85; LCMS MH = 493; Phân tích Tính toán đối với $C_{27}H_{32}N_4O_5$,2HCl: + 1,1 H_2O, + 0,1CH_2Cl_2: C, 54,82; H, 6,18; N, 9,44; Cl, 13,13; Phân tích được: C, 54,56; H, 6,04; N, 9,31; Cl, 12,82.

5.188 3-(4-{4-[(2-HYDROXY-ETYLAMINO)-METYL]-BENZYLOXY}-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION

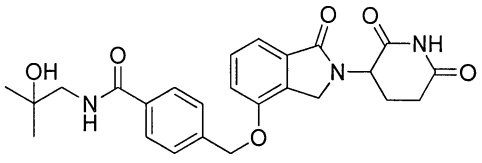


Bước 1: Bổ sung 2-aminoetanol (0,15mL, 2,41mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,60mL, 3,62mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,52g, 1,21mmol) trong axetonitril (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 40°C qua đêm và làm bay hơi trong chân không để tạo ra dầu, dầu này được trộn với metylen clorua (40mL), rửa bằng nước (3x20mL) và làm bay hơi tạo ra dầu trong (0,61g, hiệu suất thô 111%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,65g, 4,91mmol) vào hỗn hợp được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((2-hydroxyetylamino)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,61g, 1,34mmol) trong THF (15mL) trong bình nước đá và khuấy hỗn hợp này trong 10 phút. Hỗn hợp này được dừng một cách nhanh chóng bằng HCl 1N (~3mL) và trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa (6mL đến pH =

7) và sau đó chiết bằng metylen clorua (3x30mL). Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối (20mL) và cô để tạo ra chất rắn màu trắng nhợt có bọt (0,31g, hiệu suất 54%). Khuấy chất rắn này trong nước (15mL) và chiết bằng metylen clorua (4x20mL). Pha nước được làm đông lạnh nhanh chóng bằng hỗn hợp axeton/nước đã khô và được làm khô lạnh qua đêm. Chất rắn màu trắng phủ lông tơ sau quá trình khô lạnh có khối lượng là 83mg. Trộn chất rắn này với metylen clorua (2mL, hòa tan từng phần), bổ sung HCl 2M /ete (1,2mL, 6 đương lượng) và khuấy qua đêm. Lọc huyền phù này và rửa bằng dietyl ete. Chất rắn màu trắng được lọc và làm khô trong lò sấy chân không để tạo ra 3-(4-{4-[(2-hydroxy-etylamino)-metyl]-benzyloxy}-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion (57mg, hiệu suất 10% qua hai bước); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 5,13 phút (92,2%); nhiệt độ nóng chảy: 251-253°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,92 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,37 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,00 (m, 3H, CH_2, CHH), 3,68 (t, J = 5,4 Hz, 2H, CH_2), 4,11 - 4,20 (m, 2H, CH_2), 4,23 - 4,50 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,29 (s, 2H, CH_2), 7,29 - 7,37 (m, 2H, Ar), 7,43 - 7,64 (m, 5H, Ar), 9,18 - 9,41 (m, 2H, HClNH), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,21, 45,13, 48,40, 49,49, 51,62, 56,30, 69,07, 115,01, 115,32, 127,74, 129,81, 130,00, 130,33, 131,65, 133,35, 137,30, 153,34, 167,98, 170,98, 172,85; LCMS MH = 424; Tính toán theo phân tích đối với $C_{23}H_{25}N_3O_5$.HCl: C, 60,06; H, 5,70; N, 9,14; Cl, 7,71. Phân tích được: C, 48,95; H, 5,00; N, 7,28; Cl, 14,92.

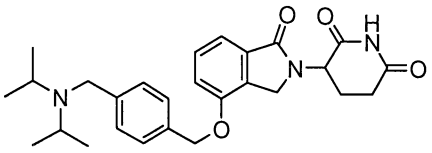
5.189 4-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)-1-OXOISOINDOLIN-4-YL OXY)METYL)-N-(2-HYDROXY-2METYLPROPYL)BENZAMIT



Bổ sung DIEA (0,527mL, 3,02mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 4-(clometyl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)benzamit (0,73g, 3,02mmol) và metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,839g, 2,87mmol) trong DMF (10mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Gia nhiệt dung dịch này đến nhiệt độ 40°C. Bổ sung K_2CO_3 (0,417g, 3,02mmol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn

hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ 35°C trong 1 ngày. Gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 80°C qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng. Lọc huyền phù và rửa bằng axetonitril (15mL). Dịch lọc được axit hóa bằng HCOOH (2mL). Tinh chế dung dịch này bằng HPLC điều chế, (Xbridge C_{18}, 10µm, 50 x 250mm, 143mL/phút, 240nm, 2/98/2 phút, gradient đến 95/5 axetonitril 0,1%FA / H_2O axit formic 0,1% trong 30 phút) để tạo ra 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)benzamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,18g, hiệu suất 12,8%): HPLC: (C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 25/75 axetonitril/H_3PO_4 0,1%) 4,72 (95,2%); nhiệt độ nóng chảy: 165-167°C; 1H NMR (DMSO-d6) δ 1,10 (s, 6H, CH3, CH3), 1,87 - 2,11 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,77 - 3,04 (m, 1H, CHH), 3,25 (d, J = 6,0 Hz, 2H, CH2), 4,31 (s, 1H, CHH), 4,42 (s, 1H, CHH), 4,55 (s, 1H, OH), 5,00 - 5,20 (m, 1H, NCH), 5,33 (s, 2H, CH2), 7,33 (dd, J = 5,7, 7,0 Hz, 2H, Ar), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 8,24 (t, J = 6,1 Hz, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) δ 22,27, 27,28, 31,11, 45,01, 50,12, 51,52, 68,92, 69,72, 114,96, 115,28, 127,15, 127,40, 129,73, 129,92, 133,28, 134,27, 139,59, 153,21, 166,30, 167,87, 170,89, 172,74; LCMS MH = 466; Phân tích Tính toán đối với C25H27N3O6 + 1 H2O: C, 62,10; H, 6,05; N, 8,69; Phân tích được: C, 62,00; H, 5,74; N, 8,65.

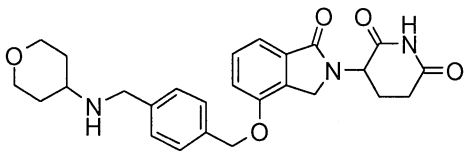
5.190 3-(4-{4-[(DIISOPROPYLAMINO)-METYL]-BENZYLOXY}-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Bổ sung diisopropylamin (2,95mL, 20,88mmol) vào dung dịch không màu được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,00g, 2,32mmol) trong axetonitril (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 100°C trong 2 ngày. Phản ứng này có thể không diễn ra hoàn toàn và hỗn hợp này được sử dụng trong bước tiếp theo bằng cách trao đổi dung môi với DMF mà không cần có bất kỳ bước tinh chế nào.

Bước 2: Hỗn hợp chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((diisopropylamino)metyl) benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,15g, 2,32mmol) và kali cacbonat (0,32g, 2,32mmol) trong DMF (15mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Lọc huyền phù này và rửa bằng DMF để tạo ra dịch lọc màu nâu và chất rắn màu trắng nhạt. Làm bay hơi dịch lọc để tạo ra dầu và tinh chế trên cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$ gradient từ 1% đến 9% trong 50 phút) để tạo ra 3-(4-{4-[(Diisopropylamino)-metyl]-benzyloxy}-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (38mg, hiệu suất 7%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 5,35 phút (95,8%); nhiệt độ nóng chảy: 201-203°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 12H, $4CH_3$), 1,90 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 2H, CHH, CHH), 2,82 - 3,05 (m, 2H, CHH, CHH), 3,61 (s, 2H, CH_2), 4,18 - 4,49 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,20 (s, 2H, CH_2), 7,26 - 7,55 (m, 7H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 20,60, 22,35, 31,21, 45,10, 47,35, 48,03, 51,58, 69,52, 114,95, 115,19, 127,56, 127,64, 129,81, 129,95, 133,29, 134,39, 142,81, 153,56, 168,02, 170,96, 172,83; LCMS MH = 464; Phân tích Tính toán đối với $C_{27}H_{33}N_3O_4$ + 1,1 H_2O: C, 67,09; H, 7,34; N, 8,69. Phân tích được: C, 66,73; H, 6,99; N, 8,56.

5.191 3-(1-OXO-4-{4-[(TETRAHYDRO-PYRAN-4-YLAMINO)-METYL]-BENZYLOXY}-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION

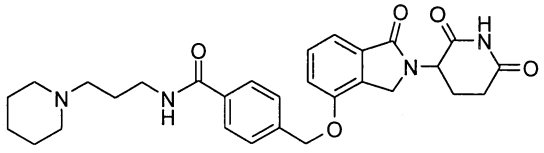


Bước 1: Bổ sung tetrahydro-2H-pyran-4-amin (0,29g, 2,90mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,5g, 1,16mmol) trong THF (10mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 45°C trong 3 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng này để loại bỏ chất rắn. Cô dịch lọc và chiết bằng nước và diclometan. Cô lớp hữu cơ này để tạo ra chất rắn màu vàng có bọt (0,50g, hiệu suất 87%), chất rắn này được tinh chế trên silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$ gradient từ 1% đến 10% trong 30 phút) để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(1-oxo-4-{4-[(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-metyl]-

benzyloxy}-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric dưới dạng dầu (0,40g, hiệu suất 70%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,10g, 0,90mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)metyl)benzyloxy)isoindolin-2-yl)pentanoat (0,40g, 0,81mmol) trong THF (15mL) trong bình nước đá. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút và sau đó dừng bằng HCl 1N (2mL) và trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa (3mL đến pH = 7). Khuấy hỗn hợp này với etyl axetat (30mL) và phân tách. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối (20mL) và cô để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt, hợp chất này được tinh chế trên cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$ gradient từ 1% đến 10% trong 30 phút) để tạo ra 3-(1-oxo-4-{4-[(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-metyl]-benzyloxy}-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (80,8mg, hiệu suất 22%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 4,89 phút (98,7%); nhiệt độ nóng chảy: 231-233°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,19-1,32(m, 3H, NH, CH_2), 1,74-1,79(m, 2H, CH_2), 1,96-2,00 (m, 1H, CHH), 2,37-2,47 (m, 1H, CHH), 2,51-2,60 (m, 2H, 2CH), 2,85-2,97 (m, 1H, CHH), 3,20-3,28 (m, 2H,CH_2), 3,73 (s, 2H, CH_2), 3,78-3,84 (m, 2H, CH_2), 4,22 - 4,44 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,31 - 7,51 (m, 7H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,32, 31,17, 33,10, 45,08, 49,08, 51,56, 52,36, 65,76, 69,45, 115,00, 115,18, 127,57, 127,94, 129,77, 129,95, 133,28, 134,64, 141,20, 153,46, 167,99, 170,95, 172,81; LCMS MH = 464; Phân tích Tính toán đối với $C_{26}H_{29}N_3O_5$ (0,5 H_2O): C, 66,09; H, 6,40; N, 8,89. Phân tích được: C, 65,90; H, 6,21; N, 8,62.

5.192 4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-YL)-1-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-ISOINDOL-4-YLOXYMETYL]-N-(3-PIPERIDIN-1-YL-PROPYL)-BENZAMIT



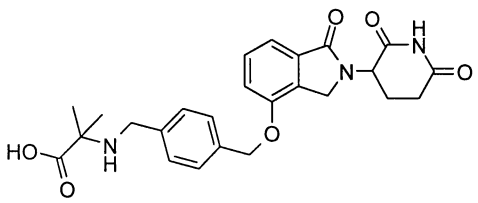
Bước 1: Bổ sung 3-(Piperidin-1-yl)propan-1-amin (411mg, 2,89mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 4-(clometyl)benzoyl clorua (546mg, 2,89mmol) trong axetonitril (10mL) thông qua xi lanh. Sau khi bổ sung xong khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong

phòng trong 20 phút và phản ứng này được hoàn thành. Bổ sung $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa, 20mL) vào hỗn hợp phản ứng này. Dung dịch trong này được chiết lại bằng EtOAc (3 x 25mL). Gom các lớp hữu cơ và làm khô bằng $MgSO_4$. Lọc hỗn hợp này và cô trong chân không để tạo ra 4-clometyl-N-(3-piperidin-1-yl-propyl)-benzamit dưới dạng dầu màu nâu sáng (700mg, 82%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo có các đặc tính sau: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,37 (d, J = 5,1 Hz, 2H, CH_2), 1,42 - 1,54 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1,66 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH_2), 2,23 - 2,39 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 3,19 - 3,31 (m, 2H, CH_2), 4,80 (s, 2H, CH_2), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 8,53 (t, J = 5,4 Hz, 1H, NH); LCMS MH = 295.

Bước 2: Bổ sung DMF (10mL) vào hỗn hợp chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (694mg, 2,374mmol), 4-(clometyl)-N-(3-(piperidin-1-yl)propyl)benzamit (700mg, 2,374mmol) và K_2CO_3 (328mg, 2,374mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 50°C qua đêm và bổ sung K_2CO_3 (150mg, 1,08mmol). Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng HCl (1N, dung dịch nước 8mL) sau đó bổ sung $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa 8mL) và nước muối (10mL). Lớp nước được chiết lại bằng diclometan (3 x 35mL). Gom các lớp hữu cơ và làm khô bằng $MgSO_4$. Lọc hỗn hợp này và cô. Tinh chế phần cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký ISCO để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn này được nghiền trong diclometan (1mL) và ete (15mL) để tạo ra 4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-N-(3-piperidin-1-yl-propyl)-benzamit dưới dạng chất rắn màu trắng (84mg, hiệu suất 6,8%): HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 18/82, (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 4,54min (98,5%); nhiệt độ nóng chảy: 183-185°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,37 (d, J = 5,1 Hz, 2H, CH_2), 1,43 - 1,54 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1,67 (quin, J = 7,0 Hz, 2H, CH_2), 1,93 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,31 (d, J = 5,7 Hz, 5H, CH_2, CH_2), 2,40 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,21 - 3,37 (m, 3H, CH_2, CHH), 4,28 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,45 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,12 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CHH), 5,32 (s, 2H, CH_2), 7,32 (dd, J = 7,6, 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 8,50 (t, J = 5,4 Hz, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,34, 24,05, 25,52, 26,19, 31,18, 37,97, 45,07, 51,59, 54,01, 56,43, 68,98, 115,03, 115,35, 127,25, 127,21, 129,78, 129,97, 133,34, 134,29, 139,58, 153,29, 165,73, 167,91, 170,96, 172,81; LCMS MH = 519; Phân tích Tính toán

đối với $C_{29}H_{34}N_4O_5$ + 0,4 H_2O: C, 66,24; H, 6,67; N, 10,66; Phân tích được: C, 66,17; H, 6,43; N, 10,53.

5.193 AXIT 2-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-YL)-1-OXO-2,3-DIHYDRO-1H ISOINDOL-4-YL OXYMETYL]-BENZYLAMINO}-2-METYL-PROPIONIC



Bước 1: Metyl este của axit 4-(4-{4-[(1-tert-Butoxycarbonyl-1-metyl-etylamino)-metyl]-benzyloxy}-1-oxo -1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-4-carbamoyl-butyric

Bổ sung tert-butyl 2-amino-2-metylpropanoat hydroclorua (272mg, 1,389mmol) và DIPEA (0,551mL, 3,16mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (600mg, 1,262mmol) trong axetonitril (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong 5 ngày và bổ sung EtOAc(50mL), $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 5mL) và nước muối (15mL). Chiết hỗn hợp này và cô lớp hữu cơ trong chân không. Tinh chế phần cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký ISCO để tạo ra 4-(4-{4-[(1-tert-Butoxycarbonyl-1-metyl-etylamino)-metyl]-benzyloxy}-1-oxo -1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-4-carbamoyl-butyric metyl este của axit chất rắn nhớt trong(470mg, hiệu suất 67%); LCMS MH = 554; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,21 (s, 6H, CH_3, CH_3), 1,44 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 1,97 - 2,32 (m, 4H, CH_2, CH_2, CH), 3,50 (s, 3H, CH_3), 3,58 (d, J = 5,7 Hz, 2H, CH_2), 4,39 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,52 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,72 (dd, J = 4,6, 10,1 Hz, 1H, CHH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,18 (s, 1H, NHH), 7,25 - 7,32 (m, 2H, Ar), 7,32 - 7,39 (m, 2H, Ar), 7,40 - 7,49 (m, 3H, Ar), 7,58 (s, 1H, NHH).

Bước 2: Tert-butyl este của axit 2-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl oxymetyl]-benzylamino}-2-metyl-propionic

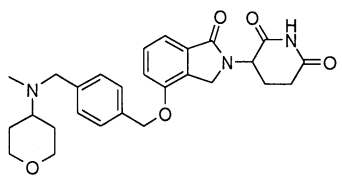
Bổ sung kali tert-butoxit (95mg, 0,849mmol) trong một phần vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((1-tert-butoxy-2-metyl-1-oxopropan-2-ylamino)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (470mg, 0,849mmol) trong tetrahydrofuran (Thể tích: 10mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc(50mL) và dừng bằng

HCl (1N, dung dịch nước, 3mL), sau đó bổ sung $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 3mL) và nước muối (15mL). Chiết hỗn hợp này và làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$. Lọc hỗn hợp này và cô trong chân không để tạo ra tert-butyl este của axit 2-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzylamino}-2-metyl-propionic dưới dạng chất rắn màu trắng (460mg, hiệu suất thô 104%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; LCMS MH = 522.

Bước 3: Axit 2-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl oxymetyl]-benzylamino}-2-metyl-propionic

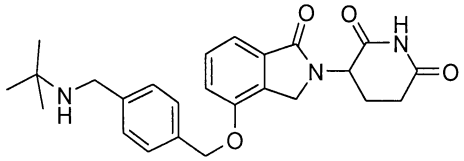
Bổ sung hydro clorua, 2M trong ete (8ml, 16,00mmol) vào huyền phù chứa tert-butyl 2-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)benzylamino)-2-metylpropanoat (360mg, 0,690mmol) trong DCM (2mL). Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 5 ngày trước khi cô trong chân không. Tinh chế phần cặn còn lại bằng HPLC điều chế để tạo ra axit 2-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzylamino}-2-metyl-propionic dưới dạng chất rắn màu trắng (125mg, 39%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 5-95% trong 10 phút, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 5,96min (98,4%); nhiệt độ nóng chảy: 271-272°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,32 (s, 6H, CH_3, CH_3), 1,93 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,88 (d, J = 18,5 Hz, 1H, CHH), 3,89 (s, 2H, CH_2), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CHH), 5,27 (s, 2H, CH_2), 7,26 - 7,37 (m, 2H, Ar), 7,40 - 7,58 (m, 5H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 23,26, 23,33, 31,18, 45,07, 46,38, 51,58, 61,65, 69,26, 115,16, 115,29, 127,66, 129,41, 129,77, 130,03, 133,30, 135,37, 136,33, 153,33, 167,97, 170,99, 172,81, 173,07; LCMS MH = 466; Phân tích Tính toán đối với $C_{25}H_{27}N_3O_6$+1,9 H_2O : C, 60,09; H, 6,21; N, 8,41; Phân tích được: C, 60,01; H, 5,98; N, 8,23.

5.194 3-(4-(4-((METYL(TETRAHYDRO-2H-PYRAN-4-YL)AMINO)METYL)BENZYLOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION FORMAT



(3-(4-(4-(Bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (150mg, 0,338mmol)) được huyền phù đặc trong MeCN (5mL). Bổ sung N-metyltetrahydro-2H-pyran-4-amin (136mg, 1,184mmol) vào hỗn hợp này và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc (100mL) và $NaHCO_3$ 1N (30mL). Cô lớp hữu cơ đục trong chân không và phần cặn còn lại được nghiền với nước (100mL) và Et_2O (~100mL). Thu chất rắn này bằng cách lọc và hút khô trên phễu lọc và sau đó đặt trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 40°C qua đêm để tạo ra 125mg chất rắn màu trắng. Chất rắn này được hòa tan trong DMF/HCl 1N (12mL / 1mL) và được tinh chế bằng cách bơm lên cột HPLC điều chế C-18. Sản phẩm này được rửa giải bằng gradient axetonitril/nước (axit formic 0,1% trong cả hai pha di động, 5% đến 50% MeCN trong thời gian 20 phút) và thu các phân đoạn bằng bộ khởi động khối. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô trong chân không để tạo ra 3-(4-(4-((metyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion format dưới dạng chất rắn màu trắng (25mg, hiệu suất 15%) dưới dạng chất rắn màu trắng: HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 17/83 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 4,48 phút (98,1%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,43 - 1,59 (m, 2H, CHH, CHH), 1,62 - 1,76 (m, 2H, CHH, CHH), 1,92 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,09 (s, 3H, CH_3), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,71 (m, 2H, CHH, CH), 2,82 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,18 - 3,32 (m, 2H, CHH, CHH), 3,55 (s, 2H, CH_2), 3,90 (dd, J = 3,8, 11,1 Hz, 2H, CHH, CHH), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,2, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,26 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,37 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 28,89, 31,18, 37,14, 45,07, 51,55, 56,77, 59,08, 66,61, 69,45, 114,99, 115,19, 127,60, 128,47, 129,78, 129,95, 133,28, 134,92, 139,93, 153,49, 167,99, 170,96, 172,81; LC/MS M+H = 478.

5.195 3-{4-[4-(TERT-BUTYLAMINO-METYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Điều chế metyl este của axit 4-{4-[4-(tert-Butylamino-metyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-4-carbamoyl-butyric

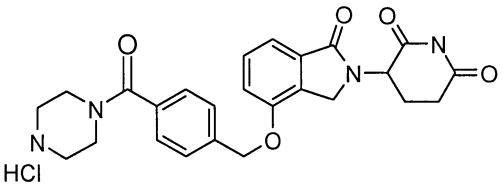
Bổ sung 2-metylpropan-2-amin (0,406mL, 3,86mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,611g, 1,285mmol) trong axetonitril (15mL). Khuấy hỗn hợp này trong sáu giờ và sau đó làm bay hơi dung môi để tạo ra dầu, khuấy dầu này trong nước (20mL) và metylen clorua (30mL). Huyền phù màu trắng thu được được lọc để tạo ra metyl este của axit 4-{4-[4-(tert-Butylamino-metyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-4-carbamoyl-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng (0,523g, hiệu suất 87%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,37 (s, 9H, 3CH_3), 1,97 - 2,34 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,50 (s, 3H, CH_3), 4,06 - 4,22 (m, 2H, CH_2), 4,35 - 4,61 (m, 2H, CH_2), 4,74 (dd, J = 5,0, 10,3 Hz, 1H, NCH), 5,24 - 5,37 (m, 2H, CH_2), 7,19 (br. s., 1H, NHH), 7,25 - 7,35 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,50 (m, 1H, Ar), 7,52 - 7,70 (m, 5H, NHH, Ar), 8,61 (br. s., 2H, NHHCl); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 24,96, 25,17, 30,36, 44,32, 44,77, 51,30, 53,40, 56,96, 69,01, 114,72, 115,24, 127,99, 129,59, 130,26, 132,17, 133,48, 137,55, 153,22, 167,80, 171,75, 172,51. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Điều chế 3-{4-[4-(tert-Butylamino-metyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion

Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,240g, 2,14mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((tert-butylamino)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,5g, 1,069mmol) trong THF (20mL) trong khay nước đá. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút và bổ sung HCl 1N (3mL) và trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa (6mL) đến pH=7. Bổ sung etyl axetat (50mL) vào hỗn hợp này và khuấy trong 5 phút. Pha hữu cơ được phân tách, rửa bằng nước muối (10mL) và làm bay hơi tạo ra chất rắn màu trắng có bọt (0,38g). Khuấy chất rắn trong ete (20mL) trong 1 giờ sau đó lọc để tạo ra 3-{4-[4-(tert-Butylamino-metyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,279g, hiệu suất 60%); nhiệt độ nóng chảy 194-196°C; HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,42 phút (95,4%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,04 - 1,21 (m, 9H, 3CH_3), 1,92 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,68 (br. s., 2H, CH_2), 4,18 - 4,47 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,27 - 7,53 (m, 7H, Ar), 10,88 - 11,20 (weak, 0H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 28,62, 31,21, 45,10, 45,88, 51,59, 69,45,

115,04, 115,19, 127,55, 128,19, 129,78, 129,97, 133,31, 134,69, 153,46, 168,01, 170,96, 172,82; LC/MS $(M+1)^+$ = 436; Tính toán theo phân tích đối với $C_{25}H_{29}N_3O_4$ +0,2 H_2O: C, 68,38; H, 6,75; N, 9,57. Phân tích được: C, 68,16; H, 6,62; N, 9,52.

5.196 3-{1-OXO-4-[4-(PIPERAZIN-1-CARBONYL)-BENZYLOXY]-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION HYDROCLORUA



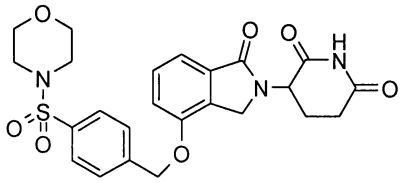
Bước 1: Bổ sung tert-butyl piperazin-1-carboxylat (1,9g, 10,20mmol) và N-metylmorpholin (1,1mL, 10,01mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 4-(clometyl)benzoyl clorua (1,890g, 10mmol) trong MeCN (30mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này được giữ ở nhiệt độ -20°C qua đêm, trong thời gian đó chất rắn được tạo thành. Pha loãng hỗn hợp này bằng lượng nước tương đương (khoảng 30mL) và thu chất rắn này bằng cách lọc hút và rửa bằng một phần nước khác (khoảng 20mL). Chất rắn còn lại trên phễu lọc được làm khô trong lò sấy chân không để tạo ra chất rắn màu trắng (1,93g). Một đợt chất rắn thứ hai được tạo thành trong nước rửa/dịch lọc kết hợp và được thu lại bằng cách lọc và làm khô để tạo ra tert-butyl este của axit 4-(4-clometyl-benzoyl)-piperazin-1-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (917mg, hiệu suất 27%). Phân tích LCMS cho thấy đợt thứ hai có độ tinh khiết cao hơn và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,41 (s, 9H, ^{t}Bu), 3,11 - 3,72 (m, 8H, 4 x CH_2), 4,80 (s, 2H, CH_2), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 27,97, 43,35, 45,48, 79,15, 127,32, 128,81, 135,56, 139,00, 153,76, 168,70; LCMS: MH = 339, 341.

Bước 2: Bổ sung DIEA (0,239mL, 1,369mmol) và kali cacbonat (0,189g, 1,369mmol) vào dung dịch chứa metyl 5-amino-2-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,400g, 1,369mmol) trong DMF (5,01mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 5 phút, bổ sung tert-butyl este của axit 4-(4-clometyl-benzoyl)-piperazin-1-carboxylic (0,455g, 1,342mmol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khoảng 17 giờ, hỗn hợp này được làm ấm lên đến 50°C trong 3 giờ và sau đó ở 60°C trong 22 giờ. Gia nhiệt hỗn hợp này tiếp đến 80°C trong khoảng 24 giờ.

Hỗn hợp sản phẩm thô được chuyển vào cốc thí nghiệm có chứa dung dịch AcOH 10% trong H_2O (50mL). Ngay lập tức, chất rắn màu trắng được tạo thành sau khi chuyển. Khuấy mạnh huyền phù đặc này và siêu âm trong 5 phút sau đó lọc trên phễu lọc thủy tinh cỡ lỗ trung bình. Rửa chất rắn này bằng nhiều nước (tổng thể tích dịch lọc khoảng 220mL) và hút khô để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt, chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (cột ISCO 80g, được rửa giải bằng MeCN trong gradient DCM) để tạo ra tert-butyl este của axit 4-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl-oxymetyl]-benzoyl}-piperazin-1-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (350mg, hiệu suất 46%). LCMS: MH = 563. Chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Bổ sung HCl (2mL, 4,00mmol, 2N trong Et_2O) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl axit 4-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl-oxymetyl]-benzoyl}-piperazin-1-carboxylic (350mg, 0,622mmol) trong DCM (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này trở nên đặc dần lên khi có sự hình thành chất rắn đáng kể. Huyền phù đặc quánh này được siêu âm nhanh và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 26 giờ. Pha loãng huyền phù đặc này bằng Et_2O (~40mL) và sau đó lọc. Lọc chất rắn màu trắng này, hút khô và sau đó rửa trên phễu lọc với EtOAc (50mL), sau đó rửa bằng MeCN (~50mL). Chất rắn còn lại được hút khô trên phễu lọc, sau đó làm khô trong lò sấy chân không để tạo ra 3-{1-oxo-4-[4-(piperazin-1-carbonyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (300mg, hiệu suất 97%): HPLC:C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 15/85 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 4,73 phút (96,7%); nhiệt độ nóng chảy: 285-287°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,92 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,33 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,02 - 3,24 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,50 - 4,03 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,28 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,45 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,13 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CH), 5,32 (s, 2H, CH_2), 7,21 - 7,39 (m, 2H, Ar), 7,42 - 7,62 (m, 5H, Ar), 9,11 (br. s., 2H, NH_2 salt), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 24,11, 32,89, 46,57, 47,35, 53,72, 70,93, 117,11, 117,41, 128,97, 129,46, 131,79, 132,02, 134,89, 137,07, 139,91, 155,13, 171,08, 172,79, 175,11, 179,00; LCMS: MH = 463; Tính toán theo phân tích đối với $C_{25}H_{26}N_4O_5 \cdot HCl$ + 0,6 H_2O: C, 58,90; H, 5,58; N, 10,99; Phân tích được: C, 58,91; H, 5,58; N, 10,78.

5.197 3-{4-[4-(MORPHOLIN-4-SULFONYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: 4-(4-Bromometyl-benzensulfonyl)-morpholin

Bổ sung nhỏ giọt dung dịch 4-(bromometyl)benzen-1-sulfonyl clorua (0,928g, 3,4mmol) trong ete (5mL) vào dung dịch được khuấy chứa morpholin (0,30mL, 3,4mmol) và TRIETYLAMIN (0,53mL, 3,8mmol) trong ete (5mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 17,5 giờ trước khi hòa tan huyền phù này trong axetonitril (80mL) và EtOAC (20mL). Rửa hỗn hợp này bằng nước muối (20mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO để tạo ra 4-(4-Bromometyl-benzensulfonyl)-morpholin dưới dạng chất rắn màu trắng (800mg, 73%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,77 - 2,94 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,54 - 3,70 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,81 (s, 2H, CH_2), 7,74 (s, 4H, Ar); LCMS MH = 320, 322.

Bước 2: Metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(morpholin-4-sulfonyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric

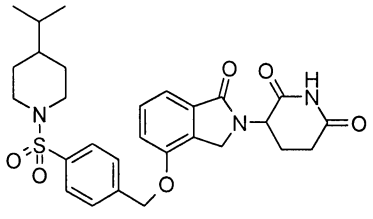
Metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (350mg, 1,2mmol), 4-(4-(bromometyl)phenylsulfonyl)morpholin (498mg, 1,6mmol) và K_2CO_3 (165mg, 1,2mmol) được trộn trong axetonitril (15mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ và bổ sung K_2CO_3 (15mg, 0,1mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 50°C trong 3,5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn này bằng DCM (2X20mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(morpholin-4-sulfonyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng (560mg, hiệu suất 88%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,01 - 2,33 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2,82 - 2,93 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,50 (s, 3H, CH_3), 3,59 - 3,68 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,47 (d, J = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,60 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,75 (dd, J = 4,7, 10,2 Hz, 1H, CHH), 5,41 (s, 2H, CH_2),

7,20 (s, 1H, NHH), 7,26 - 7,36 (m, 2H, Ar), 7,42 - 7,52 (m, 1H, Ar), 7,60 (s, 1H, NHH), 7,79 (s, 4H, Ar); LCMS MH = 532.

Bước 3: 3-{4-[4-(Morpholin-4-sulfonyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion

Bổ sung KALI TERT-BUTOXIT (130mg, 1,2mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(morpholinosulfonyl)benzyl oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (560mg, 1,1mmol) trong tetrahydrofuran (15mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 1 giờ và bổ sung KALI TERT-BUTOXIT (30mg, 0,28mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút và sau đó bổ sung MeOH (20mL), sau đó bổ sung HCl (dung dịch nước, 1N, 5mL). Bổ sung nước muối (15mL) và EtOAc (25mL) vào hỗn hợp này. Lọc hỗn hợp này và cô dịch lọc cho đến khi chất rắn bắt đầu kết tủa. Lọc hỗn hợp này và tinh chế chất rắn bằng chác khuấy trong hỗn hợp dung môi gồm MeOH (5mL), DCM (15mL) và EtOAc (15mL) để tạo ra 3-{4-[4-(Morpholin-4-sulfonyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (209mg, hiệu suất 39%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 35/65, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 5,06min (95,4%); nhiệt độ nóng chảy: 308-310°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,93 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,03 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 3,55 - 3,69 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,32 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,48 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,13 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,41 (s, 2H, CH_2), 7,34 (dd, J = 7,7, 10,0 Hz, 2H, Ar), 7,43 - 7,56 (m, 1H, Ar), 7,78 (s, 4H, Ar), 10,99 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,39, 31,16, 45,01, 45,85, 51,56, 65,22, 68,55, 114,97, 115,54, 127,87, 128,04, 129,87, 129,96, 133,40, 133,82, 142,44, 153,19, 167,91, 170,96, 172,83; LCMS MH = 500; Phân tích Tính toán đối với $C_{24}H_{25}N_3O_7S$ +0,5H_2O : C, 56,68; H, 5,15; N, 8,26; Phân tích được: C, 56,71; H, 5,00; N, 8,16.

5.198 3-{4-[4-(4-ISOPROPYL-PIPERIDIN-1-SULFONYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: 1-(4-Bromometyl-benzensulfonyl)-4-isopropyl-piperidin

Bổ sung nhỏ giọt dung dịch 4-(bromometyl)benzen-1-sulfonyl clorua (0,466g, 1,7mmol) trong ete (5mL) vào dung dịch được khuấy chứa 4-isopropylpiperidin (0,22g, 1,7mmol) và TRIETYL AMIN (0,26mL, 1,9mmol) trong ete (5mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung xong khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước (15mL) và nước muối (20mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không để tạo ra 1-(4-Bromometyl-benzensulfonyl)-4-isopropyl-piperidin dưới dạng chất rắn màu trắng (580mg, hiệu suất 93%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,78 (d, J = 6,8 Hz, 6H, CH_3, CH_3), 0,89 - 1,04 (m, 1H, CH), 1,06 - 1,25 (m, 2H, CH_2), 1,28 - 1,46 (m, 1H, CH), 1,55 - 1,73 (m, 2H, CH_2), 2,16 (td, J = 2,2, 11,9 Hz, 2H, CH_2), 3,68 (d, J = 11,7 Hz, 2H, CH_2), 4,79 (s, 2H, CH_2), 7,71 (d, J = 2,6 Hz, 4H, Ar); LCMS MH = 360, 362.

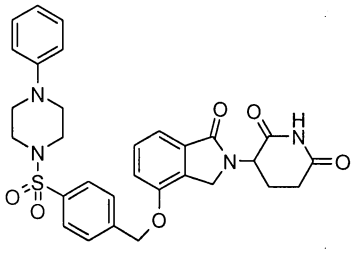
Bước 2: Metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(4-isopropyl-piperidin-1-sulfonyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric

Metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (360mg, 1,2mmol), 1-(4-(bromometyl)phenylsulfonyl)-4-isopropylpiperidin (577mg, 1,6mmol) và KALI CACBONAT (187mg, 1,4mmol) được trộn trong axetonitril (15mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 50°C trong 8 giờ và bổ sung K_2CO_3 (30mg, 0,2mmol) vào hỗn hợp phản ứng này. Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ trước khi bổ sung EtOAc (60mL) và nước (20mL) vào hỗn hợp phản ứng này. Chiết hỗn hợp này và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (20mL) và làm khô bằng $MgSO_4$. Cô lớp hữu cơ này và tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(4-isopropyl-piperidin-1-sulfonyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng (700mg, hiệu suất 99%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,78 (d, J = 6,8 Hz, 6H, CH_3, CH_3), 0,88 - 1,04 (m, 1H, CH), 1,07 - 1,25 (m, 2H, CH_2), 1,29 - 1,43 (m, 1H, CH), 1,57 - 1,73 (m, 2H, CH_2), 2,02 - 2,32 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 3,50 (s, 3H, CH_3), 3,69 (d, J = 11,7 Hz, 2H, CH_2), 4,46 (d, J = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,59 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,75 (dd, J = 4,7, 10,2 Hz, 1H, CHH), 5,38 (s, 2H, CH_2), 7,20 (s, 1H, NHH), 7,26 - 7,35 (m, 2H, Ar), 7,42 - 7,52 (m, 1H, Ar), 7,60 (s, 1H, NHH), 7,71 - 7,83 (m, 4H, Ar); LCMS MH = 572.

Bước 3: 3-{4-[4-(4-Isopropyl-piperidin-1-sulfonyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion

Bổ sung KALI TERT-BUTOXIT (151mg, 1,3mmol) trong một phần vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(4-isopropylpiperidin-1-ylsulfonyl) benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (700mg, 1,2mmol) trong tetrahydrofuran (12mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng EtOAc (80mL) và bổ sung HCl (1N, dung dịch nước, 3mL). Bổ sung $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa, 15mL) vào hỗn hợp này và chiết. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (30mL) và làm khô bằng $MgSO_4$. Cô lớp hữu cơ này và tinh chế chất rắn màu trắng thu được bằng cách khuấy trong EtOAc (10mL) và Axetonitril (10mL) để tạo ra 3-{4-[4-(4-Isopropyl-piperidin-1-sulfonyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (386mg, hiệu suất 58%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 55/45, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 5,76 phút (96,6%); nhiệt độ nóng chảy: 245-247°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0,78 (d, J = 6,8 Hz, 6H, CH_3, CH_3), 0,97 (dd, J = 5,5, 11,7 Hz, 1H, CH), 1,06 - 1,27 (m, 2H, CH_2), 1,36 (dq, J = 6,5, 13,1 Hz, 1H, CH), 1,57 - 1,71 (m, 2H, CH_2), 1,93 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,06 - 2,24 (m, 2H, CH_2), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,62 - 3,78 (m, 2H, CH_2), 4,31 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,47 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,13 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,38 (s, 2H, CH_2), 7,25 - 7,42 (m, 2H, Ar), 7,43 - 7,58 (m, 1H, Ar), 7,68 - 7,86 (m, 4H, Ar), 10,99 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 19,28, 22,30, 27,75, 31,08, 31,39, 44,92, 46,29, 51,43, 68,45, 114,86, 115,44, 127,56, 127,89, 129,80, 129,86, 133,30, 134,91, 141,89, 153,10, 167,84, 170,92, 172,79; LCMS MH = 540; Phân tích Tính toán đối với $C_{28}H_{33}N_3O_6S$ +0,3H_2O : C, 61,70; H, 6,21; N, 7,71; Phân tích được: C, 61,78; H, 6,00; N, 7,68.

5.199 3-{1-OXO-4-[4-(4-PHENYL-PIPERAZIN-1-SULFONYL)-BENZYLOXY]-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: 1-(4-Bromometyl-benzensulfonyl)-4-phenyl-piperazin

Bổ sung nhỏ giọt dung dịch 4-(bromometyl)benzen-1-sulfonyl clorua (0,847g, 3,14mmol) trong ete (5mL) vào dung dịch được khuấy chứa 1-phenylpiperazin (0,51g, 3,14mmol) và TRIETYL AMIN (0,482mL, 3,46mmol) trong dietyl ete (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 0°C trong 1,5 giờ. Bổ sung axetonitril (30mL) và EtOAC (100mL) vào hỗn hợp phản ứng này, sau đó bổ sung nước (30mL). Lọc hỗn hợp này để tạo ra chất rắn màu trắng. Chiết dịch lọc. Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Phần cặn còn lại được kết hợp với chất rắn màu trắng được tinh chế bằng ISCO để tạo ra 1-(4-Bromometyl-benzensulfonyl)-4-phenyl-piperazin dưới dạng chất rắn màu trắng (760mg, hiệu suất 61%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,95 - 3,08 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,13 - 3,25 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,80 (s, 2H, CH_2), 6,75 - 6,85 (m, 1H, Ar), 6,90 (d, J = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,10 - 7,29 (m, 2H, Ar), 7,57 - 7,90 (m, 4H, Ar); LCMS MH = 395, 397.

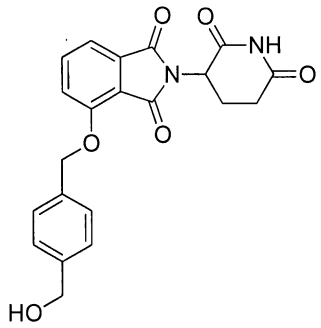
Bước 2: Metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{1-oxo-4-[4-(4-phenyl-piperazin-1-sulfonyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric

Metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (360mg, 1,2mmol), 1-(4-(bromometyl)phenylsulfonyl)-4-phenylpiperazin (584mg, 1,5mmol) và KALI CACBONAT (204mg, 1,5mmol) được trộn trong axetonitril (15mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 50°C trong 20 giờ và bổ sung K_2CO_3 (15mg, 0,1mmol) vào hỗn hợp phản ứng này. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 50°C trong 1,5 giờ trước khi bổ sung EtOAc (50mL) và nước (20mL) vào hỗn hợp này. Chiết hỗn hợp thu được và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (20mL). Cô lớp hữu cơ này trong chân không và tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{1-oxo-4-[4-(4-phenyl-piperazin-1-sulfonyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng (730mg, hiệu suất 98%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,01 - 2,33 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2,96 - 3,09 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,14 - 3,26 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,50 (s, 3H, CH_3), 4,46 (d, J = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,59 (d, J = 17,8 Hz, 1H, CHH), 4,74 (dd, J = 4,7, 10,2 Hz, 1H, CHH), 5,40 (s, 2H, CH_2), 6,80 (t, J = 7,3 Hz, 1H, Ar), 6,90 (d, J = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,15 - 7,24 (m, 3H, Ar, NH), 7,25 - 7,35 (m, 2H, Ar), 7,40 - 7,51 (m, 1H, Ar), 7,59 (s, 1H, NHH), 7,74 - 7,89 (m, 4H, Ar); LCMS MH = 607.

Bước 3: 3-{1-Oxo-4-[4-(4-phenyl-piperazin-1-sulfonyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion

Bổ sung kali tert-butoxit (127mg, 1,3mmol) trong một phần vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(4-phenylpiperazin-1-ylsulfonyl)benzyloxy)isoindolin-2-yl)pentanoat (730mg, 1,2mmol) trong tetrahydrofuran (15mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút trước khi bổ sung HCl (1N, dung dịch nước, 3mL) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp này, sau đó bổ sung DCM (50mL) và $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa, 15mL). Chất rắn màu trắng được kết tủa. Lọc hỗn hợp này và chiết dịch lọc. Cô lớp hữu cơ này trong chân không. Phần cặn còn lại được kết hợp với chất rắn này được tinh chế bằng cách khuấy trong dung môi hỗn hợp gồm THF (3mL) và DCM (25mL), sau đó nghiền trong DMF (5mL) ở nhiệt độ 80°C để tạo ra 3-{1-Oxo-4-[4-(4-phenyl-piperazin-1-sulfonyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (256mg, hiệu suất 37%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 50/50, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 5,15 phút (98,9%); nhiệt độ nóng chảy: 302-304°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,93 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,08 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 3,14 - 3,26 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,30 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,47 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,12 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CHH), 5,40 (s, 2H, CH_2), 6,80 (t, J = 7,3 Hz, 1H, Ar), 6,90 (d, J = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,20 (dd, J = 7,3, 8,6 Hz, 2H, Ar), 7,27 - 7,40 (m, 2H, Ar), 7,44 - 7,56 (m, 1H, Ar), 7,72 - 7,85 (m, 4H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,30, 31,08, 44,95, 45,70, 47,82, 51,46, 68,46, 114,87, 115,46, 116,04, 119,58, 127,79, 127,98, 128,86, 129,79, 129,88, 133,32, 133,96, 142,34, 150,22, 153,10, 167,83, 170,88, 172,74; LCMS MH = 575; Phân tích Tính toán đối với $C_{30}H_{30}N_4O_6S$ +0,3H_2O : C, 62,12; H, 5,32; N, 9,66; Phân tích được: C, 62,05; H, 5,18; N, 9,63.

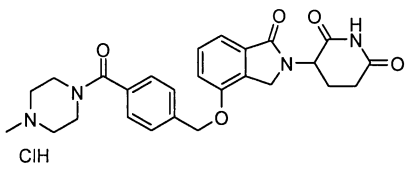
5.200 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)-4-((4-(HYDROXYMETYL)BENZYL)OXY)ISOINDOLIN-1,3-DION



Bổ sung 3-aminopiperidin-2,6-dion hydroclorua (0,915g, 5,56mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(4-(hydroxymetyl)benzyloxy)phtalic (1,4g, 4,63mmol) trong pyridin khô (15mL) và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 118°C trong khay dầu trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng thu được được để mát đến nhiệt độ trong phòng và được axit hóa bằng cách bổ sung từ từ dung dịch HCl 1N (~25mL). Hỗn hợp này được pha loãng thêm bằng nước (~170mL) và sau đó được siêu âm trong ~30 phút để giúp phá vỡ các cụm kết tủa rắn. Huyền phù đặc màu tối thu được được lọc trên phễu thủy tinh cỡ lỗ trung bình và rửa chất rắn màu tối bằng nước bổ sung (70mL). Bã lọc được hút khô và sau đó đặt trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 60°C trong 2,5 giờ để tạo ra 1,6g chất rắn màu xanh da trời tối. Chất rắn này được hòa tan trong hỗn hợp chứa DCM, MeCN và MeOH (~100mL mỗi loại) và được xử lý bằng than để loại màu. Hỗn hợp này được xoáy tròn và sau đó được lọc tự chảy bằng cách sử dụng giấy lọc. Dịch lọc/nước rửa (màu hổ phách tối) được xử lý một lần nữa với than để loại màu và sau đó được lọc trên đệm xelit. Cô dịch lọc trong thu được trong chân không đến khô để tạo ra chất rắn, nghiền chất rắn này với nước và lọc kèm hút. Rửa bã lọc bằng nước bổ sung (~100mL), hút khô và sau đó đặt trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ để tạo ra 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-((4-(hydroxymetyl)benzyl)oxy)isoindolin-1,3-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (1,2 gm, hiệu suất 68%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 15/85 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 5,08 phút (99,9%); nhiệt độ nóng chảy: 250-252; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,95 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,41 - 2,67 (m, 2H, CHH, CHH), 2,78 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,50 (d, J = 5,1 Hz, 2H, CH_2OH), 5,09 (dd, J = 5,4, 12,7 Hz, 1H, CH), 5,19 (t, J = 5,6 Hz, 1H, OH), 5,36 (s, 2H, CH_2O), 7,24 - 7,40 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,82 (dd, J = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,88, 30,83, 48,67, 62,53, 69,91, 115,40, 116,52, 120,18, 126,44, 127,09, 133,17, 134,31, 136,86, 142,32, 155,42, 165,21, 166,68, 169,81, 172,66. LCMS: M+Na = 417; MH không quan sát được trong phương pháp ion hóa dương; Tính

toán theo phân tích đối với $C_{21}H_{18}N_2O_6$: C, 63,96; H, 4,60; N, 7,10; Phân tích được: C, 63,77; H, 4,52; N, 7,32.

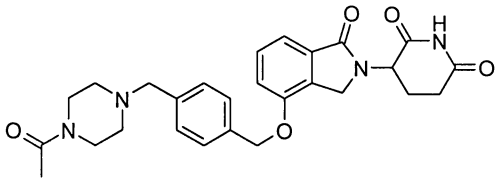
5.201 3-(4-((4-(4-METYLPIPERAZIN-1-CARBONYL)BENZYL)OXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION HYDROCLORUA



Bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat 1N (0,441mL, 0,441mmol) vào huyền phù được khuấy chứa 3-(1-oxo-4-(4-(piperazin-1-carbonyl)benzyloxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion hydroclorua (100mg, 0,200mmol) trong DMF (2mL), sau đó bổ sung iodometan (0,014mL, 0,220mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng. Sau khoảng 24 giờ, nạp thêm 5µL iodometan và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không và phần cặn còn lại được phân chia giữa EtOAc (100mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ 1N (10mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước bổ sung (40mL) và nước muối, sau đó làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế và sản phẩm này được rửa giải bằng gradient axetonitril/nước (axit formic 0,1% trong cả hai pha di động, 5% đến 30% MeCN trong thời gian 20 phút) và thu các phân đoạn bằng bộ khởi động khối. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và được xử lý với HCl 1N (4mL). Dung dịch được cô đến khô và phần cặn còn lại được xử lý với HCl 2N trong Et_2O (0,5mL). Các chất bay hơi được cô lại đến khô và làm khô chất rắn còn lại trong lò sấy chân không để tạo ra 3-(4-((4-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (41mg, 39%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 15/85 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 4,88 phút (95,7%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 15/85 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 4,88 phút (95,7%); nhiệt độ nóng chảy: 360-362°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,88 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,33 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,67 - 2,83 (m, 3H, CH_3), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,02 - 3,22 (m, 2H, CH_2), 3,23 - 3,64 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,28 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,45 (d, J = 17,6 Hz, ^1H, CHH), 4,98 - 5,21 (m, 1H, CH), 5,32 (s, 2H, CH_2), 7,22 - 7,42 (m, 2H, Ar), 7,46 - 7,55 (m, 3H, Ar), 7,56 - 7,63 (m, 2H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH), 11,31 - 11,77 (m, 1H, HCl); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ

24,21, 33,00, 43,95, 47,07, 53,53, 53,79, 70,87, 73,78, 116,96, 117,34, 129,26, 129,44, 131,81, 135,14, 136,04, 140,55, 155,19, 170,00, 170,91, 172,79, 174,75; LCMS: MH = 477; Tính toán theo phân tích đối với $C_{26}H_{28}N_4O_5 \cdot HCl$: C, 60,88; H, 5,70; N, 10,92; Phân tích được: C, 37,90; H, 4,33; N, 6,65.

5.202 3-{4-[4-(4-AXETYL-PIPERAZIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION

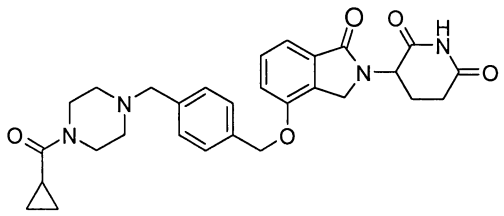


Bước 1: Bổ sung 1-(piperazin-1-yl)etanon (178mg, 1,392mmol) và DIPEA (0,608ml, 3,48mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(4-clometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (600mg, 1,392mmol) trong axetonitril (10mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, ở nhiệt độ 40°C trong 2,5 giờ và ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ trước khi dừng phản ứng này. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng diclometan (40mL) và rửa bằng nước (15mL) và nước muối (15mL). Làm khô lớp hữu cơ này bằng $MgSO_4$ và cô để tạo ra metyl este của axit 4-{4-[4-(4-Axetyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-4-carbamoyl-butyric dưới dạng dầu trong (840mg, hiệu suất thô 115%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; LCMS MH = 523.

Bước 2: Bổ sung KOtBu (156mg, 1,393mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 4-(4-(4-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-amino-5-oxopentanoat (728mg, 1,393mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ trước khi bổ sung KOtBu (30mg, 0,27mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và phản ứng này được hoàn thành. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng diclometan (50mL) và axit hóa bằng HCl (dung dịch nước 1N, 4mL). Chiết hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ (10mL) và nước muối (10mL). Lớp nước được chiết lại bằng diclometan (2 x 15mL). Gom các lớp hữu cơ và làm khô bằng $MgSO_4$. Lọc hỗn hợp này và cô để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn này được nghiền trong dietyl ete (30mL) và lọc để tạo ra 3-

{4-[4-(4-axetyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (500mg, hiệu suất 67,5%): HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 15/85, (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 4,03min (99,4%); nhiệt độ nóng chảy: 208-210°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,05 (m, 4H, CH_3, CHH), 2,23 - 2,40 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2,40 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,36 - 3,46 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,49 (s, 2H, CH_2), 4,26 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 4H, Ar), 7,37 - 7,61 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,12, 22,33, 31,18, 40,77, 45,06, 45,60, 51,55, 52,19, 52,74, 61,49, 69,36, 114,96, 115,22, 127,64, 128,94, 129,80, 129,93, 133,28, 135,33, 137,70, 153,48, 167,97, 168,03, 170,96, 172,81; LCMS MH = 491; Phân tích Tính toán đối với $C_{27}H_{30}N_4O_5$ + 0,3 H_2O: C, 65,39; H, 6,22; N, 11,30; Phân tích được: C, 65,31; H, 6,34; N, 11,32.

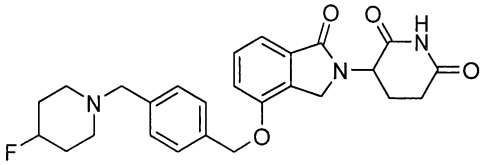
5.203 3-{4-[4-(4-XYCLOPROPANCARBONYL-PIPERAZIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Bổ sung xyclopropyl(piperazin-1-yl)metanon (0,257mL, 1,810mmol) và DIPEA (0,608mL, 3,48mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin -2-yl)-5-oxopentanoat (600mg, 1,392mmol) trong axetonitril (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch màu xanh lá cây nhạt thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày và phản ứng này được hoàn thành. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng diclometan (40mL) và chiết bằng nước (15mL) và nước muối (15mL). Làm khô lớp hữu cơ này bằng $MgSO_4$. Cô hỗn hợp này để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(4-xyclo propancarbonyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric dưới dạng dầu trong (900mg, hiệu suất thô 118%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm: LCMS MH = 549.

Bước 2: Bổ sung KOtBu (203mg, 1,810mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit metyl 5-4-carbamoyl-4-{4-[4-(4-xyclopropancarbonyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric (764mg, 1,392mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch màu vàng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút và phản ứng này được hoàn thành. Phản ứng này được pha loãng bằng diclometan (60mL) và dừng ở nhiệt độ 0°C bằng HCl (1N, dung dịch nước, 3mL) đến pH = 2. Bổ sung $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa, 10mL) và nước muối (15mL) vào hỗn hợp này. Chiết hỗn hợp này và lớp nước được chiết lại bằng diclometan (2 x 25mL). Gom các lớp hữu cơ và làm khô bằng $MgSO_4$. Lọc hỗn hợp này và cô. Phần cặn còn lại được nghiền trong dietyl ete (50mL) và lọc để tạo ra 3-{4-[4-(4-xyclopropancarbonyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (578mg, hiệu suất 80%): HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 15/85, (axetonitril/H_3PO_4 0,1%), 7,29min (99,8%); nhiệt độ nóng chảy: 233-235°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,60 - 0,77 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1,87 - 2,08 (m, 2H, CH_2), 2,24 - 2,48 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2,54 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,39 - 3,55 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,57 - 3,74 (m, 2H, CH_2), 4,26 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,28 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 6,83, 10,05, 22,27, 31,11, 41,46, 44,70, 44,99, 51,48, 52,20, 52,87, 61,44, 69,30, 114,89, 115,15, 127,57, 128,89, 129,73, 129,86, 133,23, 135,26, 137,65, 153,41, 167,92, 170,78, 170,89, 172,74; LCMS MH = 517; Phân tích Tính toán đối với $C_{29}H_{32}N_4O_5$ + 0,2 H_2O: C, 66,96; H, 6,28; N, 10,77; Phân tích được: C, 66,90; H, 6,41; N, 10,71.

5.204 3-{4-[4-(4-FLO-PIPERIDIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



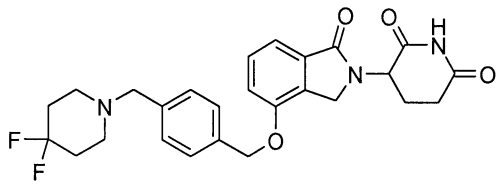
Bước 1: Bổ sung by DIPEA (0,608mL, 3,48mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (600mg, 1,392mmol) và 4-flopiperidin hydroclorua (233mg, 1,671mmol) trong

axetonitril (10mL) trong môi trường khí nitơ. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và ở nhiệt độ 70°C trong 3 giờ trước khi bổ sung K_2CO_3 (192mg, 1,392mmol) vào hỗn hợp phản ứng này. Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Bổ sung K_2CO_3 (40mg, 0,29mmol) và 4-flopiperidin hydroclorua (35mg, 0,25mmol) vào hỗn hợp phản ứng này, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60°C trong 7 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng diclometan (50mL) và chiết bằng nước muối (20mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô đặc lại để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(4-flo-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric dưới dạng dầu dính màu xanh lá cây nhạt (760mg, hiệu suất thô 110%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo có đặc tính: LCMS MH = 498.

Bước 2: Bổ sung KOtBu (203mg, 1,810mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(4-flo-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric (693mg, 1,392mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút và phản ứng này được hoàn thành. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng diclometan (50mL) và bổ sung HCl (1N, dung dịch nước, 4mL) đến pH = 1. Chiết hỗn hợp này bằng hỗn hợp chứa $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 10mL) và nước muối (15mL). Lớp nước được chiết lại bằng diclometan (2 x 25mL). Kết hợp các lớp hữu cơ và làm khô bằng $MgSO_4$. Lọc hỗn hợp này và cô. Tinh chế phần cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký ISCO để tạo ra 3-{4-[4-(4-flo-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (215mg, hiệu suất 33%): HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 18/82, axetonitril/H_3PO_4 0,1%), 4,02min (98,9%); nhiệt độ nóng chảy: 141-143°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,57 - 2,06 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2,19 - 2,34 (m, 2H, CH_2), 2,35 - 2,55 (m, 3H, CH_2, CHH), 2,54 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,47 (s, 2H, CH_2), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,52 - 4,82 (m, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,26 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,56 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,29, 31,09 (d, J = 19,8 Hz, M_{19}), 31,10, 45,00, 48,92 (d, J_{C-F} = 6,6 Hz), 51,49, 61,43, 69,34, 88,43 (d, J = 168,4 Hz, M_{14}), 114,87, 115,15, 127,56, 28,74, 129,73, 129,87, 133,23, 135,12, 138,21, 153,44, 167,93, 170,90, 172,76; LCMS MH = 466; Phân tích Tính toán đối với

$C_{26}H_{28}FN_3O_4$ + 0,2 H_2O: C, 66,57; H, 6,10; N, 8,96; Phân tích được: C, 66,35; H, 6,29; N, 8,79.

5.205 3-{4-[4-(4,4-DIFLO-PIPERIDIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION

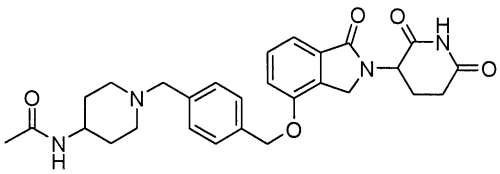


Bước 1: Bổ sung Na_2CO_3 (160mg, 1,160mmol) và DIPEA (0,507mL, 2,90mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (500mg, 1,160mmol) và 4,4-diflopiperidin hydroclorua (274mg, 1,741mmol) trong axetonitril (10mL) trong môi trường khí nitơ. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 50°C trong 8 giờ và dừng phản ứng này. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng diclometan (50mL) và chiết bằng nước muối (20mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(4,4-diflo-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (630mg, hiệu suất thô 105%). Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo có đặc tính: LCMS MH = 516.

Bước 2: Bổ sung KOtBu (151mg, 1,344mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(4,4-diflo-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric (630mg, 1,222mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 5 phút và phản ứng này được hoàn thành. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng diclometan (50mL) và axit hóa bằng HCl (1N, dung dịch nước 3mL) đến pH = 2. Chiết hỗn hợp này bằng hỗn hợp gồm $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa, 5mL) và nước muối (10mL). Làm khô lớp hữu cơ này bằng $MgSO_4$ và cô. Phần cặn còn lại được khuấy trong ete (50mL) và lọc hỗn hợp này để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn này được nghiền trong EtOAc (5mL) và lọc để tạo ra 3-{4-[4-(4,4-diflo-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (215mg, 36%): HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 18/82 (axetonitril/H_3PO_4 0,1%): t_R = 4,17 (99,4%); nhiệt độ nóng chảy: 193-195°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,84 - 2,09 (m, 5H,

CH_2, CH_2, CHH), 2,34 - 2,49 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2,54 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,55 (s, 2H, CH_2), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,33 (d, 4H, M_{01}), 7,40 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,29, 31,12, 33,25 (t, J_{C-F} = 20,9 Hz), 45,00, 49,12, 51,51, 60,40, 69,29, 114,89, 115,16, 122,68 (t, J_{C-F} = 239,9 Hz), 127,60, 128,84, 129,73, 129,88, 133,24, 135,32, 137,72, 153,42, 167,93, 170,91, 172,76; LCMS MH = 484; Phân tích Tính toán đối với $C_{26}H_{27}F_2N_3O_5$ + 1 H_2O: C, 62,27; H, 5,83; N, 8,39, Phân tích được: C, 62,09; H, 5,73; N, 8,17.

5.206 N-(1-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-YL)-1-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-ISOINDOL-4-YLOXYMETYL]-BENZYL}-PIPERIDIN-4-YL)-AXETAMIT

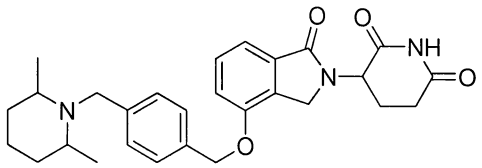


Bước 1: Bổ sung N-(piperidin-4-yl)axetamit (215mg, 1,509mmol), N-etyl-N-isopropyl propan-2-amin (0,405mL, 2,321mmol) và K_2CO_3 (160mg, 1,160mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(clometyl) benzyloxy)-1-oxoiso indolin-2-yl)-5-oxopentanoat (500mg, 1,160mmol) trong axetonitril (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng diclometan (70mL) và chiết bằng nước muối (20mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô để tạo ra metyl este của axit 4-{4-[4-(4-axetylamino-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-4-carbamoyl-butyric dưới dạng dầu nhớt (705mg, hiệu suất thô 113%). Hợp chất được sử dụng có đặc tính: LCMS MH = 537.

Bước 2: Bổ sung KOtBu (130mg, 1,160mmol) vào huyền phù chứa metyl este của axit 4-{4-[4-(4-axetylamino-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-4-carbamoyl-butyric (622mg, 1,16mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp màu vàng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ và bổ sung KOtBu (60mg, 0,46mmol) vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được hoàn thành trong 10 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng diclometan (30mL) và axit hóa bằng HCl (1N, dung dịch nước 4mL) và sau đó trung hòa bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa, 5mL). Chiết hỗn hợp này bằng nước muối

(10mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô để tạo ra chất rắn màu trắng, chất rắn này được nghiền bằng ete (30mL). Lọc hỗn hợp này để tạo ra N-(1-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-piperidin-4-yl)-axetamit dưới dạng chất rắn màu trắng (293mg, hiệu suất 50%): HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 15/85, (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 4,85 phút (99,1%); nhiệt độ nóng chảy: 270-272°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,26 - 1,44 (m, 2H, CH_2), 1,62 - 1,73 (m, 2H, CH_2), 1,77 (s, 3H, CH_3), 1,89 - 2,05 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,34 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,65 - 2,79 (m, 2H, CH_2), 2,81 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,40 - 3,57 (m, 3H, CH_2, CHH), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,24 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,38 - 7,56 (m, 3H, Ar), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H, NH), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 22,69, 31,18, 31,60, 45,07, 45,86, 51,55, 51,94, 61,80, 69,41, 114,94, 115,20, 127,61, 128,78, 129,80, 129,93, 133,28, 135,12, 138,50, 153,49, 167,99, 168,23, 170,96, 172,81; LCMS MH = 505; Phân tích Tính toán đối với $C_{28}H_{32}N_4O_5$ + 0,5 H_2O: C, 65,48; H, 6,48; N, 10,91; Phân tích được: C, 65,58; H, 6,40; N, 10,76.

5.207 3-(4-(4-((2,6-DIMETYLPIPERIDIN-1-YL)METYL)BENZYLOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION

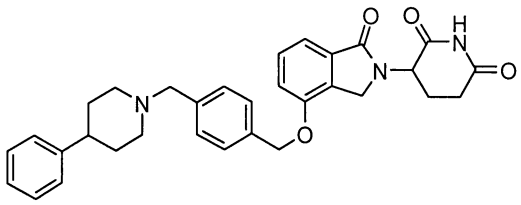


Bước 1: Bổ sung Cis-2,6-dimetylpiperidin (0,354mL, 2,63mmol) vào dung dịch $CNCH_3$ chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,5g, 1,052mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này. Cô dịch lọc bằng máy cô quay chân không để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-(4-((2,6-dimetylpiperidin-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat dưới dạng chất rắn (0,6g, 112%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Bổ sung kali tert-butoxit (0,133g, 1,182mmol) vào dung dịch THF chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((2,6-dimetylpiperidin-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,6g, 1,182mmol) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C

trong 10 phút. Dừng phản ứng của hỗn hợp này bằng dung dịch HCl 1N (2mL), sau đó bằng 20mL $NaHCO_3$ (bão hòa) và EtOAc (20mL). Sau khi chiết, rửa lớp hữu cơ bằng 20mL nước, sau đó bằng nước muối (10mL) và cô để tạo ra 3-(4-(4-((2,6-dimetylpiperidin-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,33g, 59%). nhiệt độ nóng chảy: 205-207°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient axetonitril/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O từ 5/95 đến 100/0 trong 5 phút và lưu ở 100/0 trong 5 phút: t_R = 4,74min (96%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0,94 (d, J = 6,2 Hz, 6H, CH_3, CH_3), 1,14 - 1,38 (m, 3H, CHH, CH_2), 1,42 - 1,74 (m, 3H, CH_2, CHH), 1,87 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,47 (m, 3H, CH_2, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,70 (s, 2H, CH_2), 4,19 - 4,48 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,20 (s, 2H, CH_2), 7,33 (dd, J = 2,6, 7,7 Hz, 2H, Ar), 7,39 (s, 4H, Ar), 7,43 - 7,56 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH),^13C NMR (DMSO-d_6) 21,98, 22,31, 23,66, 31,15, 34,04, 45,03, 51,51, 53,56, 57,41, 69,50, 114,88, 115,13, 127,26, 127,41, 129,75, 129,90, 133,24, 134,00, 142,84, 153,52, 167,96, 170,91, 172,76; LCMS: 476; Tính toán theo phân tích đối với $C_{28}H_{33}N_3O_4$ + 0,4 H_2O: C, 69,66; H, 7,06; N, 8,70; Phân tích được: C, 69,46; H, 7,10; N, 8,41.

5.208 3-{1-OXO-4-[4-(4-PHENYL-PIPERIDIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION

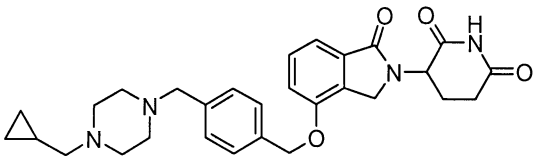


Bước 1: Bổ sung 4-phenylpiperidin (0,27g, 1,67mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,28mL, 1,67mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,60g, 1,39mmol) trong axetonitril (15mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 50°C trong hai giờ và làm bay hơi để tạo ra dầu (1,20g, 86% hiệu suất thô).

Bước 2: Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,31g, 2,79mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-((4-phenylpiperidin-1-yl)metyl)benzyloxy)isoindolin-2-yl)pentanoat (0,77g, 1,39mmol) trong THF (15mL) trong bình nước đá và khuấy hỗn hợp này trong 10 phút. Hỗn hợp này được dừng nhanh

chóng bằng HCl 1N (4mL) và ngay lập tức được trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa (5,5mL đến pH = 7). Sau đó, khuấy hỗn hợp này với etyl axetat (25mL). Pha hữu cơ được phân tách, rửa bằng nước muối (15mL) và cô để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt, hợp chất này được tinh chế trên cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$ gradient từ 1% đến 7% trong 20 phút) để tạo ra 3-{1-Oxo-4-[4-(4-phenyl-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,42g, hiệu suất 58%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (axetonitril/H_3PO_4 0,1%), 4,80 phút (96,3%); nhiệt độ nóng chảy: 220-222°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,08- 0,10 (d, 2H, CH_2), 1,64-1,72 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1,96-2,07 (m, 3H, CH, CH_2), 2,39-2,42 (m, 1H, CHH), 2,51-2,60 (m, 1H, CHH), 2,85-2,97 (3H, CHH, CH_2), 3,52 (br. s, 2H, CH_2), 4,23 - 4,45 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,24 (s, 2H, CH_2), 7,15 - 7,52 (m, 12H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,34, 31,18, 32,94, 41,69, 45,07, 51,55, 53,52, 62,05, 69,40, 114,96, 115,22, 125,97, 126,64, 127,64, 128,29, 129,00, 129,81, 129,94, 133,30, 135,21, 138,37, 146,19, 153,50, 167,99, 170,97, 172,82; LCMS MH = 524; Phân tích Tính toán đối với $C_{32}H_{33}N_3O_4$: (+ 0,50 H_2O): C, 72,16; H, 6,43; N, 7,89. Phân tích được: C, 71,83; H, 6,31; N, 7,80.

5.209 3-{4-[4-(4-XYCLOPROPYLMETYL-PIPERAZIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION

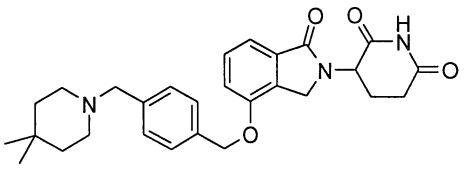


Bước 1: Bổ sung 1-(xyclopropylmetyl)piperazin (0,35mL, 2,33mmol) vào dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,50g, 1,06mmol) trong axetonitril (50mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 và một nửa giờ và sau đó cô để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(4-xyclopropylmetyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng có bọt (0,83g, hiệu suất thô 146%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,29g, 2,57mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-

yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,57g, 1,06mmol) trong THF (15mL) trong bình nước đá. Khuấy hỗn hợp này trong 15 phút và dừng phản ứng bằng HCl 1N (~3mL) và trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa (6mL đến pH = 7). Khuấy hỗn hợp này với etyl axetat (20mL) và sau đó rửa pha hữu cơ bằng nước muối (15mL), phân tách và cô để tạo ra chất rắn màu trắng nhợt có bọt. Tinh chế chất rắn này trên cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$ gradient từ 1% đến 9% trong 70 phút) để tạo ra 3-{4-[4-(4-xyclopropylmetyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng bột màu trắng (270mg, hiệu suất 51%); nhiệt độ nóng chảy: 176-178°C; HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 4,05 phút (97,0%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,08- 0,10 (d, 2H, CH_2), 0,45- 0,47 (d, 2H, CH_2), 0,80-0,83 (m, 1H, CHH), 1,96-2,00 (m, 1H, CHH), 2,27-2,60 (nhiều píc bị chồng lấp, 12H, CH_2, CH_2, CH_2, CH_2, CH_2, CHH, CHH), 2,85-2,97 (m, 1H, CHH), 3,48 (s, 2H, CH_2), 4,22 - 4,44 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,30 - 7,34 (m, 4H, Ar), 7,45 - 7,51 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 3,69, 7,75, 22,34, 31,18, 45,07, 51,55, 52,03, 52,37, 61,54, 62,36, 69,40, 114,96, 115,22, 127,63, 128,89, 129,80, 129,93, 133,29, 135,24, 137,92, 153,49, 167,99, 170,96, 172,82; LCMS MH = 503; Phân tích Tính toán đối với $C_{29}H_{34}N_4O_4$: (+ 1,0 H_2O): C, 66,90; H, 6,97; N, 10,76. Phân tích được: C, 66,67; H, 6,63; N, 10,42.

5.210 3-{4-[4-(4,4-DIMETYL-PIPERIDIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION

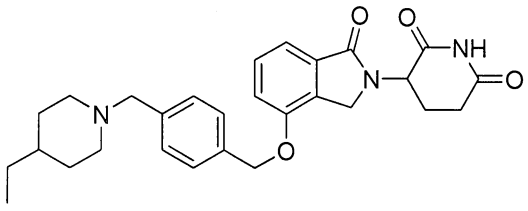


Bước 1: Bổ sung 4,4-dimetylpiperidin hydroclorua (0,23g, 1,53mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,46mL, 2,81mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(clometyl) benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,55g, 1,28mmol) trong axetonitril (15mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này qua đêm và sau đó cô để tạo ra dầu, tinh chế dầu này trên cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$ gradient từ 1% đến 9% trong 60 phút) để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(4,4-dimetyl-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric dưới

dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,60g, hiệu suất 92%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,33g, 2,94mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((4,4-dimetylpiperidin-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,59g, 1,16mmol) trong THF (15mL) trong bình nước đá. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút và dừng nhanh chóng bằng HCl 1N (4mL) và ngay lập tức trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa (5,5mL đến pH = 7). Sau đó khuấy hỗn hợp này với etyl axetat (25mL). Pha hữu cơ được phân tách, rửa bằng nước muối (15mL) và cô để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt, hợp chất này được tinh chế trên cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$ gradient từ 1% đến 9% trong 40 phút) để tạo ra 3-{4-[4-(4,4-dimetyl-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng bột mịn màu trắng (150mg, hiệu suất 27%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (axetonitril/H_3PO_4 0,1%), 4,64 phút (96,2%); nhiệt độ nóng chảy: 168-170°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,95(s, 6H, $2CH_3$), 1,49 (br. s, 4H, CH_2, CH_2), 1,96-2,00 (m, 1H, CHH), 2,37-2,43 (m, 1H, CHH), 2,51-2,60 (m, 1H, CHH), 2,86-2,98 (3H, CHH, CH_2), 3,50 (br. s, 2H, CH_2), 4,23 - 4,45 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,25 (s, 2H, CH_2), 7,31 - 7,51 (m, 7H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,35, 27,94, 31,18, 37,16, 45,06, 48,91, 51,56, 69,28, 114,97, 115,26, 127,69, 129,80, 129,94, 133,31, 153,44, 167,98, 170,97, 172,82; LCMS MH = 476; Phân tích Tính toán đối với $C_{28}H_{33}N_3O_4$: C, 70,71; H, 6,99; N, 8,84. Phân tích được: C, 66,15; H, 6,50; N, 8,02.

5.211 3-(4-(4-((4-ETYLPIPERIDIN-1-YL)METYL)BENZYLOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION

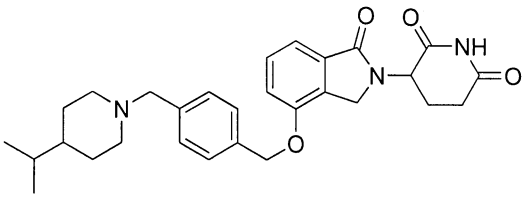


Bước 1: Bổ sung 4-etylpiperidin (0,34g, 3,00mmol) vào dung dịch axetonitril chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,64g, 1,346mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô bằng máy

cô quay chân không. Chất rắn thu được được chiết bằng CH_2Cl_2 (25mL) và nước (25mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (10mL), sau đó rửa bằng nước muối (10mL), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-(4-((4-etylpiperidin-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat dưới dạng chất rắn có bọt màu trắng nhợt (0,67g, 98%). Chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,148g, 1,320mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((4-etylpiperidin-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,67g, 1,320mmol). Dừng phản ứng này bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ bão hòa (5mL) sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (20mL) và 10mL nước, chiết, rửa bằng nước muối. Cô lớp hữu cơ này bằng máy cô quay chân không để tạo ra chất rắn màu vàng. Chất rắn này được hòa tan một phần trong CH_2Cl_2 (10mL) và bổ sung ete (5mL). Khuấy hỗn hợp này và lọc để tạo ra 3-(4-(4-((4-etylpiperidin-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn (250mg, 40%). nhiệt độ nóng chảy: 180-182°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient axetonitril/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O từ 5/95 đến 100/0 trong 5 phút và lưu ở 100/0 trong 5 phút: t_R = 4,85 phút (96%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,66 - 0,94 (m, 3H, CH_3), 0,99 - 1,14 (m, 3H, CH, CH_2), 1,15 - 1,29 (m, 2H, CH_2), 1,47 - 1,71 (m, 2H, CH_2), 1,78 - 1,92 (m, 2H, CH_2), 1,93 - 2,06 (m, 1H, CH), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m1H, CHH), 2,77 (d, J = 10,8 Hz, 2H, CH_2), 2,83 - 3,03 (m, 1H, CHH), 3,43 (s, 2H, CH_2), 4,13 - 4,50 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,21 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 11,18, 22,36, 28,76, 31,21, 31,65, 36,97, 45,09, 51,58, 53,37, 62,19, 69,47, 114,97, 115,21, 127,61, 128,79, 129,81, 129,95, 133,31, 135,06, 138,66, 153,53, 168,01, 170,96, 172,82; LCMS: 476; Tính toán theo phân tích đối với $C_{28}H_{38}N_3O_4$ + 0,8 H_2O: C, 68,63; H, 7,12; N, 8,58; Phân tích được: C, 68,66; H, 6,83; N, 8,44.

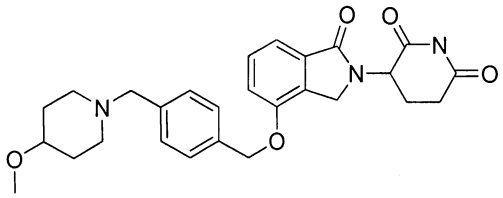
5.212 3-(4-(4-((4-ISOPROPYLPIPERIDIN-1-YL)METYL)BENZYLOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Bổ sung 4-isopropylpiperidin (0,294g, 2,314mmol) vào dung dịch axetonitril chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,5g, 1,052mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng này bằng máy cô quay chân không. Dầu thu được được đưa vào trong EtOAc (15mL) và chiết bằng nước (20mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (10mL), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-(4-((4-isopropylpiperidin-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat dưới dạng dầu. Hỗn hợp này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,12g, 1,069mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((4-isopropylpiperidin-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,548g, 1,05mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Dừng phản ứng này bằng cách bổ sung 2mL HCl (1N) và 5mL $NaHCO_3$ (bão hòa), sau đó bổ sung 20mL EtOAc và 10mL nước. Chiết hỗn hợp này và rửa lớp hữu cơ bằng nước (10mL) và nước muối (10mL) và cô. Chất rắn thu được được tinh chế trên cột ISCO để tạo ra 3-(4-(4-((4-isopropylpiperidin-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (65mg, 13%). nhiệt độ nóng chảy: 124-126°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient axetonitril/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O từ 5/95 đến 100/0 trong 5 phút và lưu ở 100/0 trong 5 phút: t_R = 4,98min (96,2%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 6H, CH_3,CH_3), 0,90 - 1,06 (m, 1H, CH), 1,07 - 1,25 (m, 2H, CH_2), 1,31 - 1,47 (m, 1H, CH), 1,51 - 1,63 (m, 2H, CH_2), 1,76 - 1,92 (m, 2H, CH_2), 1,93 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,74 - 2,88 (m, 2H, CH_2), 2,88 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,40-3,46 (br. s., 2H, CH_2), 4,19 - 4,47 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,25 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,38 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 19,66, 22,36, 28,88, 31,21, 31,94, 41,84, 45,09, 51,58, 53,63, 62,13, 69,45, 114,97, 115,21, 127,61, 128,80, 129,81, 129,95, 133,31, 135,04, 153,51, 168,01, 170,96, 172,82; LCMS: 490; Tính toán theo phân tích đối với $C_{29}H_{35}N_3O_4$ + 0,4 H_2O: C, 70,11; H, 7,26; N, 8,46; Phân tích được: C, 70,10; H, 7,37; N, 8,36.

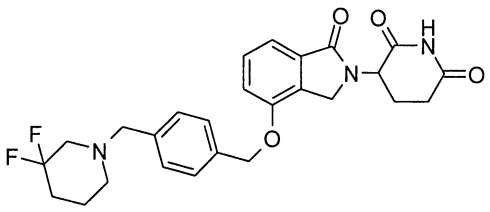
5.213 3-{4-[4-(4-METOXY-PIPERIDIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Bổ sung 4-metoxypiperidin (0,133g, 1,157mmol) và DIPEA (0,276mL, 1,578mmol) vào dung dịch axetonitril chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,5g, 1,052mmol). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cô hỗn hợp phản ứng này bằng máy cô quay chân không, tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(4-metoxy-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric dưới dạng dầu. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,236g, 2,104mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((4-metoxypiperidin-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,536g, 1,052mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ này trong 15 phút. Dừng phản ứng bằng cách bổ sung 10mL HCl 1N, sau đó bổ sung 25mL $NaHCO_3$ (bão hòa). Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (30mL). Cô lớp hữu cơ này để tạo ra chất rắn màu hơi vàng. Khuấy chất rắn này với ete qua đêm. Lọc huyền phù thu được để tạo ra 3-{4-[4-(4-metoxy-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,34g, 71%). nhiệt độ nóng chảy: 149-151°C. HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, gradient đến 95/5 axetonitril/H_3PO_4 0,1% trong 5 phút,: t_R = 4,60 phút (96%); ; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,28 - 1,51 (m, 2H, CH_2), 1,70 - 1,87 (m, 2H, CH_2), 1,90 - 2,15 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,34 - 2,45 (m, 1H, CHH), 2,56 - 2,69 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,80 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,08 - 3,19 (m, 1H, CH), 3,21 (s, 3H,°CH_3), 3,44 (s, 2H, CH_2), 4,18 - 4,53 (m, 2H, CH_2), 5,03 - 5,16 (m, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,23 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,57 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 30,63, 31,21, 50,48, 51,58, 54,77, 61,72, 69,44, 75,68, 114,95, 115,21, 127,62, 128,79, 128,83, 129,81, 129,95, 133,31, 135,12, 138,51, 153,51, 168,01, 170,96, 172,83; LCMS: 478; Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{31}N_3O_5$ + 0,1 H_2O: C, 67,40; H, 6,58; N, 8,73; Phân tích được: C, 67,32; H, 6,39; N, 8,52.

5.214 3-{4-[4-(3,3-DIFLO-PIPERIDIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION

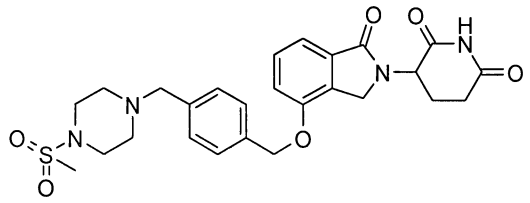


Bước 1: Bổ sung 3,3-diflopiperidin hydroclorua (199mg, 1,262mmol) và DIPEA (0,441mL, 2,52mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (600mg, 1,262mmol) trong axetonitril (10mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Cô hỗn hợp này và hòa tan trong diclometan (30mL) và chiết lại bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa 15mL). Cô lớp hữu cơ này để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(3,3-diflo-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (651mg, hiệu suất thô 100%). Chất rắn này được sử dụng trong bước thứ hai mà không cần tinh chế thêm: LCMS MH = 516.

Bước 2: Bổ sung KOtBu (142mg, 1,262mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(3,3-diflo-piperidin-1-ylmetyl)-benzyl oxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric (651mg, 1,262mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút trước khi pha loãng hỗn hợp này bằng diclometan (20mL). Hỗn hợp này được axit hóa bằng HCl (dung dịch nước 1N, 2mL) và trung hòa bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa 2mL), sau đó bổ sung nước muối (8mL) và diclometan (30mL). Chiết hỗn hợp này và lớp nước được chiết lại bằng diclometan (2 x 40mL). Kết hợp các lớp hữu cơ và làm khô bằng $MgSO_4$. Lọc hỗn hợp này và cô dịch lọc. Phần cặn còn lại được nghiền trong dietyl ete (50mL) và lọc để tạo ra 3-{4-[4-(3,3-diflo-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (540mg, hiệu suất 77%): HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 18/82, (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 4,44min (99,9%); nhiệt độ nóng chảy: 140-142°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,57 - 1,71 (m, 2H, CH_2), 1,76 - 2,08 (m, 3H, CH_2, CHH), 2,34 - 2,45 (m, 2H, CH_2), 2,45 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,68 (m, 3H, CH_2, CHH), 2,81 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,57 (s, 2H, CH_2), 4,20 - 4,32 (m, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,28 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ

21,38 - 21,71, 22,33, 31,18, 31,61 (t, J_{C-F} = 23,1 Hz), 45,07, 51,12, 51,55, 57,48 (t, J_{C-F} = 27,5 Hz), 60,56, 69,38, 114,94, 115,22, 121,05 (t, J_{C-F} = 241,0 Hz), 127,67, 128,82, 129,78, 129,93, 133,30, 135,40, 137,34, 153,49, 167,99, 170,96, 172,81 ; LCMS MH = 484; Phân tích Tính toán đối với $C_{26}H_{27}F_2N_3O_4$ + 1,3 H_2O: C, 61,6; H, 5,89; N, 8,29; Phân tích được: C, 61,39; H, 5,61; N, 8,00.

5.215 3-(4-(4-((4-(METYLSULFONYL)PIPERAZIN-1-YL)METYL)BENZYLOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION

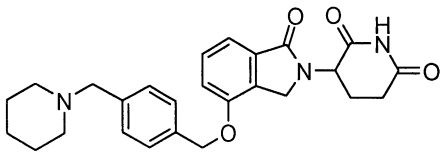


Bổ sung 1-(metylsulfonyl)piperazin (0,225g, 1,373mmol) và DIPEA (0,436mL, 2,64mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,455g, 1,056mmol) trong axetonitril (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 5,5 ngày. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng diclometan (40mL) và rửa bằng nước (20mL) và nước muối (20mL). Sau đó làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$) và sau khi lọc loại tác nhân làm khô, cô dung môi lại để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-(4-((4-(metylsulfonyl) piperazin-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bổ sung kali tert-butoxit (0,154g, 1,373mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,590g, 1,056mmol) trong THF (20mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng diclometan (50mL) và axit hóa bằng HCl (dung dịch nước 1N, 4mL). Rửa hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ (20mL) và nước muối (20mL). Lớp nước được chiết lại với diclometan (2 X 30mL). Các lớp hữu cơ sau khi được kết hợp lại được làm khô bằng $MgSO_4$. Sau khi lọc loại bỏ tác nhân làm khô, làm bay hơi dung môi. Phần cặn còn lại được khuấy trong hỗn hợp chứa metanol/diclometan: 50/50. Dịch lọc được tinh chế bằng ISCO nhanh (lượng tải khô, gradient, Metanol/diclometan: 0/100 đến 5/95 trong 30 phút), rửa giải sản phẩm ở 5/95. Sau đó làm bay hơi sung môi và khuấy phần cặn còn lại trong

ete. Lọc chất rắn và làm khô để tạo ra 3-(4-(4-((4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,32g, hiệu suất 2 bước là 58%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, axetonitril/H_3PO_4 0,1%: gradient 10/90 đến 90/10 trong 15 phút; 5 phút ở nhiệt độ 90/10: 6,23 phút (97,27%), 8,02 phút (2,25%); nhiệt độ nóng chảy: 158-160°C; 1H NMR (DMSO-d6) δ 1,87 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,31 - 2,48 (m, 5H, CH2, CH2, CHH), 2,53 - 2,69 (m, 1H, CHH), 2,86 (s, 3H, CH3), 2,89 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,02 - 3,20 (m, 4H, CH2, CH2), 3,53 (s, 2H, CH2), 4,16 - 4,33 (m, 1H, CHH), 4,34 - 4,53 (m, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, CH2), 7,25 - 7,40 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) δ 22,34, 31,18, 33,55, 45,06, 45,41, 51,55, 51,71, 61,14, 69,35, 114,96, 115,22, 127,66, 128,90, 129,80, 129,93, 133,28, 135,38, 137,69, 153,46, 167,97, 170,96, 172,81; Tính toán theo phân tích đối với $C_{26}H_{30}N_4O_6S$ + 0,2 H2O: C, 58,90, H, 5,78, N, 10,57; Phân tích được: C, 58,62, H, 5,51, N, 10,40.

5.216 3-[1-OXO-4-(4-PIPERIDIN-1-YLMETYL-BENZYLOXY)-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION

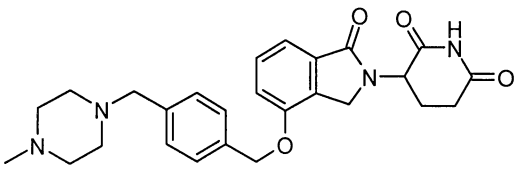


Bước 1: Bổ sung triphenylphosphen liên kết polyme (1~1,5mmol/g, 2,10g, 2,63mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric trong THF (20mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (0,52mL, 2,63mmol). Sau khi khuấy trong 15 phút, bổ sung (4-piperidin-1-ylmetyl-phenyl)-metanol (0,49g, 2,39mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó lọc. Làm bay hơi dịch lọc và tinh chế trên cột silicagel để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[1-oxo-4-(4-piperidin-1-ylmetyl-benzyloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng dầu (0,51g, hiệu suất 88%).

Bước 2: Bổ sung kali tert-butoxit (0,12g, 1,06mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[1-oxo-4-(4-piperidin-1-ylmetyl-benzyloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (0,51g, 1,06mmol) trong THF (8mL) ở nhiệt độ 0°C trong

10 phút. Dừng phản ứng của hỗn hợp này bằng HCl 1N (2mL) và trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa (4mL đến pH = 8). Rửa hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các pha etyl axetat sau khi được gom lại được làm bay hơi và tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 3-[1-oxo-4-(4-piperidin-1-ylmetyl-benzyloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,07g, hiệu suất 15%); HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 17/83 axetonitril/H_3PO_4 0,1%, 4,88 phút (98,8%); nhiệt độ nóng chảy: 186-188°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) d, 1,30 - 1,60 (m, 6H, 3CH_2), 1,91 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,22 - 2,36 (m, 4H, 2CH_2), 2,37 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,41 (s, 2H, CH_2), 4,19 - 4,48 (m, 2H, ArCH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,26 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) d 22,36, 23,99, 25,55, 31,21, 45,10, 51,58, 53,88, 62,54, 69,45, 114,97, 115,21, 127,59, 128,80, 129,81, 129,95, 133,31, 135,03, 138,58, 153,51, 168,01, 170,96, 172,83; LCMS MH = 448; Phân tích Tính toán đối với $C_{26}H_{29}N_3O_4$.: C, 69,78; H, 6,53; N, 9,39. Phân tích được: C, 66,86; H, 6,15; N, 8,99.

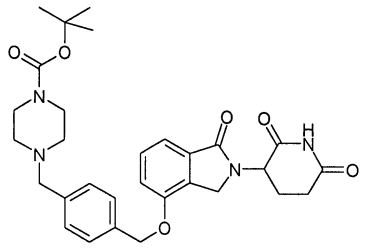
5.217 3-{4-[4-(4-METYL-PIPERAZIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Bổ sung triphenylphosphen liên kết polyme (1,6mmol/g, 1,36g, 1,85mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (0,45g, 1,54mmol) trong THF (20mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung diisopropyl diazen-1,2-dicarboxylat (0,37mL, 1,88mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút, bổ sung [4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-phenyl]-metanol (0,41g, 1,85mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ sau đó lọc, rửa bằng metanol (3 x 10mL) và metylen clorua (3 x 10mL). Dịch lọc sau khi được gom lại được làm bay hơi trong chân không để tạo ra dầu, dầu này được tinh chế trên cột silicagel (cột amin, MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 0% đến 2% trong 60 phút) để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric dưới dạng dầu trong (0,50g, hiệu suất 66%).

Bước 2: Bổ sung kali tert-butoxit (0,11g, 1,01mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric (0,50g, 1,01mmol) trong THF (15mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút và dừng bằng HCl 1N (3mL), trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa (4mL đến pH = 7) và chiết nhanh bằng etyl axetat (2 x 30mL). Các pha etyl axetat sau khi được gom lại được làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt, khuấy chất rắn này trong etyl axetat (10mL) trong 1 giờ. Lọc huyền phù này để tạo ra 3-{4-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,12g, hiệu suất 26%): HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, isocratic ở 10/90 trong 15 phút (axetonitril/H_3PO_4 0,1%), 9,82 phút (99,7%); nhiệt độ nóng chảy: 188-190°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,14 (s, 3H, CH_3), 2,20 - 2,46 (m, 9H, CHH, CH_2CH_2, CH_2CH_2), 2,55 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,05 (m, 1H, CHH), 3,45 (s, 2H, CH_2), 4,17 - 4,50 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,2, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,23 - 7,56 (m, 7H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,21, 45,09, 45,72, 51,58, 52,52, 54,71, 61,74, 69,44, 114,98, 115,23, 127,62, 128,88, 129,81, 129,95, 133,31, 135,17, 138,18, 153,51, 168,01, 170,96, 172,82; LCMS MH = 463; Phân tích Tính toán đối với $C_{26}H_{30}N_4O_4$: C, 67,51; H, 6,54; N, 12,11; Phân tích được: C, 67,23; H, 6,67; N, 11,78.

5.218 TERT-BUTYL ESTE CỦA AXIT 4-{4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-YL)-1-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-ISOINDOL-4-YLOXYMETYL]-BENZYL}-PIPERAZIN-1-CARBOXYLIC

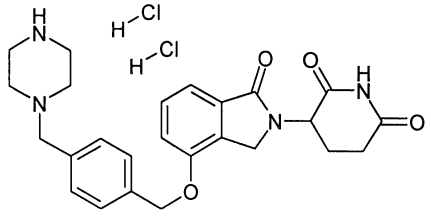


Bước 1: Bổ sung t-butyl-piperazin-carboxylat (0,86g, 4,6mmol) và DIPEA (0,62mL, 4,6mmol) vào dung dịch axetonitril chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(4-clometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (0,8g, 1,8mmol). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cô hỗn hợp này và chiết với EtOAc (30mL) và Na_2CO_3 (20mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (20mL) và nước muối (20mL), cô để tạo ra tert-butyl este của axit 4-{4-[2-(1-carbamoyl-3-metoxycarbonyl-propyl)-1-

oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-piperazin-1-carboxylic dưới dạng dầu, dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Bổ sung kali t-butoxit (0,3g, 2,7mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF (20mL) chứa tert-butyl este của axit 4-{4-[2-(1-carbamoyl-3-metoxycarbonyl-propyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-piperazin-1-carboxylic (1,04g, 1,8mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C và dừng bằng 5mL dung dịch HCl 1N, sau đó bằng 15mL dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (20mL). Cô lớp hữu cơ này trong chân không. Tinh chế dầu thu được trên cột silicagel, rửa giải bằng CH_2Cl_2 và metanol để tạo ra tert-butyl este của axit 4-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-piperazin-1-carboxylic dưới dạng dầu (170mg, 18%). nhiệt độ nóng chảy: 180-182°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient axetonitril/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O từ 5/95 đến 100/0 trong 5 phút và lưu ở 100/0 trong 5 phút: t_R = 5,03 phút (94%); LCMS MH = 549. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,38 (s, 9H, CH_3, CH_3,CH_3), 1,87 - 2,13 (m, 1H, CHH), 2,30 (t, J = 4,8 Hz, 4H, CH_2,CH_2), 2,40 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,30 (br. s., 4H, CH_2, CH_2), 3,48 (s, 2H, CH_2), 4,14 - 4,57 (m, 2H, CH_2), 5,00 - 5,17 (m, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 4H, Ar), 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,29, 27,96, 31,13, 45,02, 51,51, 52,28, 61,55, 69,33, 78,64, 114,91, 115,18, 127,58, 128,90, 129,76, 129,89, 133,25, 135,25, 137,70, 153,43, 153,71, 167,92, 170,91, 172,76; Tính toán theo phân tích đối với $C_{30}H_{36}N_4O_6$ + 0,2 H_2O: C, 65,25; H, 6,64; N, 10,15; Phân tích được: C, 64,96; H, 6,51; N, 10,11.

5.219 3-[1-OXO-4-(4-PIPERAZIN-1-YLMETYL-BENZYLOXY)-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Bổ sung t-butyl-piperazin-carboxylat (0,86g, 4,6mmol) và DIPEA (0,62mL, 4,6mmol) vào dung dịch axetonitril chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(4-clometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (0,8g, 1,8mmol). Sau

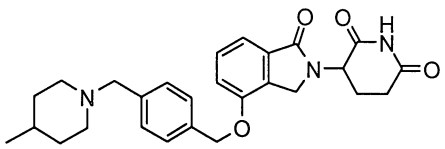
khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cô hỗn hợp này và chiết với EtOAc (30mL) và Na_2CO_3 (20mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (20mL) và nước muối (20mL) và cô để tạo ra tert-butyl este của axit 4-{4-[2-(1-carbamoyl-3-metoxycarbonyl-propyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-piperazin-1-carboxylic dưới dạng dầu, dầu được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Bổ sung kali t-butoxit (0,3g, 2,7mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF (20mL) chứa tert-butyl este của axit 4-{4-[2-(1-carbamoyl-3-metoxycarbonyl-propyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-piperazin-1-carboxylic (1,04g, 1,8mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C và dừng bằng 5mL dung dịch HCl 1N, sau đó bằng 15mL dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (20mL). Cô lớp hữu cơ này trong chân không. Tinh chế dầu thu được trên cột silicagel, rửa giải bằng CH_2Cl_2 và metanol để tạo ra tert-butyl este của axit 4-{4-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-piperazin-1-carboxylic dưới dạng dầu (170mg, 18%). nhiệt độ nóng chảy: 180-182°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient axetonitril/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O từ 5/95 đến 100/0 trong 5 phút và lưu ở 100/0 trong 5 phút: t_R = 5,03 phút (94%); LCMS MH = 549. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,38 (s, 9H, CH_3, CH_3,CH_3), 1,87 - 2,13 (m, 1H, CHH), 2,30 (t, J = 4,8 Hz, 4H, CH_2,CH_2), 2,40 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,30 (br. s., 4H, CH_2, CH_2), 3,48 (s, 2H, CH_2), 4,14 - 4,57 (m, 2H, CH_2), 5,00 - 5,17 (m, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 4H, Ar), 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,29, 27,96, 31,13, 45,02, 51,51, 52,28, 61,55, 69,33, 78,64, 114,91, 115,18, 127,58, 128,90, 129,76, 129,89, 133,25, 135,25, 137,70, 153,43, 153,71, 167,92, 170,91, 172,76. Tính toán theo phân tích đối với $C_{30}H_{36}N_4O_6$ + 0,2 H_2O: C, 65,25; H, 6,64; N, 10,15; Phân tích được: C, 64,96; H, 6,51; N, 10,11.

Bước 4: Bổ sung hydro clorua trong dung dịch ete (2,0M, 1,6mL, 8mmol) vào dung dịch CH_2Cl_2 (10mL) chứa tert-butyl este của axit 4-{4-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-piperazin-1-carboxylic (0,37g, 0,675mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp này. Khuấy chất rắn thu được với ete để tạo ra 3-[1-oxo-4-(4-piperazin-1-ylmetyl-benzyloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (240mg, 69%). nhiệt độ nóng chảy: 196-198°C; HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5

micro,1mL/phút, 240nm, gradient axetonitril/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O từ 5/95 đến 100/0 trong 5 phút và lưu ở 100/0 trong 5 phút: t_R = 5,10 phút (96%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,45 (m, 1H, CHH), 2,59 (d, J = 15,7 Hz, 1H, CHH), 2,84 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,09 - 3,32 (b, 2H, CH_2), 3,41-3,51 (b, 4H, CH_2,CH_2), 4,22 - 4,53 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5,12 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,29 (s, 7H, CH_2), 7,28 - 7,38 (m, 7H, Ar), 7,43 - 7,54 (m, 4H, Ar), 7,55 - 7,71 (m, 14H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 15,05, 22,32, 31,13, 45,02, 47,29, 51,52, 68,94, 114,90, 115,31, 127,79, 129,78, 129,90, 131,44, 133,30, 153,30, 167,89, 170,91, 172,76; LCMS MH = 449. Tính toán theo phân tích đối với $C_{25}H_{28}N_4O_4$ 2,1HCl+ 1 H_2O: C, 55,29; H, 5,96; N, 10,32; Cl, 13,71%. Phân tích được: C, 55,39; H, 6,13; N, 10,19; Cl: 13,61.

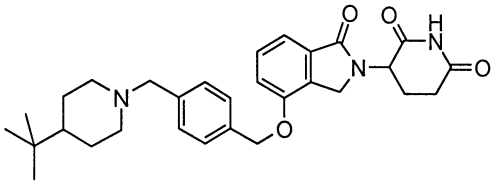
5.220 3-{4-[4-(4-METYL-PIPERIDIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 4-metylpiperidin (0,49g, 4,94mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,71g, 1,65mmol) trong DMF (15mL) ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Bổ sung kali cacbonat (0,23g, 1,65mmol) vào hỗn hợp này và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Cô hỗn hợp này để tạo ra dầu, khuấy dải này trong etyl axetat (10mL) qua đêm. Lọc huyền phù để tạo ra dịch lọc màu nâu, làm bay hơi và tinh chế trên cột silicagel với MeOH(dung môi B)/diclometan(dung môi A) làm chất rửa giải để tạo ra 3-{4-[4-(4-Metyl-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,22g, hiệu suất 30% qua 3 bước); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 5,16 phút (98,1%); nhiệt độ nóng chảy: 189-191°C; 1H NMR (DMSO-d6) δ 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CH3), 1,04 - 1,20 (m, 2H, CHH), 1,23 - 1,41 (m, 1H, CHH), 1,49 - 1,63 (m, 2H, CH2), 1,81 - 2,04 (m, 3H, CH, CH2), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,69 - 2,82 (m, 2H, CH2), 2,83 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,38 - 3,52 (m, 2H, CH2), 4,19 - 4,47 (m, 2H, CH2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH2), 7,26 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,39 -

7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) δ 21,79, 22,36, 30,23, 31,21, 33,89, 45,10, 51,58, 53,22, 62,10, 69,44, 114,97, 115,23, 127,61, 128,86, 129,81, 129,94, 133,31, 135,12, 153,51, 168,01, 170,96, 172,83; LCMS MH = 462; Phân tích Tính toán đối với C27H31N3O4 + 0,1 H2O: C, 69,99; H, 6,79; N, 9,07. Phân tích được: C, 69,84; H, 6,81; N, 9,12.

5.221 3-{4-[4-(4-TERT-BUTYL-PIPERIDIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION

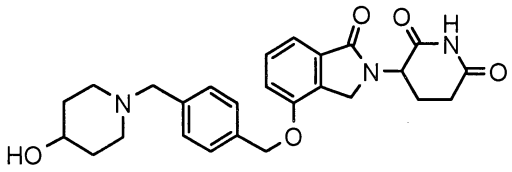


Bước 1: Bổ sung metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(4-clometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (0,63g, 1,46mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 4-tert-butylpiperidin hydroclorua (0,78g, 4,37mmol) và diisopropyletylamin (0,96mL, 5,83mmol) trong DMF (15mL) ở nhiệt độ 70°C. Gia nhiệt hỗn hợp này trong 5 giờ và sau đó làm bay hơi và tinh chế trên cột silicagel (MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 1% đến 9% trong 50 phút) để tạo ra metyl este của axit 4-{4-[4-(4-tert-Butyl-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-4-carbamoyl-butyric dưới dạng chất rắn dầu màu nâu sáng (1,23g), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Bổ sung kali tert-butoxit (0,33g, 2,90mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-{4-[4-(4-tert-Butyl-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-4-carbamoyl-butyric trong THF (15mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút hoặc cho đến khi LCMS cho thấy không còn nguyên liệu khởi đầu. Dừng phản ứng của hỗn hợp này bằng HCl 1N (2mL) để tạo ra dung dịch trong màu nâu và sau đó trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa (4mL đến pH = 7). Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (2 x 30mL), rửa bằng nước muối và cô để tạo ra chất rắn màu nâu. Tinh chế chất rắn này trên cột silicagel (MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 1% đến 9% trong 50 phút) để tạo ra 3-{4-[4-(4-tert-Butyl-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu nâu sáng (0,56g, hiệu suất 76%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút,

240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 5,62 phút (96,6%); nhiệt độ nóng chảy: 208-210°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,82 (s, 9H, $3CH_3$), 0,88 - 1,05 (m, 1H, CHH), 1,09 - 1,31 (m, 2H, CH_2), 1,49 - 1,65 (m, 2H, CH_2), 1,83 (t, J = 11,5 Hz, 2H, CH_2), 1,92 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,79 - 3,00 (m, 3H, CH, CH_2), 3,38 - 3,47 (m, 2H, CH_2), 4,20 - 4,47 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,25 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 26,44, 27,19, 31,21, 31,84, 45,09, 45,94, 51,58, 53,98, 62,09, 69,45, 114,97, 115,21, 127,61, 128,77, 129,81, 129,94, 133,31, 135,04, 138,64, 153,51, 168,01, 170,96, 172,82; LCMS MH = 504; Phân tích Tính toán đối với $C_{30}H_{37}N_3O_4$ + 0,1 H_2O: C, 71,29; H, 7,42; N, 8,31. Phân tích được: C, 70,96; H, 7,63; N, 8,32.

5.222 3-{4-[4-(4-HYDROXY-PIPERIDIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION

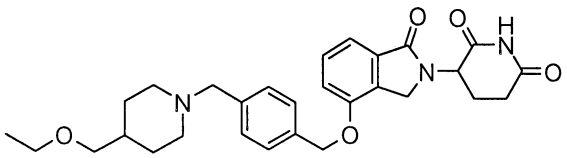


Bước 1: Bổ sung piperidin-4-ol hydroclorua (0,16g, 1,19mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,49mL, 2,98mmol) vào dung dịch không màu được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,51g, 1,19mmol) trong axetonitril (15mL). Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung piperidin-4-ol hydroclorua (0,09g) và DIPEA (0,4mL) vào hỗn hợp này và gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Tinh chế hỗn hợp này trên cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$ gradient từ 1% đến 9% trong 50 phút) để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(4-hydroxy-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,75g, hiệu suất 78%).

Bước 2: Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,61g, 5,41mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((4-hydroxypiperidin-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,67g, 1,35mmol) trong THF (30mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch này trong 10 phút và sau đó dừng bằng HCl 1N (2mL) và trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa (4mL đến pH = 7). Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (2 x 20mL). Các pha etyl axetat được kết hợp và tinh chế trên cột silicagel

(MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 1% đến 9% trong 50 phút) để tạo ra 3-{4-[4-(4-Hydroxy-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,24g, hiệu suất 38%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 5,16 phút (97,3%); nhiệt độ nóng chảy: 204-206°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,28 - 1,48 (m, 2H, CH_2), 1,58 - 1,79 (m, 2H, CH_2), 1,89 - 2,15 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,37 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,71 (m, 4H, CH_2, CHH, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,39 - 3,49 (m, 3H, CH_2, CHH), 4,21 - 4,47 (m, 2H, CH_2), 4,53 (d, J = 4,2 Hz, 1H, OH), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,26 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,21, 34,37, 45,10, 50,82, 51,58, 61,77, 66,26, 69,44, 114,97, 115,21, 127,62, 128,80, 129,81, 129,95, 133,31, 135,10, 138,58, 153,51, 168,01, 170,98, 172,83; LCMS MH = 464; Phân tích Tính toán đối với $C_{26}H_{29}N_3O_5$ + 0,5 H_2O: C, 66,09; H, 6,40; N, 8,89. Phân tích được: C, 65,95; H, 6,31; N, 8,74.

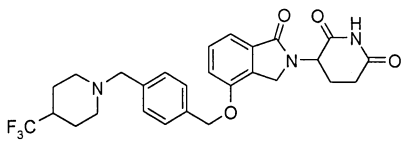
5.223 3-{4-[4-(4-ETOXYMETYL-PIPERIDIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Bổ sung 4-(etoxymetyl)piperidin (0,44g, 3,09mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,67g, 1,54mmol) trong axetonitril (15mL) trong bình nước đá. Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian nửa giờ, sau đó bổ sung một lượng DIPEA tương đương (0,26mL) và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung 0,17g 4-(etoxymetyl)piperidin và 0,30mL DIPE vào hỗn hợp phản ứng này. Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 70°C trong 3 giờ và sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Làm bay hơi dung dịch này để tạo ra dầu, dầu này được tinh chế trên cột silicagel (MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 1% đến 9% trong 50 phút) để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(4-etoxymetyl-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric dưới dạng chất rắn sùi bọt, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,52g, 6,18mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((4-(etoxymetyl)piperidin-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,83g, 1,54mmol) trong THF (10mL) trong bình nước đá. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút và dừng bằng HCl 1N (4mL) để tạo ra dung dịch trong, sau đó trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa (7mL đến pH = 8). Chiết hỗn hợp tạo thành bằng etyl axetat (2 x 20mL) và tinh chế trên cột silicagel (MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 1% đến 9% trong 50 phút) để tạo ra 3-{4-[4-(4-etoxymetyl-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo 1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,45g, hiệu suất 58%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (axetonitril/H_3PO_4 0,1%), 5,38 phút (96,7%); nhiệt độ nóng chảy: 168-170°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,08 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH_3), 1,12 - 1,23 (m, 2H, CH_2), 1,40 - 1,54 (m, 1H, CHH), 1,55 - 1,67 (m, 2H, CH_2), 1,81 - 2,04 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,72 - 2,82 (m, 2H, CH_2), 2,84 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H, CH_2), 3,34 - 3,48 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,19 - 4,47 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,2, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,26 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 15,10, 22,36, 28,92, 31,20, 35,80, 45,10, 51,58, 52,93, 62,19, 65,44, 69,45, 74,83, 114,97, 115,23, 127,61, 128,80, 129,81, 129,95, 133,31, 135,07, 138,64, 153,53, 168,01, 170,98, 172,83; LCMS MH = 506; Phân tích Tính toán đối với $C_{29}H_{35}N_3O_5$ + 0,5 H_2O: C, 67,68; H, 7,05; N, 8,17. Phân tích được: C, 67,42; H, 7,20; N, 8,05.

5.224 3-(1-OXO-4-(4-((4-(TRIFLOMETYL)PIPERIDIN-1-YL)METYL)BENZYLOXY)ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: tert-Butyl 5-amino-5-oxo-2-(1-oxo-4-(4-((4-(triflometyl)piperidin-1-yl)metyl)benzyloxy)isoindolin-2-yl)pentanoat

Bổ sung 4-(triflometyl)piperidin hydroclorua (271mg, 1,43mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 5-amino-2-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (450mg, 0,95mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,42mL, 2,38mmol)

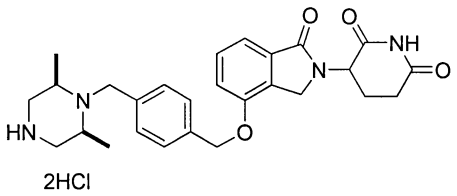
trong MeCN (9mL). Khuấy hỗn hợp này trong 5 giờ ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp sản phẩm thô được phân chia giữa EtOAc (150mL) và $NaHCO_3$ 1N (30mL). Lớp nước bazơ được rửa bằng EtOAc thêm nữa (~100mL). Các lớp hữu cơ được gom lại, rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra tert-butyl 5-amino-5-oxo-2-(1-oxo-4-(4-((4-(triflometyl)piperidin-1-yl)metyl)benzyloxy)isoindolin-2-yl)pentanoat dưới dạng dầu (570mg). LC/MS M+H = 590. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: 3-(1-Oxo-4-(4-((4-(triflometyl)piperidin-1-yl)metyl)benzyloxy) isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion

Bổ sung KOtBu (128mg, 1,14mmol) dưới dạng chất rắn trong một phần vào dung dịch được làm lạnh chứa tert-butyl 5-amino-5-oxo-2-(1-oxo-4-(4-((4-(triflometyl)piperidin-1-yl)metyl)benzyloxy)isoindolin-2-yl)pentanoat (561mg, 0,95mmol) trong THF (10mL) trong bình nước đá. Bỏ bình nước đá và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong thời gian ~2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm KOtBu (28mg) và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong thời gian ~2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá và dừng bằng axit axetic (0,163mL, 2,85mmol). Cô hỗn hợp này trong chân không và chất rắn thu được được phân chia giữa EtOAc (100mL) và $NaHCO_3$ 1N (30mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (50mL) và lớp hữu cơ sau khi được gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng (~400mg). Chất rắn này được nghiền với Et_2O (40mL) có hỗ trợ bằng siêu âm, thu chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng Et_2O bổ sung. Chất rắn này được hút khô và thực hiện nghiền lần thứ hai bằng cách sử dụng nước (120mL). Chất rắn còn lại được hút khô và sau đó làm khô trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 40°C qua đêm để tạo ra 3-(1-oxo-4-(4-((4-(triflometyl)piperidin-1-yl)metyl)benzyloxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (328mg, hiệu suất 67%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 20/80 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 6,16 phút (96,5 %); nhiệt độ nóng chảy: 178-180 °C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,34 - 1,55 (m, 2H, CHH, CHH), 1,66 - 1,82 (m, 2H, CHH, CHH), 1,87 - 2,05 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 2,14 - 2,35 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,78 - 3,00 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 3,48 (s, 2H, CH_2), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CHH), 5,17 - 5,28 (m, 2H, CH_2), 7,21

- 7,39 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 24,19, 31,18, 38,35, 39,07, 45,06, 51,39, 51,55, 61,59, 69,39, 114,96, 115,20, 127,64, 127,82 (q, J = 278 Hz, CF_3), 128,79, 129,80, 129,93, 133,30, 135,22, 138,11, 153,49, 167,99, 170,96, 172,81; Một phần của nhóm 4 (2 tín hiệu) xuất phát từ CF_3C bị che bởi đỉnh DMSO xung quanh δ 40 ppm. LC/MS M+H = 516; Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{28}F_3N_3O_4$ + 0,35 H_2O: C, 62,15; H, 5,54; N, 8,05; F, 10,92. Phân tích được: C, 62,13; H, 5,48; N, 8,06; F, 9,84.

5.225 3-(4-(4-(((2R,6S)-2,6-DIMETYLPIPERAZIN-1-YL)METYL)BENZYLOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



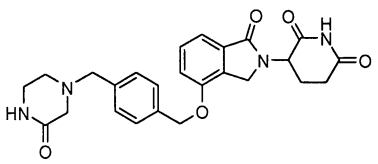
Bước 1: Bổ sung (3R,5S)-tert-butyl 3,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat (236mg, 1,099mmol), N,N-Diisopropyletylamin (328mg, 2,54mmol) và natri iodua (25mg, 0,17mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 5-amino-2-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (400mg, 0,846mmol) trong axetonitril (10mL). Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 2 ngày. Cô hỗn hợp phản ứng này, phần cặn còn lại được phân chia giữa etyl axetat (50mL) và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (10mL), rửa lớp hữu cơ bằng nước, nước muối và làm khô bằng $MgSO_4$ và làm bay hơi dung môi phản ứng trong chân không, tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO (cột 40g, MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 0% đến 5% trong 50 phút) để tạo ra (3R,5S)-tert-butyl 4-(4-((2-(5-amino-1-tert-butoxy-1,5-dioxopentan-2-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat (480mg, hiệu suất 87%).

Bước 2: Bổ sung kali tert-butoxit (83mg, 0,738mmol) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp chứa (3R,5S)-tert-butyl 4-(4-((2-(5-amino-1-tert-butoxy-1,5-dioxopent -an-2-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat (480mg, 0,738mmol) trong THF. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 4 giờ. Bổ sung thêm kali tert-butoxit (25mg, 0,22mmol) và khuấy hỗn hợp này thêm 2 giờ nữa. Dừng phản ứng bằng axit axetic

(0,2mL), làm bay hơi THF và phần cặn còn lại được phân chia giữa etyl axetat (100mL) và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (10mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO (cột 40g, MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 0% đến 5% trong 50 phút) để tạo ra (3R,5S)-tert-butyl 4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat (120mg, 28% yield); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,94 (d, J = 6,0 Hz, 6H, CH_3, CH_3), 1,38 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 1,84 - 2,11 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,49 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,52 - 2,75 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,81 - 3,06 (m, 1H, CHH), 3,62 - 3,80 (m, 4H, CH_2, CH, CH), 4,18 - 4,51 (m, 2H, CH_2), 5,06 - 5,16 (m, 1H, CH), 5,18 - 5,26 (m, 2H, CH_2), 7,29 - 7,52 (m, 7H, Ar), 10,84 - 11,10 (m, 1H, NH).

Bước 3: Bổ sung dung dịch HCl trong ete (2N, 5mL, 10mmol) vào hỗn hợp chứa (3R,5S)-tert-butyl 4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat (120mg, 0,208mm- ol) trong diclometan (40mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Kết tủa tạo thành được tách bằng cách lọc để tạo ra 3-(4-(4-(((2R,6S)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)- benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (80mg, hiệu suất 75%); nhiệt độ nóng chảy: 253-255°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,16 - 1,40 (m, 6H, CH_3, CH_3), 1,97 (d, J = 5,3 Hz, 1H, CHH), 2,24 - 2,43 (m, 1H, CHH), 2,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H, CHH), 2,71 - 3,06 (m, 3H, CH_2, CHH), 3,07 - 3,59 (m, 4H, CH_2, CH, CH), 4,04 - 4,54 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5,02 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,21 - 7,34 (m, 2H, Ar), 7,38 - 7,56 (m, 5H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 15,82, 22,27, 31,03, 38,23, 45,25, 45,90, 50,32, 51,69, 68,96, 115,10, 115,39, 127,82, 129,70, 129,86, 129,97, 133,11, 136,86, 153,24, 168,25, 170,87, 172,94; LCMS MH-2HCl = 477; HPLC: Nước Xterra C-18, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, Gradient (CH_3CN/0,1% $HCOONH_4$) 5/95 đến 95/5 trong 5 phút, 95/5 10 phút: t_R = 4,21 (100%); Phân tích Tính toán đối với $C_{27}H_{34}N_4O_4Cl_2$ + 0,9 H_2O: C, 57,33; H, 6,38; N, 9,90; Phân tích được: C, 57,36; H, 6,36; N, 9,80.

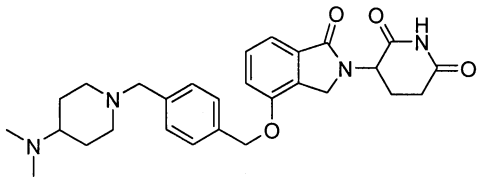
5.226 3-(1-OXO-4-(4-((3-OXOPIPERAZIN-1-YL)METYL)BENZYLOXY)ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung piperazin-2-on (191mg, 1,903mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,249mL, 1,427mmol) vào huyền phù chứa tert-butyl 5-amino-2-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (450mg, 0,951mmol, điều chế được mô tả trong sáng chế) trong MeCN (9mL). Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ 60°C và khuấy trong ~18 giờ và sau đó để mát đến nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được tạo thành khi làm lạnh được phân tán bằng cách bổ sung DMF (3mL) và siêu âm. Làm lạnh hỗn hợp này trong khay nước đá và bổ sung chất rắn KOtBu (299mg, 2,66mmol) trong một phần. Bổ sung THF khô (2mL) và bỏ bình nước đá ra. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ 0°C trong bình nước đá và sau đó dừng bằng axit axetic (254µL, 4,44mmol). Cô hỗn hợp này trong chân không và cặn dầu này được phân chia giữa EtOAc (200mL) và $NaHCO_3$ 1N (40mL). Sản phẩm được phân chia trong cả lớp nước và lớp hữu cơ. Tất cả các lớp này được kết hợp lại, được axit hóa bằng HCl và cô để tạo ra chất rắn. Chất rắn này được nghiền với lượng dư DMF, lọc hỗn hợp này và các chất rắn không tan được rửa bằng DMF bổ sung (tổng thể tích dịch lọc là ~150mL). Cô dịch lọc thành cặn dầu, cặn này được hòa tan lại trong DMF/HCl 1N (6mL/4mL) và sau đó được tinh chế bằng cách bơm lên cột HPLC điều chế C-18. Sản phẩm này được rửa giải bằng gradient axetonitril/nước (axit formic 0,1% trong cả hai pha di động, 5% đến 30% MeCN trong thời gian 20 phút) và thu các phân đoạn bằng bộ khởi động khối. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô trong chân không để tạo ra 3-(1-oxo-4-(4-((3-oxopiperazin-1-yl)metyl)benzyloxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (177mg, hiệu suất 43%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 15/85 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 4,58 phút (98,3%); nhiệt độ nóng chảy: 245-247 °C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,91 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,51 - 2,63 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,80 - 2,99 (m, 3H, CHH, CH_2), 3,06 - 3,23 (m, 2H, CH_2), 3,54 (s, 2H, CH_2), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,24 (s, 2H, CH_2), 7,21 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,56 (m, 3H, Ar), 7,74 (s, 1H, NH), 10,96 (br. s., 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,16, 45,07, 48,35, 51,55, 56,62, 60,40, 69,38, 114,97, 115,22, 127,70, 128,91, 129,80, 129,95,

133,30, 135,49, 137,28, 153,48, 167,56, 167,99, 170,96, 172,81; LC/MS M+H = 463; Tính toán theo phân tích đối với $C_{25}H_{26}N_4O_5$: C, 64,92; H, 5,67; N, 12,11. Phân tích được: C, 61,40; H, 5,38; N, 11,45.

5.227 3-{4-[4-(4-DIMETYLAMINO-PIPERIDIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Điều chế metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric

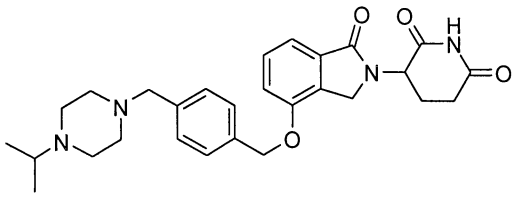
Bổ sung N,N-dimetylpiperidin-4-amin (0,545g, 4,25mmol) vào dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,674g, 1,418mmol) trong axetonitril (15mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút và làm bay hơi để tạo ra dầu. Khuấy dung dịch này trong metylen clorua (30mL) và nước (10mL). Pha metylen clorua được phân tách và làm bay hơi để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric dưới dạng dầu ao (0,76g, hiệu suất thô 103%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Điều chế 3-{4-[4-(4-Dimetylamino-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion

Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,32g, 2,90mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((4-(dimetylamino)piperidin-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,76g, 1,454mmol) trong THF (20mL) trong khay nước đá. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút và bổ sung HCl 1N (2mL đến pH = 3), sau đó trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa (4mL đến pH = 7). Khuấy hỗn hợp này với etyl axetat (50mL). Pha hữu cơ được phân tách và rửa bằng nước muối (20mL) và cô để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt. Khuấy chất rắn này trong axetonitril (4mL) ở nhiệt độ 70°C trong nửa giờ và lọc để tạo ra 3-{4-[4-(4-Dimetylamino-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,18g, hiệu suất 25%); nhiệt độ nóng chảy 209-211°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,35 (qd,

J = 3,8, 11,8 Hz, 2H, CH_2), 1,61 - 1,76 (m, 2H, CH_2), 1,82 - 2,08 (m, 4H, CH_2, CHH, CH), 2,14 (s, 6H, $_2CH_3$), 2,34 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,74 - 3,01 (m, 3H, CH_2, CHH), 3,43 (s, 2H, CH_2), 4,19 - 4,49 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,27 - 7,37 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 28,05, 31,21, 41,49, 45,09, 51,58, 52,41, 61,61, 61,80, 69,45, 114,97, 115,21, 127,62, 128,77, 129,81, 129,95, 133,31, 135,09, 138,58, 153,51, 168,01, 170,96, 172,82. LC/MS $(M+1)^+$ = 491; Tính toán theo phân tích đối với $C_{28}H_{34}N_4O_4$ +0,2H_2O: C, 68,05; H, 7,02; N, 11,34. Phân tích được: C, 67,88; H, 6,88; N, 11,19.

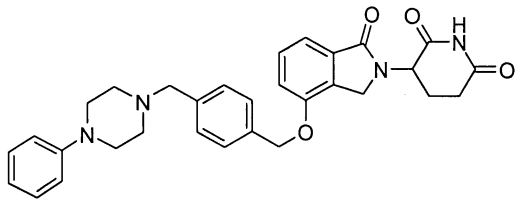
5.228 3-{4-[4-(4-ISOPROPYL-PIPERAZIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,292g, 2,256mmol) vào dung dịch axetonitril chứa hỗn hợp (~1:1) gồm 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,25g, 0,564mmol) và 3-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,225g, 0,564mmol), sau đó bổ sung 1-isopropylpiperazin (0,174g, 1,354mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp đục này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi huyền phù màu trắng trong chân không để loại bỏ axetonitril. Khuấy chất rắn màu trắng thu được trong nước (40mL) và metylen clorua (2x40mL). Các pha metylen clorua sau khi được kết hợp được rửa lại bằng nước (50mL) và sau đó làm bay hơi trong chân không để tạo ra chất rắn dạng dầu màu trắng, khuấy chất rắn này trong dietyl ete (25mL) qua đêm. Lọc huyền phù này để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt, trộn chất rắn này với axetonitril (4mL) và khuấy trong khay dầu 50°C trong nửa giờ, sau đó lọc huyền phù này để tạo ra 3-{4-[4-(4-Isopropyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,187g, hiệu suất 34%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 3,94 phút (95,8%); nhiệt độ nóng chảy: 193-195°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 6H, $2CH_3$), 1,91 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,21 - 2,48 (m,

9H, 4CH_2, CH), 2,53 - 2,67 (m, 2H, CHH, CHH), 2,82 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,44 (s, 2H, CH_2), 4,20 - 4,47 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,2, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,26 - 7,36 (m, 4H, Ar), 7,38 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 18,22, 22,36, 31,21, 45,09, 47,95, 51,58, 53,04, 53,55, 61,81, 69,44, 114,97, 115,23, 127,62, 128,86, 129,81, 129,95, 133,31, 135,13, 138,24, 153,51, 168,01, 170,98, 172,83. Tính toán theo phân tích đối với $C_{28}H_{34}N_4O_4$ +0,1H_2O: C, 68,30; H, 7,00; N, 11,38. Phân tích được: C, 68,21; H, 6,61; N, 11,19.

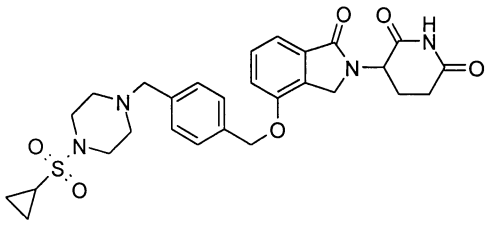
5.229 3-{1-OXO-4-[4-(4-PHENYL-PIPERAZIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,373mL, 2,256mmol) vào dung dịch CH_3CN solution (15mL) chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,50g, 1,13mmol) và sau đó bổ sung 1-phenylpiperazin (0,257mL, 1,692mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp đục này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi và khuấy chất rắn màu trắng thu được trong nước (50mL) và chiết bằng metylen clorua (2 x 80mL). Các pha metylen clorua sau khi được kết hợp lại được rửa lại bằng nước (50mL), nước muối (30mL) và làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu trắng, khuấy chất rắn này trong axetonitril (8mL) ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ sau đó lọc, làm khô trong lò sấy chân không để tạo ra 3-{1-Oxo-4-[4-(4-phenyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,316g, hiệu suất 53%); nhiệt độ nóng chảy: 195-197°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,70 phút (95,43%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,92 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,65 (m, 2H, CHH, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,12 (t, J = 5,1 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 3,50 - 3,62 (m, 2H, CH_2), 4,20 - 4,48 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,20 - 5,30 (m, 2H, CH_2), 6,76 (t, J = 7,3 Hz, 1H, Ar), 6,91 (d, J = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,15 - 7,25 (m, 2H, Ar), 7,28 - 7,41 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ^{13}C

NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,21, 45,09, 48,18, 51,58, 52,52, 61,71, 69,41, 114,97, 115,24, 115,35, 118,76, 127,68, 128,86, 129,01, 129,82, 129,95, 133,32, 135,30, 137,93, 150,98, 153,50, 168,01, 170,98, 172,83. LC/MS $(M+1)^+$ = 525; Tính toán theo phân tích đối với $C_{31}H_{32}N_4O_4$: C, 70,97; H, 6,15; N, 10,68. Phân tích được: C, 70,69; H, 6,01; N, 10,49.

5.230 3-{4-[4-(4-XYCLOPROPANSULFONYL-PIPERAZIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Tert-butyl este của axit 4-xyclopropansulfonyl-piperazin-1-carboxylic

Bổ sung TEA (1,167mL, 8,38mmol) và xyclopropansulfonyl clorua (1,079g, 7,68mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl piperazin-1-carboxylat (1,3g, 6,98mmol) trong DCM khan (10mL). Chất rắn màu trắng được tạo thành và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DCM (40mL) và rửa bằng nước (25mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô để tạo ra tert-butyl este của axit 4-xyclopropansulfonyl-piperazin-1-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (2,3g, hiệu suất thô 113%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LCMS MH = 291.

Bước 2: 1-(xyclopropylsulfonyl)piperazin hydroclorua

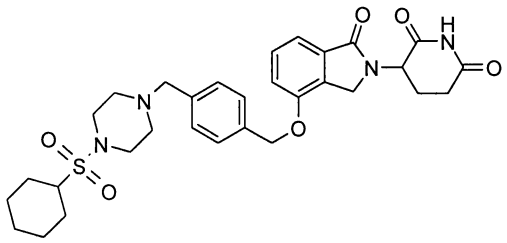
Bổ sung HCl trong ete (11,88mL, 23,76mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 4-(xyclopropylsulfonyl)piperazin-1-carboxylat (2,3g, 7,92mmol) trong DCM (Thể tích: 10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ và chất rắn được tạo thành trong thời gian phản ứng này. Bổ sung dietyl ete (20mL) vào huyền phù này và khuấy trong 10 phút trước khi lọc. Rửa chất rắn màu trắng bằng dietyl ete (2 x 15mL) và làm khô trong điều kiện hút để tạo ra 1-(xyclopropylsulfonyl)piperazin hydroclorua dưới dạng chất rắn (1,51g, hiệu suất 84%); LCMS MH = 191; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,85 - 1,09 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2,63 - 2,81 (m,

1H, CH), 3,06 - 3,23 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,33 - 3,57 (m, 4H, CH_2, CH_2), 9,54 (br. s., 2H, NH_2Cl).

Bước 3: 3-{4-[4-(4-Xyclopropansulfonyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion

Bổ sung DIPEA (0,355mL, 2,030mmol) vào huyền phù được khuấy chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (300mg, 0,677mmol) và 1-(xyclopropylsulfonyl)piperazin hydroclorua (230mg, 1,015mmol) trong axetonitril (Thể tích: 10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù này chuyển thành trong và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng để phản ứng tiếp tục xảy ra. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ trước khi bổ sung EtOAc (50mL) và $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 20mL) vào hỗn hợp phản ứng. Chiết hỗn hợp này và làm khô lớp hữu cơ này bằng $MgSO_4$. Cô lớp hữu cơ này và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký slicagel để tạo ra 3-{4-[4-(4-Xyclopropansulfonyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (227mg, hiệu suất 61%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 20/80, $CH_3CN/0,1\%H_3PO_4$), 4,09min (99,9%);nhiệt độ nóng chảy 145-147°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,86 - 1,05 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1,91 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,47 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2,53 - 2,66 (m, 2H, CHH, CH), 2,81 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,11 - 3,24 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,52 (s, 2H, CH_2), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,27 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,56 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 3,75, 22,34, 24,46, 31,16, 45,06, 45,80, 51,55, 51,85, 61,20, 69,35, 114,94, 115,22, 127,67, 128,90, 129,80, 129,93, 133,28, 135,37, 137,69, 153,46, 167,97, 170,96, 172,81; LCMS MH = 553; Phân tích Tính toán đối với $C_{28}H_{32}N_4O_6S$ +0,5H_2O + 0,15CH_2Cl_2 : C, 58,86; H, 5,84; N, 9,75; Phân tích được: C, 58,53; H, 5,47; N, 9,57.

5.231 3-{4-[4-(4-XYCLOHEXANULFONYL-PIPERAZIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: tert-butyl este của axit 4-xycloHexanulfonyl-piperazin-1-carboxylic

Bổ sung xyclohexanulfonyl clorua (485mg, 2,66mmol) và trietylamin (0,370mL, 2,66mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl piperazin-1-carboxylat (450mg, 2,416mmol) trong DCM khan (10mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút và phản ứng này được hoàn thành. Phản ứng này được hoàn thành. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DCM (40mL) và rửa hỗn hợp này bằng nước (20mL) và nước muối (20mL). Chiết hỗn hợp này và làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không để tạo ra tert-butyl este của axit 4-xyclohexanulfonyl-piperazin-1-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (750mg, hiệu suất thô 93%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; LCMS MH (không có nhóm BOC) = 233.

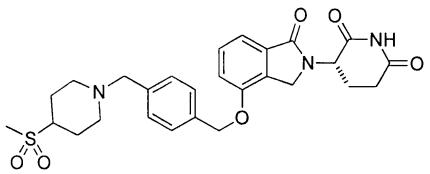
Bước 2: 1-XycloHexanulfonyl-piperazin hydroclorua

Bổ sung HCl (2M trong ete, 5mL, 10,00mmol) và dietyl ete (5,0mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(xyclohexylsulfonyl)piperazin-1-carboxylat (750mg, 2,256mmol) trong DCM (5mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày và cô trong chân không. Bổ sung HCl (2M trong ete, 15mL) vào phần cặn còn lại và khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và phản ứng này được hoàn thành. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng ete (2x15mL) để tạo ra 1-xyclohexanulfonyl-piperazin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (450mg, hiệu suất 74%). và HNMR được thử nghiệm đối với hợp chất này. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,03 - 1,45 (m, 5H, CH_2, CH_2, CH), 1,54 - 1,69 (m, 1H, CH), 1,70 - 1,84 (m, 2H, CH_2), 1,90 - 2,05 (m, 2H, CH_2), 3,03 - 3,16 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,17 - 3,28 (m, 1H, CHH), 3,41 - 3,57 (m, 4H, CH_2, CH_2), 9,42 (br. s., 2H, NH_2Cl); LCMS MH = 233.

Bước 3: 3-{4-[4-(4-xyclohexanulfonyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion

Bổ sung DIPEA (0,36mL, 2,03mmol) vào huyền phù được khuấy chứa 1-(xyclohexylsulfonyl)piperazin hydroclorua (273mg, 1,01mmol) trong axetonitril (8mL) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù này ngay lập tức trở thành dung dịch trong suốt. Bổ sung 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (300mg, 0,68mmol) vào dung dịch trong suốt này. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Bổ sung EtOAc (50mL) và $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa 20mL) vào hỗn hợp phản ứng này. Chiết hỗn hợp này và làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$. Cô lớp hữu cơ này và tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO tạo ra 3-{4-[4-(4-XycloHexanulfonyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (150mg, hiệu suất 37%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 25/75, CH_3CN/H_3PO_4 0,1%), 5,03min (99,9%); nhiệt độ nóng chảy: 245-247°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,03 - 1,21 (m, 1H, CHH), 1,21 - 1,45 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1,59 (br. s., 1H, CHH), 1,78 (br. s., 2H, CH_2), 1,97 (d, J = 7,6 Hz, 3H, CHH, CH_2), 2,32 - 2,47 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,09 (t, J = 11,4 Hz, 1H, CH), 3,17 - 3,28 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,51 (s, 2H, CH_2), 4,18 - 4,32 (m, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 4H, Ar), 7,40 - 7,56 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,34, 24,43, 24,75, 26,18, 31,16, 45,06, 45,52, 51,55, 52,54, 59,29, 61,31, 69,35, 114,96, 115,22, 127,64, 128,92, 129,80, 129,93, 133,28, 135,35, 137,64, 153,48, 167,97, 170,96, 172,81; LCMS MH = 595; Phân tích Tính toán đối với $C_{31}H_{38}N_4O_6S$: C, 62,61; H, 6,44; N, 9,42; Phân tích được: C, 62,63; H, 6,21; N, 9,56.

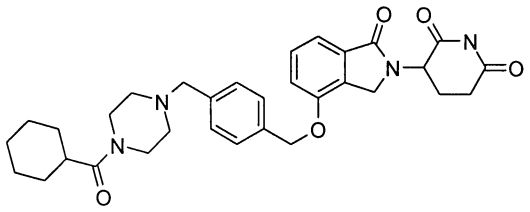
5.232 3-(4-((4-((4-(METYLSULFONYL)PIPERIDIN-1-YL)METYL)BENZYL)OXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 4-(metylsulfonyl)piperidin (110mg, 0,677mmol) vào dung dịch trong suốt chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (200mg, 0,451mmol) trong axetonitril (5mL, 96mmol) và khuấy huyền phù đặc này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc (10mL), khuấy

trong 5 phút, sau đó lọc. Rửa chất rắn này bằng EtOAc (2mL) và nước (2mL) và làm khô hơn nữa trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 50°C để tạo ra 3-(4-((4-((4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)metyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (140mg, hiệu suất 59%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 17/83 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 3,92 phút (98,2%); nhiệt độ nóng chảy: 173-175°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6)□ δ□1,47 - 1,69 (m, 2H, CHH, CHH), 1,84 - 2,07 (m, 5H, CHH, CHH, CHH, CHH, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,83 - 2,97 (m, 6H, CHH, CHH, CHH, CH_3), 2,98 - 3,11 (m, 1H, CH), 3,49 (s, 2H, CH_2), 4,25 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,33 (d, J = 7,2 Hz, 4H, Ar), 7,41 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH);^{13}C NMR (DMSO-d_6)□ δ □22,26, 24,34, 31,09, 37,25, 44,99, 51,38, 51,48, 58,64, 61,29, 69,31, 114,90, 115,15, 127,57, 128,71, 129,73, 129,86, 133,23, 135,17, 138,03, 153,41, 167,90, 170,89, 172,74; LCMS: MH = 526; Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{31}N_3O_6S$ + 0,4 H_2O: C, 60,86; H, 6,02; N, 7,89; S, 6,02; Phân tích được: C, 60,79; H, 5,77; N, 7,78; S, 5,82.

5.233 3-{4-[4-(4-XYCLOHEXANCARBONYL-PIPERAZIN-1-YL METYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Tert-butyl este của axit 4-xyclohexancarbonyl-piperazin-1-carboxylic

Bổ sung xyclohexancarbonyl clorua (1g, 6,82mmol) và DIPEA (1,187mL, 6,82mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl piperazin-1-carboxylat (1,207g, 6,48mmol) trong DCM (Thể tích: 15mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ trước khi pha loãng dung dịch này bằng DCM (20mL). Rửa hỗn hợp này lần lượt bằng nước (20mL) và nước muối (20mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không để tạo ra tert-butyl este của axit 4-xyclohexancarbonyl-piperazin-1-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (1,92g, hiệu suất thô 95%); LCMS MH = 296.

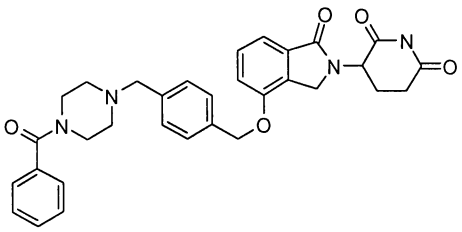
Bước 2: Xyclohexyl(piperazin-1-yl)metanon hydroclorua

Huyền phù chứa tert-butyl 4-(xyclohexancarbonyl)piperazin-1-carboxylat (1,92g, 6,48mmol) trong HCl (2M trong ete, 25mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian cuối tuần và lọc. Rửa chất rắn màu trắng bằng dietyl ete (15mL x2) và làm khô trong điều kiện hút để tạo ra xyclohexyl(piperazin-1-yl)metanon hydroclorua(1,5g, hiệu suất thô 99%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,99 - 1,46 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 1,52 - 1,82 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2,54 - 2,68 (m, 1H, CHH), 2,85 - 3,19 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,53 - 3,94 (m, 4H, CH_2, CH_2), 9,52 (br. s., 2H, NHHCl); LCMS MH = 197.

Bước 3: 3-{4-[4-(4-Xyclohexancarbonyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion

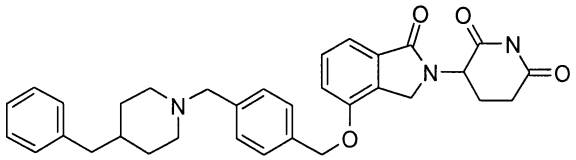
Bổ sung DIPEA (0,345mL, 1,97mmol) vào hỗn hợp được khuấy chứa xyclohexyl(piperazin-1-yl)metanon hydroclorua (239mg, 1,03mmol) trong axetonitril (10mL), sau đó bổ sung 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (350mg, 0,79mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc (70mL) và rửa bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa 25mL) và nước muối (15mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và lọc. Cô dịch lọc trong chân không và tinh chế phần cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký ISCO để tạo ra 3-{4-[4-(4-Xyclohexancarbonyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (271mg, hiệu suất 61%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 25/75, (CH_3CN/H_3PO_4 0,1%), 3,18 phút (98,9%); nhiệt độ nóng chảy: 215-217°C ; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,05 - 1,41 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 1,52 - 1,76 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 1,91 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,21 - 2,40 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2,60 (br. s., 2H, CHH, CHH), 2,82 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,37 - 3,54 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 4,26 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,33 (d, J = 7,4 Hz, 4H, Ar), 7,38 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,34, 25,10, 25,52, 29,08, 31,18, 44,74, 45,06, 51,55, 52,36, 53,18, 61,50, 69,36, 114,94, 115,20, 127,63, 128,97, 129,78, 129,93, 133,28, 135,31, 137,70, 153,46, 167,97, 170,96, 172,81, 173,22; LCMS MH = 559; Phân tích Tính toán đối với $C_{32}H_{38}N_4O_5$+0,2H_2O : C, 68,36; H, 6,88; N, 9,96; Phân tích được: C, 68,39; H, 6,75; N, 9,89.

5.234 3-{4-[4-(4-BENZOYL-PIPERAZIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



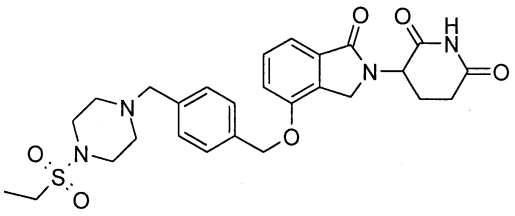
Bổ sung phenyl(piperazin-1-yl)metanon hydroclorua (0,324g, 1,428mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,472mL, 2,86mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,422g, 0,952mmol) trong axetonitril (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi và khuấy chất rắn thu được trong nước (30mL) và metylen clorua (50mL). Pha hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa (2 x 20mL), nước muối (20mL), làm khô và cô để tạo ra chất rắn có bọt màu vàng nhạt (0,55g) và khuấy trong dietyl ete (15mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Huyền phù trong ete được lọc và khuấy trong axetonitril (8mL) ở nhiệt độ 55°C trong 1 giờ, sau đó làm lạnh và lọc để tạo ra 3-{4-[4-(4-Benzoyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,258g, hiệu suất 49%); nhiệt độ nóng chảy: 194-196°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,67 phút (95,3%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,23 - 2,48 (m, 5H, $_2CH_2$, CHH), 2,57 (d, J = 14,9 Hz, 1H, CHH), 2,81 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,18 - 3,44 (m, 3H, CH_2, CH), 3,55 - 3,77 (m, 1H, CH), 4,18 - 4,48 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,2, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,17 - 5,28 (m, 2H, CH_2), 7,25 - 7,54 (m, 12H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,20, 45,09, 41,53, 47,14, 51,58, 52,58, 61,51, 69,38, 114,97, 115,23, 126,85, 127,68, 127,90, 128,38, 128,98, 129,44, 129,81, 129,94, 133,31, 135,36, 135,89, 137,68, 153,50, 167,99, 168,87, 170,87, 170,98, 172,73, 172,83. LC/MS $(M+1)^+$ = 553; Tính toán theo phân tích đối với $C_{32}H_{32}N_4O_5$ +0,6 H_2O: C, 68,22; H, 5,94; N, 9,94. Phân tích được: C, 67,95; H, 5,68; N, 9,84.

5.235 3-{4-[4-(4-BENZYL-PIPERIDIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 4-benzylpiperidin (0,230mL, 1,290mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,328mL, 1,985mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,44g, 0,993mmol) trong axetonitril (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này trở nên đục trong hai phút. Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi để tạo ra chất rắn màu trắng, khuấy chất rắn này trong nước (30mL) và metylen clorua (50mL). Rửa pha hữu cơ bằng natri bicacbonat bão hòa (2 x 20mL), nước muối (20mL), làm khô và cô để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt (0,5g). Khuấy chất rắn này trong axetonitril (8mL) ở nhiệt độ 55°C trong 1 giờ sau đó lọc để tạo ra 3-{4-[4-(4-Benzyl-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,245g, hiệu suất 46%); nhiệt độ nóng chảy: 169-171°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 5,15 phút (94,1%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,08 - 1,29 (m, 2H, CH_2), 1,38 - 1,62 (m, 3H, CH_2, CH), 1,77 - 1,91 (m, 2H, CH_2), 1,92 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 2H, CHH, CH), 2,57 (dd, J = 1,3, 11,7 Hz, 1H, CHH), 2,69 - 2,81 (m, 2H, CH_2), 2,83 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,41 (s, 2H, CH_2), 4,19 - 4,49 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,21 (s, 2H, CH_2), 7,10 - 7,20 (m, 3H, Ar), 7,21 - 7,37 (m, 7H, Ar), 7,38 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,21, 31,72, 37,32, 42,36, 45,09, 51,56, 53,18, 62,09, 69,45, 114,97, 115,21, 125,68, 127,62, 128,07, 128,73, 128,93, 129,81, 129,94, 133,31, 135,03, 138,66, 140,32, 153,51, 168,01, 170,98, 172,83. LC/MS $(M+1)^+$ = 538; Tính toán theo phân tích đối với $C_{33}H_{35}N_3O_4$: C, 73,72; H, 6,56; N, 7,82. Phân tích được: C, 72,17; H, 6,08; N, 7,53.

5.236 3-{4-[4-(4-ETANSULFONYL-PIPERAZIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Tert-butyl este của axit 4-etansulfonyl-piperazin-1-carboxylic

Bổ sung etansulfonyl clorua (0,56mL, 5,91mmol) và TEA (0,898mL, 6,44mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl piperazin-1-carboxylat (1,0g, 5,37mmol) trong DCM khan (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 22,5 giờ trước khi pha loãng dung dịch này bằng DCM (40mL). Rửa hỗn hợp này bằng nước (20mL) và nước muối (20mL). Cô lớp hữu cơ này trong chân không để tạo ra tert-butyl este của axit 4-etan sulfonyl-piperazin-1-carboxylic dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1,7g, hiệu suất thô 114%). LCMS MH (không có Boc) = 179.

Bước 2: 1-(Etylsulfonyl)piperazin hydroclorua

Bổ sung HCl (2M trong dietyl ete, 30mL, 60,0mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 4-(etylsulfonyl)piperazin-1-carboxylat (1,7g, 6,11mmol) trong DCM (5mL).

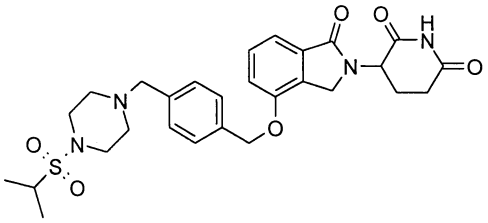
Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 22,5 giờ và lọc. Rửa chất rắn màu trắng bằng dietyl ete (2x15mL) và làm khô trong điều kiện hút để tạo ra 1-(etylsulfonyl) piperazin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (1,03g, hiệu suất 79%). Sản phẩm này được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Dữ liệu phổ HNMR ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,21 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH_3), 3,04 - 3,25 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 3,33 - 3,54 (m, 4H, CH_2, CH_2), 9,50 (br. s., 2H, NHHCl); LCMS MH = 179

Bước 3: 3-{4-[4-(4-Etansulfonyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion

Bổ sung DIPEA (0,414mL, 2,369mmol) vào huyền phù được khuấy chứa 1-(etylsulfonyl)piperazin hydroclorua (203mg, 0,947mmol) trong axetonitril (10mL), sau đó bổ sung 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (350mg, 0,790mmol). Dung dịch trong tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng để phản ứng tiếp tục xảy ra. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 16

giờ trước khi pha loãng dung dịch này bằng EtOAc (70mL) và $NaHCO_3$ (bão hòa, dung dịch nước, 20mL). Một ít chất rắn được tạo thành trong hỗn hợp này. Lọc hỗn hợp này và chiết dịch lọc. Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và lọc. Dịch lọc được kết hợp với chất rắn này, cô và tinh chế phần cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký ISCO để tạo ra 3-{4-[4-(4-Etansulfonyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3- dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (240mg, hiệu suất 56%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 20/80, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 3,82 phút (99,9%); nhiệt độ nóng chảy: 135-137°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,20 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH_3), 1,90 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,32 - 2,48 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2,60 (br. s., 1H, CHH), 2,82 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,04 (q, J = 7,4 Hz, 2H, CH_2), 3,11 - 3,21 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,52 (s, 2H, CH_2), 4,25 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,26 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 7,40, 22,34, 31,16, 42,16, 45,06, 45,22, 51,55, 52,07, 61,23, 69,35, 114,96, 115,22, 127,66, 128,92, 129,80, 129,93, 133,30, 135,37, 137,64, 153,48, 167,97, 170,96, 172,81; LCMS MH = 541; Phân tích Tính toán đối với $C_{27}H_{32}N_4O_6S$: C, 59,98; H, 5,97; N, 10,36; Phân tích được: C, 59,67; H, 5,93; N, 10,21.

5.237 3-(1-OXO-4-{4-[4-(PROPAN-2-SULFONYL)-PIPERAZIN-1-YLMETYL]-BENZYLOXY}-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Tert-butyl este của axit 4-(propan-2-sulfonyl)-piperazin-1-carboxylic

Bổ sung propan-2-sulfonyl clorua (0,7mL, 5,9mmol) và TEA (0,89mL, 6,44mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl piperazin-1-carboxylat (1,0g, 5,4mmol) trong DCM khan (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ trước khi pha loãng dung dịch này bằng DCM (40mL), rửa bằng nước (20mL) và nước muối (20mL). Cô lớp hữu cơ này trong chân không để tạo ra tert-butyl este của axit 4-(Propan-2-sulfonyl)-piperazin-1-carboxylic dưới dạng chất rắn màu nâu

sáng (1,63g, hiệu suất thô 104%). Sản phẩm thô được sử dụng trong bước thứ hai mà không cần tinh chế thêm; LCMS MH = 293.

Bước 2: 1-(Isopropylsulfonyl)piperazin hydroclorua

Bổ sung HCl (2M trong dietyl ete, 30mL, 60,0mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 4-(isopropylsulfonyl)piperazin-1-carboxylat (1,63g, 5,6mmol) trong DCM (5mL).

Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ trước khi lọc. Rửa chất rắn màu trắng bằng dietyl ete (2x15mL) và làm khô trong điều kiện hút để tạo ra 1-(isopropylsulfonyl)piperazin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,84g, hiệu suất thô 66%). Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6H, CH_3, CH_3), 2,99 - 3,21 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,28 - 3,57 (m, 5H, CH, CH_2, CH_2), 9,35 - 9,66 (m, 2H, NHHCl); LCMS MH = 179.

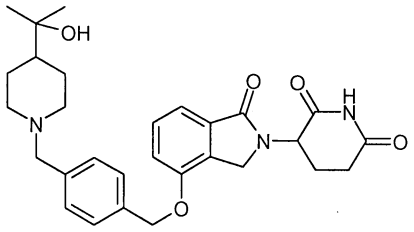
Bước 3: 3-(1-Oxo-4-{4-[4-(propan-2-sulfonyl)-piperazin-1-ylmetyl]-benzyloxy}-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion

Bổ sung DIPEA (0,4mL, 2,4mmol) vào huyền phù được khuấy chứa 1-(isopropylsulfonyl)piperazin hydroclorua (217mg, 0,9mmol) trong axetonitril (10mL), sau đó bổ sung 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (350mg, 0,8mmol). Dung dịch trong tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ trước khi bổ sung EtOAc (70mL) và $NaHCO_3$ (bão hòa, dung dịch nước, 20mL) vào dung dịch. Một ít chất rắn được tạo thành trong hỗn hợp này. Lọc hỗn hợp này và chiết dịch lọc. Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và lọc. Dịch lọc được kết hợp với chất rắn này, cô và tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO để tạo ra 3-(1-Oxo-4-{4-[4-(propan-2-sulfonyl)-piperazin-1-ylmetyl]-benzyloxy}-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (249mg, hiệu suất 57%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 20/80, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 5,03 phút (99,2%); nhiệt độ nóng chảy: 233-235°C;

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 6H, CH_3, CH_3), 1,91 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2,54 (br. s., 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,17 - 3,28 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,28 - 3,37 (m, 1H, CH), 3,52 (s, 2H, CH_2), 4,25

(d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 4H, Ar), 7,39 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 16,41, 22,34, 31,16, 45,06, 45,60, 51,55, 51,62, 52,52, 61,33, 69,35, 114,94, 115,22, 127,64, 128,94, 129,80, 129,93, 133,28, 135,37, 137,60, 153,48, 167,97, 170,96, 172,81; LCMS MH = 555; Phân tích Tính toán đối với $C_{28}H_{34}N_4O_6S$: C, 60,63; H, 6,18; N, 10,10; Phân tích được: C, 60,41; H, 6,03; N, 9,94.

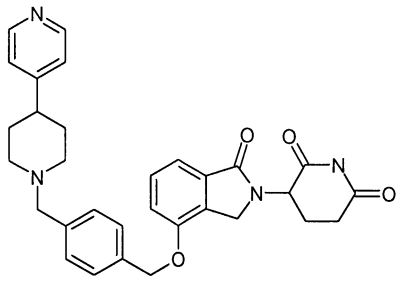
5.238 3-(4-{4-[4-(1-HYDROXY-1-METYL-ETYL)-PIPERIDIN-1-YLMETYL]-BENZYLOXY}-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung DIPEA (0,394mL, 2,256mmol) vào dung dịch CH_3CN chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,50g, 1,12mmol) sau đó bổ sung 2-(piperidin-4-yl)propan-2-ol (0,194g, 1,354mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng này, sau đó chiết bằng cách sử dụng nước (20mL) và DCM (20mL). Cô lớp hữu cơ này và chất rắn tạo thành được kết tinh lại từ 2mL CH_3CN để tạo ra 3-(4-{4-[4-(1-Hydroxy-1-metyl-etyl)-piperidin-1-ylmetyl]-benzyloxy}-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion (240mg,42%). nhiệt độ nóng chảy: 160-162°C. LC_MS m/e= 506. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient 5/95 đến 5/95 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O trong thời gian 5 phút và giữ ở 95/5 trong 5 phút: 4,78 phút (95,2%),1H NMR (DMSO-d_6) δ 0,94 - 1,06 (m, 6H, CH_3, CH_3), 1,07 - 1,33 (m, 3H, CH, CH_2), 1,62 (d, J = 10,8 Hz, 2H, CH_2), 1,82 (t, J = 10,9 Hz, 2H, CH_2), 1,91 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,57 (d, J = 18,3 Hz, 1H, CHH), 2,84 (d, J = 11,7 Hz, 2H, CH_2), 2,89 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,42 (s, 2H, CH_2), 4,02 (s, 1H, OH), 4,18 - 4,47 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,23 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,39 - 7,58 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, Ar) ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 26,54, 26,86, 31,18, 45,07, 46,94, 51,55, 53,82, 62,10, 69,44, 70,19, 114,96, 115,19, 127,58, 128,75, 129,78, 129,93, 133,28, 135,00, 138,71, 153,51, 167,99, 170,96, 172,81; Tính

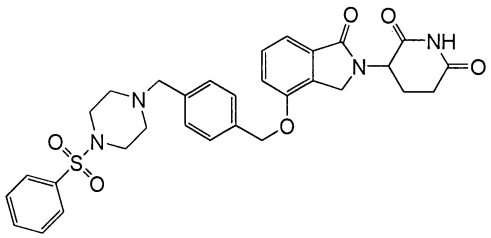
toán theo phân tích đối với $C_{29}H_{35}N_3O_5$+0,2 H_2O C%: 68,40; H%: 7,01; N%: 8,25; Phân tích được: C%: 68,20; H%: 7,05; N%: 8,12.

5.239 3-{1-OXO-4-[4-(3,4,5,6-TETRAHYDRO-2H-[4,4']BIPYRIDINYL-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,284mL, 1,624mmol) và 4-(piperidin-4-yl)pyridin (0,158g, 0,975mmol) vào dung dịch CH_3CN chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,36g, 0,82mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó cô bằng máy cô quay chân không. Bổ sung nước 30mL vào chất rắn thu được và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Lọc huyền phù này, sau đó kết tinh lại từ CH_3CN (3mL) để tạo ra 3-{1-Oxo-4-[4-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[4,4']bipyridinyl-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng. nhiệt độ nóng chảy: 198-200°C. LC-MS m/e= 525. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient 5/95 đến 5/95 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O trong thời gian 5 phút và giữ ở 95/5 trong 5 phút: 4,36 phút (96%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,48 - 1,86 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1,90 - 2,17 (m, 3H, CH_2, CHH), 2,32 - 2,44 (m, 0H, CHH), 2,51 - 2,65 (m, 2H, CHH, CH), 2,80 - 3,08 (m, 3H, CHH, CH_2), 3,41 - 3,63 (m, 2H, CH_2), 4,15 - 4,57 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,12 - 7,70 (m, 9H, Ar), 8,45 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 2H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,20, 31,98, 40,86, 45,09, 51,58, 53,21, 69,42, 114,98, 115,23, 122,31, 127,65, 129,01, 129,82, 129,95, 133,32, 135,25, 149,56, 153,51, 168,01, 170,98, 172,83; Tính toán theo phân tích đối với $C_{31}H_{32}N_4O_4$+0,3H_2O C%: 70,25; H%: 6,20; N%: 10,57; Found C%: 70,05; H%: 5,92; N%: 10,25.

5.240 3-{4-[4-(4-BENZENSULFONYL-PIPERAZIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Tert-butyl este của axit 4-benzensulfonyl-piperazin-1-carboxylic

Bổ sung benzensulfonyl clorua (0,75mL, 5,9mmol) và TEA (0,90mL, 6,4mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl piperazin-1-carboxylat (1,0g, 5,4mmol) trong DCM khan (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ trước khi pha loãng dung dịch này bằng EtOAc (40mL) và $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 15mL). Chiết hỗn hợp này và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (20mL) và làm khô bằng $MgSO_4$. Cô lớp hữu cơ này trong chân không để tạo ra tert-butyl este của axit 4-benzensulfonyl-piperazin-1-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (2,0g, hiệu suất thô 114%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; LCMS MH (226, mất nhóm BOC trong thời gian LCMS).

Bước 2: 1-(Phenylsulfonyl)piperazin hydroclorua

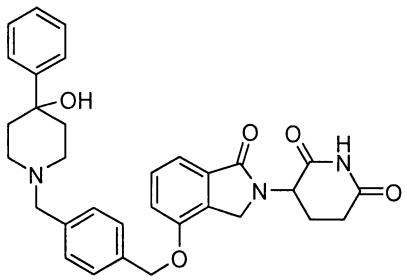
Bổ sung HCl (2M trong dietyl ete) (20mL, 40,0mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 4-(phenylsulfonyl)piperazin-1-carboxylat (sản phẩm thô) (1,75g, 5,4mmol) trong DCM (4 5mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày trước khi lọc và rửa chất rắn màu trắng bằng ete (2x 30mL) và làm khô trong điều kiện hút để tạo ra 1-(phenylsulfonyl)piperazin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (1,4g, hiệu suất thô 100%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3,16 (s, 8H, CH_2, CH_2, CH_2, CH_2), 7,61 - 7,84 (m, 5H, Ar), 9,42 (br. s., 2H, NHHCl); LCMS MH = 227.

Bước 3: 3-{4-[4-(4-Benzensulfonyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion

Bổ sung DIPEA (0,43mL, 2,4mmol) và 1-(phenylsulfonyl)piperazin hydroclorua (256mg, 0,98mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào huyền phù được khuấy chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl) piperidin-2,6-dion (360mg, 0,8mmol) trong axetonitril (10mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ trước khi bổ sung EtOAc (50mL) và $NaHCO_3$ (bão hòa, dung dịch nước, 20mL) vào hỗn

hợp. Chiết hỗn hợp này và làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$. Cô lớp hữu cơ và tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO. Sản phẩm chất rắn thu được được tinh chế thêm bằng cách khuấy trong DCM (5mL) và dietyl ete (30mL) để tạo ra 3-{4-[4-(4-Benzensulfonyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (392mg, hiệu suất 82%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 25/75, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 3,79 phút (99,0%); nhiệt độ nóng chảy: 220-222°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,33 - 2,47 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2,54 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,80 - 2,94 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 3,46 (s, 2H, CH_2), 4,23 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,40 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CHH), 5,20 (s, 2H, CH_2), 7,14 - 7,54 (m, 7H, Ar), 7,56 - 7,86 (m, 5H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,16, 45,04, 45,92, 51,37, 51,53, 60,98, 69,32, 114,93, 115,20, 127,51, 127,63, 128,78, 129,36, 129,78, 129,90, 133,23, 133,28, 134,68, 135,33, 137,53, 153,45, 167,97, 170,95, 172,81; LCMS MH = 589; Phân tích Tính toán đối với $C_{31}H_{32}N_4O_6S$ +0,4H_2O : C, 62,49; H, 5,55; N, 9,40; Phân tích được: C, 62,59; H, 5,40; N, 9,33.

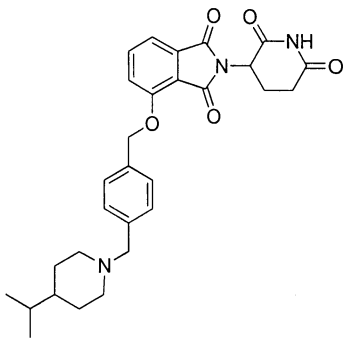
5.241 3-{4-[4-(4-HYDROXY-4-PHENYL-PIPERIDIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,22mL, 1,24mmol) vào dung dịch CH_3CN (10mL) chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,28g, 0,62mmol), sau đó bổ sung 4-phenylpiperidin-4-ol (0,13g, 0,76mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng này bằng máy cô quay chân không và chất rắn thu được được chiết bằng cách sử dụng CH_2Cl_2 và nước. Cô lớp hữu cơ này để tạo ra chất rắn được kết tinh lại từ CH_3CN (3mL) để tạo ra 3-{4-[4-(4-Hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (154mg, 44%). Nhiệt độ nóng chảy: 140-142°C. LC-MS m/e=540. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5

micro,1mL/phút, 240nm, gradient 5/95 đến 5/95 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O trong thời gian 5 phút và giữ ở 95/5 trong 5 phút: 5,02 phút (95%),1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,58 (d, J = 13,0 Hz, 2H, CH_2), 1,80 - 2,10 (m, 3H, CH_2,CHH), 2,32 - 2,43 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,60 (br. s., 3H, CHH, CH_2), 2,79 - 3,06 (m, 1H, CHH), 3,57 (br. s., 2H, CH_2), 4,04 - 4,56 (m, 2H, CHH), 4,80 (br. s., 1H, OH), 5,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H, NCH), 5,24 (s, 2H, CH_2), 7,06 - 7,66 (m, 12H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,18, 31,25, 45,06, 48,89, 51,55, 69,41, 114,94, 115,20, 124,71, 126,13, 127,63, 127,77, 129,80, 129,93, 133,28, 153,49, 161,07, 167,99, 170,96. 172,81. Tính toán theo phân tích đối với $C_{32}H_{33}N_3O_5$+0,6H_2O C%: 69,64; H%: 5,70; N%: 7,27; Phân tích được C%: 69,83; H%: 6,26; N%: 7,63.

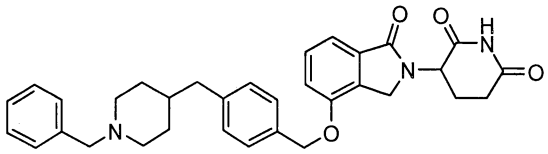
5.242 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)-4-((4-((4-ISOPROPYLPIPERIDIN-1-YL)METYL)BENZYL)OXY)ISOINDOLIN-1,3-DION



4-(4-(Bromometyl)benzyloxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion (250mg, 0,547mmol) được huyền phù đặc trong MeCN khô (10mL). Bổ sung 4-isopropylpiperidin (139mg, 1,093mmol) vào huyền phù đặc này và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng tạo thành dung dịch trong suốt trong thời gian vài phút. Sau ~1 giờ, kết tủa dày được hình thành. Loại các chất bay hơi trong chân không và phần cặn còn lại được phân chia giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ 1N (40mL) và EtOAc (~100mL). Lớp nước được bão hòa bằng Na_2CO_3 dạng rắn và sau đó được chiết một lần nữa với EtOAc (~50mL). Lớp hữu cơ sau khi được gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra chất rắn màu hơi vàng. Chất rắn này được nghiền với nước, lọc và sau đó rửa bằng nước bổ sung (tổng thể tích ~200mL). Rửa chất rắn còn lại bằng Hexan (tổng thể tích ~1500 L), hút khô và sau đó làm khô hơn nữa trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 60°C để tạo ra 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-((4-((4-isopropylpiperidin-1-yl)metyl)benzyl)-oxy)isoindolin-1,3-dion dưới dạng chất rắn màu

vàng nhợt (220mg, 80%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 25/75 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 6,86 phút (96,4%). nhiệt độ nóng chảy: 220-222°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0,82 (s, 3H, CH_3), 0,85 (s, 3H, CH_3), 0,89 - 1,06 (m, 1H, CHH), 1,08 - 1,26 (m, 2H, CHH, CHH, CHH), 1,31 - 1,46 (m, 1H, CHH), 1,48 - 1,66 (m, 2H, CH_2), 1,85 (t, J = 10,7 Hz, 2H, CH_2), 1,95 - 2,13 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,66 (m, 2H, CHH, CHH), 2,72 - 3,00 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 3,42 (s, 2H, CH_2), 5,09 (dd, J = 5,5, 12,8 Hz, 1H, CH), 5,35 (s, 2H, CH_2), 7,25 - 7,38 (m, 2H, Ar), 7,40 - 7,52 (m, 3H, Ar), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,74 - 7,92 (m, 1H, Ar), 11,09 (br. s., 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 19,64, 21,93, 28,86, 30,90, 31,92, 41,84, 48,73, 53,65, 62,15, 69,98, 115,48, 116,56, 120,21, 127,20, 128,78, 133,26, 134,52, 136,97, 138,65, 155,53, 165,29, 166,75, 169,87, 172,71; LCMS: MH = 504; Tính toán theo phân tích đối với $C_{29}H_{33}N_3O_5$ + 0,16 H_2O; C, 68,77; H, 6,63; N, 8,30; Phân tích được: C, 68,77; H, 6,88; N, 8,22.

5.243 3-{4-[4-(1-BENZYL-PIPERIDIN-4-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Điều chế tert-butyl este của axit 4-{4-[2-(1-carbamoyl-3-metoxycarbonyl-propyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-piperidin-1-carboxylic

Bổ sung triphenyl phosphen (liên kết polyme, 1,6mmol/g, 3,3g) vào huyền phù màu trắng được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (2,444g, 8,36mmol) trong THF (100mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau mười phút, bổ sung diisopropyl diazen-1,2-dicarboxylat (2,470mL, 12,54mmol) và khuấy trong 40 phút và sau đó bổ sung tert-butyl 4-(4-(hydroxymetyl)benzyl)piperidin-1-carboxylat (3,32g, 10,87mmol) trong THF (20mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc huyền phù này, rửa bằng MeOH(2 x 20mL), CH_2Cl_2(2 x 30mL) và làm bay hơi dịch lọc để tạo ra dầu, dầu này được hòa tan trong CH_2Cl_2 (80mL), rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (50mL), cô và sau đó tinh chế bằng cột silicagel để tạo ra tert-butyl este của axit 4-{4-[2-(1-Carbamoyl-3-metoxycarbonyl-propyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-piperidin-1-carboxylic dưới dạng dầu có bọt (2,2g,

hiệu suất 45%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Điều chế metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[1-oxo-4-(4-piperidin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric

Bổ sung hydro clorua (2M trong ete) (10mL, 38,0mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 4-(4-((2-(1-amino-5-metoxy-1,5-dioxopentan-2-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)benzyl)piperidin-1-carboxylat (2,2g, 3,80mmol) trong CH_2Cl_2 (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau bốn giờ, lọc huyền phù này, rửa bằng ete và làm khô chất rắn màu vàng thu được để tạo ra 2,02g, hiệu suất thô 111% (muối HCl). Sản phẩm này được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Điều chế metyl este của axit 4-{4-[4-(1-benzyl-piperidin-4-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-4-carbamoyl-butyric

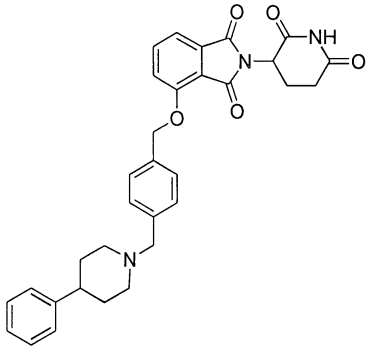
Bổ sung (bromometyl)benzen (0,074mL, 0,622mmol) vào hỗn hợp được khuấy chứa metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(piperidin-4-ylmetyl)benzyloxy)isoindolin-2-yl)pentanoat hydroclorua (0,321g, 0,622mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,411mL, 2,488mmol) trong axetonitril (10mL). Sau 15 phút, làm bay hơi dung môi phản ứng để tạo ra dầu, khuấy dầu này trong nước (20mL), $NaHCO_3$ bão hòa (10mL) và etyl axetat (30mL). Làm khô lớp hữu cơ và làm bay hơi để tạo ra dầu (0,33g, hiệu suất 93%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4: Điều chế 3-{4-[4-(1-Benzyl-piperidin-4-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion

vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((1-benzylpiperidin-4-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,33g, 0,579mmol) trong THF (8mL) trong khay nước-nước đá được bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,065g, 0,579mmol). Sau mười phút, dừng phản ứng của hỗn hợp này bằng HCl 1N (đến pH=1~2), trung hòa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (đến pH=7~8) và khuấy trong nước (10mL) và CH_2Cl_2 (30mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước (20mL), nước muối (20mL), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để tạo ra dầu, dầu này được tinh chế trên cột silicagel để tạo ra 3-{4-[4-(1-Benzyl-piperidin-4-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (121mg, hiệu suất 39%); nhiệt độ

nóng chảy: 110-112°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, isocratic ở 27/73 trong 10 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4): 5,48 phút (96,8%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,10 - 1,30 (m, 2H, CH_2), 1,39 - 1,60 (m, 3H, CH_2, CHH), 1,84 (t, J = 11,4 Hz, 2H, CH_2), 1,92 - 2,03 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,57 (d, J = 10,8 Hz, 1H, CHH), 2,69 - 2,81 (m, 2H, CH_2), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,40 (s, 2H, CH_2), 4,18 - 4,46 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,19 (s, 2H, CH_2), 7,13 - 7,35 (m, 9H, Ar), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,44 - 7,52 (m, 1H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,20, 31,72, 37,30, 42,04, 45,09, 51,56, 53,17, 62,39, 69,49, 114,95, 115,19, 126,72, 127,68, 128,06, 128,61, 129,06, 129,81, 129,94, 133,29, 133,95, 138,72, 140,26, 153,54, 168,01, 170,96, 172,82. LC/MS m/e=538. Tính toán theo phân tích đối với $C_{33}H_{35}N_3O_4$ (+0,6 H_2O): C, 72,27; H, 6,65; N, 7,66. Phân tích được: C, 72,10; H, 6,38; N, 7,49.

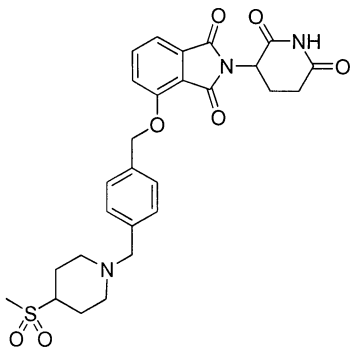
5.244 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)-4-((4-((4-PHENYLPIPERIDIN-1-YL)METYL)BENZYL)OXY)ISOINDOLIN-1,3-DION



Bổ sung DIEA (0,143mL, 0,820mmol) vào hỗn hợp chứa 4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion (250mg, 0,547mmol) và 4-phenylpiperidin (93mg, 0,574mmol) trong MeCN khô (10mL) và Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng. Sau ~20 giờ, bổ sung thêm 4-phenylpiperidin (10mg, 0,06mmol) và tiếp tục khuấy trong 1 ngày. Bổ sung thêm DIEA (100µL) để đẩy phản ứng hoàn thành và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được xử lý với DIEA bổ sung (0,143mL) và sau đó được làm ấm lên 80°C trong thời gian ~1 giờ. Hỗn hợp này được để lạnh từ từ bằng cách khuấy nhẹ. Sau 2 giờ, lọc huyền phù đặc này trên phễu thủy tinh cỡ trung bình kèm hút. Lọ phản ứng chứa chất rắn còn lại được rửa trên phễu với lượng tối thiểu MeCN (~1mL). Bã chất rắn trên phễu được rửa bằng nước (3 X 10mL). Chất rắn còn lại được hút khô,

sau đó làm khô hơn nữa trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ để tạo ra 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-((4-((4-phenylpiperidin-1-yl)metyl)benzyl)-oxy)isoindolin-1,3-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (254mg, 86%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 30/70 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 3,34 phút (99,6%); nhiệt độ nóng chảy: 142-144°C; ^1H NMR (DMSO-d_6)□ δ □1,52 - 1,83 (m, 4H, CHH, CHH, CHH, CHH), 1,93 - 2,17 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 2,39 - 2,68 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 2,77 - 3,02 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 3,51 (s, 2H, CH_2N), 5,09 (dd, J = 5,4, 12,7 Hz, 1H, CH), 5,36 (s, 2H, CH_2), 7,08 - 7,33 (m, 5H, Ar), 7,33 - 7,42 (m, 2H, Ar), 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 3H, Ar), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,83 (dd, J = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6)□ δ □21,95, 30,90, 33,06, 41,81, 48,73, 53,60, 62,10, 69,98, 115,48, 116,56, 120,21, 125,92, 126,66, 127,23, 128,25, 128,92, 133,26, 134,63, 136,99, 138,45, 146,23, 155,55, 165,29, 166,75, 169,87, 172,72; LCMS: MH = 538; Tính toán theo phân tích đối với $C_{32}H_{31}N_3O_5$ + 0,5 H_2O: C, 70,31; H, 5,90; N, 7,69; Phân tích được: C, 70,39; H, 5,71; N, 7,65.

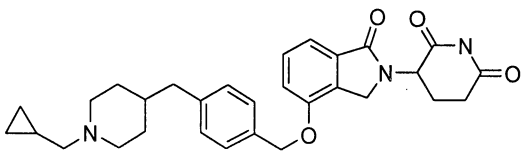
5.245 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)-4-((4-((4-(METYLSULFONYL) PIPERIDIN-1-YL)METYL) BENZYL)OXY)ISOINDOLIN-1,3-DION



Bổ sung DIEA (0,143mL, 0,820mmol) vào hỗn hợp chứa 4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion (250mg, 0,547mmol) và 4-(metylsulfonyl)piperidin (98mg, 0,601mmol) trong MeCN (10mL, 191mmol) và khuấy hỗn hợp thu được (huyền phù màu trắng) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung DIEA (0,143mL, 0,820mmol) vào hỗn hợp phản ứng này và gia nhiệt huyền phù đặc này đến nhiệt độ 80°C và giữ ở nhiệt độ đó trong ~1 giờ, sau đó để lạnh từ từ đến nhiệt độ trong phòng bằng cách khuấy nhẹ. Sau 2 giờ, huyền phù đặc này được lọc. Bã chất rắn trên phễu được rửa bằng nước (3 X 10mL). Chất rắn còn lại được hút khô, sau đó làm khô hơn nữa trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ để tạo ra 2-(2,6-

Dioxopiperidin-3-yl)-4-((4-((4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)metyl)benzyl)oxy)isoindolin-1,3-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (270mg, hiệu suất 92%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 18/82 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 4,85 phút (98,9%); nhiệt độ nóng chảy: 204-206;°C ^1H NMR (DMSO-d_6)□ δ □1,60 (qd, J = 4,0, 12,6 Hz, 2H, CHH, CHH), 1,88 - 2,12 (m, 4H, CHH, CHH, CHH, CHH), 2,41 - 2,66 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 2,81 - 2,97 (m, 6H, CH_3, CHH, CHH, CHH), 2,98 - 3,13 (m, 1H, CH), 3,49 (s, 2H, CH_2), 5,09 (dd, J = 5,4, 12,7 Hz, 1H, CH), 5,35 (s, 2H, CH_2), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,47 (dd, J = 2,0, 7,6 Hz, 3H, Ar), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,83 (dd, J = 7,4, 8,3 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6)□ δ □21,95, 24,43, 30,90, 37,30, 48,73, 51,43, 58,73, 61,36, 69,95, 115,50, 116,56, 120,19, 127,29, 128,82, 133,26, 134,76, 136,97, 138,07, 155,53, 165,29, 166,75, 169,87, 172,72; LCMS: MH = 540; Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{29}N_3O_7S$ + 0,6 H_2O + 0,3 MeCN: C, 58,91; H, 5,57; N, 8,21; S, 5,70; Phân tích được: C, 58,93; H, 5,41; N, 8,11; S, 5,61.

5.246 3-{4-[4-(1-XYCLOPROPYLMETYL-PIPERIDIN-4-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Điều chế tert-butyl este của axit 4-{4-[2-(1-Carbamoyl-3-metoxycarbonyl-propyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-piperidin-1-carboxylic

Bổ sung triphenyl phosphen (liên kết polyme, 1,6mmol/g, 3,3g) vào huyền phù màu trắng được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (2,444g, 8,36mmol) trong THF (100mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau mười phút,) bổ sung diisopropyl diazen-1,2-dicarboxylat (2,470mL, 12,54mmol và khuấy trong 40 phút và sau đó bổ sung tert-butyl 4-(4-(hydroxymetyl)benzyl)piperidin-1-carboxylat (3,32g, 10,87mmol) trong THF (20mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc huyền phù này, rửa bằng MeOH (2 x 20mL), CH_2Cl_2(2 x 30mL) và làm bay hơi dịch lọc để tạo ra dầu, dầu này được hòa tan trong CH_2Cl_2 (80mL), rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (50mL), cô và sau đó tinh chế bằng cột

silicagel để tạo ra tert-butyl este của axit 4-{4-[2-(1-carbamoyl-3-metoxycarbonyl-propyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-benzyl}-piperidin-1-carboxylic dưới dạng dầu có bọt (2,2g, hiệu suất 45%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Điều chế metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[1-oxo-4-(4-piperidin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric

Bổ sung hydro clorua (2M trong ete) (10mL, 38,0mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 4-(4-((2-(1-amino-5-metoxy-1,5-dioxopentan-2-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)benzyl)piperidin-1-carboxylat (2,2g, 3,80mmol) trong CH_2Cl_2 (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau bốn giờ, lọc huyền phù này, rửa bằng ete và làm khô chất rắn màu vàng thu được để tạo ra 2,02g, hiệu suất thô 111% (muối HCl). Sản phẩm này được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Điều chế metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(1-xyclopropylmetyl-piperidin-4-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric

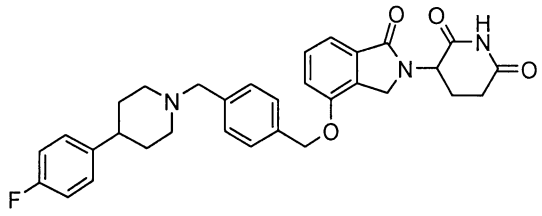
Bổ sung (bromometyl)xyclopropan (0,061mL, 0,630mmol)) vào hỗn hợp được khuấy chứa metyl 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-4-(4-(piperidin-4-ylmetyl)benzyloxy)isoindolin-2-yl)pentanoat hydroclorua (0,325g, 0,630mmol)) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,416mL, 2,52mmol) trong axetonitril (10mL). Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 55°C trong 5 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi phản ứng để tạo ra dầu, khuấy dầu này trong nước (20mL), $NaHCO_3$ bão hòa (10mL) và etyl axetat (40mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước (20mL), nước muối (20mL), làm khô và làm bay hơi để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-{4-[4-(1-xyclopropylmetyl-piperidin-4-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric dưới dạng dầu (0,28g, hiệu suất 83%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4: Điều chế 3-{4-[4-(1-Xyclopropylmetyl-piperidin-4-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion

Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,059g, 0,525mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-((1-(xyclopropylmetyl)piperidin-4-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,28g, 0,525mmol) trong

THF (10mL) trong khay nước-nước đá và khuấy trong 10 phút. Bổ sung HCl 1N vào hỗn hợp này (đến pH=1) sau đó trung hòa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (đến pH=7). Bổ sung nước (10mL) và CH_2Cl_2 (20mL) và rửa hỗn hợp này bằng nước (15mL), nước muối(10mL), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để tạo ra dầu màu nâu, tinh chế dầu này bằng cột silicagel để tạo ra 3-{4-[4-(1-Xyclopropylmetyl-piperidin-4-ylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn sùi bọt (20mg, hiệu suất 8%); nhiệt độ nóng chảy: N/A. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,62 phút (98,7%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, isocratic ở 27/73 trong 10 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4): 4,58 phút (95,4%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0,05 - 0,14 (m, 2H, CH_2), 0,44 - 0,57 (m, 2H, CH_2), 0,78 - 0,96 (m, 1H, CH), 1,28 - 1,46 (m, 2H, CH_2), 1,47 - 1,58 (m, 1H, CH), 1,59 - 1,72 (m, 2H, CH_2), 1,86 - 2,01 (m, 2H, CH_2), 2,12 - 2,43 (m, 4H, CH_2CH_2), 2,57 (d, J = 6,6 Hz, 2H, CH_2), 2,73 - 2,96 (m, 2H, CH_2), 3,09 (dt, J = 3,1, 11,8 Hz, 2H, CH_2), 4,21 - 4,55 (m, 2H, CH_2), 5,10 (s, 2H, CH_2), 5,21 (dd, J = 5,3, 13,2 Hz, 1H, NCH), 7,06 - 7,21 (m, 3H, Ar), 7,31 (d, J = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,38 - 7,56 (m, 2H, Ar). (Chỉ quan sát được rất ít proton NH). ^{13}C NMR (CLOFORM-d) δ 0,03, 4,05, 8,18, 23,49, 31,64, 31,72, 37,75, 42,79, 45,15, 51,86, 53,75, 63,90, 70,30, 114,61, 116,40, 127,58, 129,55, 129,90, 130,12, 133,17, 133,68, 140,88, 153,91, 169,39, 169,74, 171,41. LC/MS m/e=502.

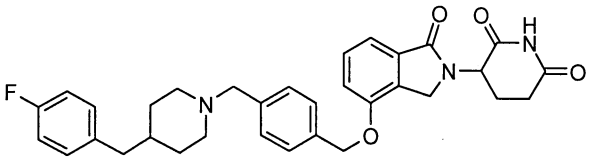
5.247 3-(4-{4-[4-(4-FLO-PHENYL)-PIPERIDIN-1-YLMETYL]-BENZYLOXY}-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 4-(4-flophenyl)piperidin hydroclorua (0,311g, 1,736mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,574mL, 3,47mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch CH_3CN (10mL) chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,513g, 1,157mmol). Khuấy hỗn hợp đục này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm bay hơi dung môi CH_3CN, bổ sung nước (20mL) và metylen clorua (40mL) vào phần cặn còn lại được. Rửa hỗn hợp này bằng natri bicacbonat bão hòa (2 x 15mL), nước

(20mL), nước muối (20mL), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để tạo ra dầu, tinh chế dầu này bằng cột silicagel (MeOH/EtOAc) để tạo ra 3-(4-{4-[4-(4-Flo-phenyl)-piperidin-1-ylmetyl]-benzyloxy}-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,315g, hiệu suất 50%); nhiệt độ nóng chảy: 180-182°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,79 phút (95,7%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,51 - 1,80 (m, 4H, CH_2CH_2), 1,89 - 2,12 (m, 3H, CH, CH_2), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 2H, CH, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 3H, CHH, CH_2), 3,50 (s, 2H, CH_2), 4,19 - 4,48 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,2, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,04 - 7,15 (m, 2H, Ar), 7,22 - 7,39 (m, 6H, Ar), 7,41 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,21, 33,16, 41,02, 45,09, 51,58, 53,55, 62,10, 69,45, 114,75, 115,03, 115,23, 127,62, 128,35, 128,45, 128,92, 129,82, 129,95, 133,31, 135,14, 138,44, 142,35, 153,51, 159,00, 162,19, 168,01, 170,98, 172,83. LC/MS m/e^+ = 542. Tính toán theo phân tích đối với $C_{32}H_{32}N_3O_4F$: C, 70,96; H, 5,96; N, 7,76; F, 3,51. Phân tích được: C, 70,68; H, 5,90; N, 7,64; F, 3,54.

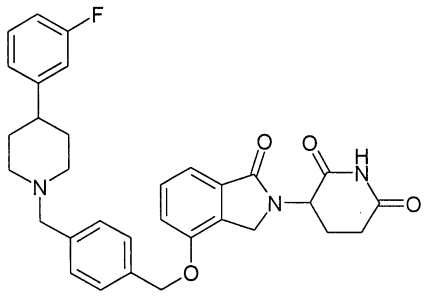
5.248 3-(4-{4-[4-(4-FLO-BENZYL)-PIPERIDIN-1-YLMETYL]-BENZYLOXY}-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 4-(4-flobenzyl)piperidin (0,345g, 1,787mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,394mL, 2,382mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch CH_3CN (10mL) chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,528g, 1,191mmol). Khuấy hỗn hợp đục này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm bay hơi dung môi CH_3CN và khuấy phần cặn còn lại trong hỗn hợp gồm nước (20mL), natri bicacbonat bão hòa (10mL) và metylen clorua (50mL). Rửa hỗn hợp này bằng nước (2 x 20mL), nước muối (10mL), làm khô bằng natri sulfat và cô để tạo ra chất rắn màu trắng, chất này được tinh chế bằng cột silicagel (MeOH/CH_2Cl_2) để tạo ra 3-(4-{4-[4-(4-Flo-benzyl)-piperidin-1-ylmetyl]-benzyloxy}-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn có bọt màu trắng (0,224g, hiệu suất 34%); nhiệt độ nóng chảy: 148-150°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút,

240nm, gradient từ 10/90 đến 90/10 trong 5 phút, isocratic ở 90/10 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,86 phút (95,8%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,08 - 1,27 (m, 2H, CH_2), 1,36 - 1,59 (m, 3H, CHH, CH_2), 1,77 - 1,91 (m, 2H, CH_2), 1,93 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 2H, CHH, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,70 - 2,81 (m, 2H, CH_2), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,41 (s, 2H, CH_2), 4,18 - 4,47 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,21 (s, 2H, CH_2), 7,02 - 7,12 (m, 2H, Ar), 7,13 - 7,22 (m, 2H, Ar), 7,25 - 7,36 (m, 4H, Ar), 7,38 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,21, 31,60, 37,32, 41,37, 45,09, 51,58, 53,15, 62,07, 69,45, 114,57, 114,85, 114,97, 115,21, 127,61, 128,73, 129,81, 129,94, 130,55, 130,65, 133,31, 135,04, 136,46, 138,66, 153,51, 158,98, 162,17, 168,01, 170,98, 172,83. LC/MS m/e^+ = 556. Tính toán theo phân tích đối với $C_{33}H_{34}N_3O_4F$: C, 71,33; H, 6,17; N, 7,56. Phân tích được: C, 71,02; H, 5,84; N, 7,47.

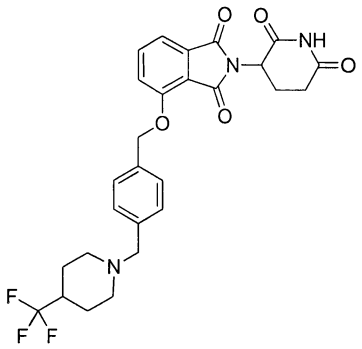
5.249 3-(4-{4-[4-(3-FLO-PHENYL)-PIPERIDIN-1-YLMETYL]-BENZYLOXY}-1-OXO-1, 3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 4-(3-flophenyl)piperidin (0,101g, 0,564mmol) và DIPEA (0,146g, 1,13mmol) vào dung dịch CH_2Cl_2 chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,5g, 1,128mmol). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung nước (15mL) vào hỗn hợp này và chiết. Cô lớp hữu cơ và tinh chế trên cột silicagel, rửa giải bằng CH_2Cl_2 và MeOH. Chất rắn thu được được kết tinh lại từ CH_3CN (5mL) để tạo ra 3-(4-{4-[4-(3-flo-phenyl)-piperidin-1-ylmetyl]-benzyloxy}-1-oxo-1, 3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion (430mg, 70%). Nhiệt độ nóng chảy: 200-202°C. LC-MS m/e= 542. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient 5/95 đến 5/95 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O trong thời gian 5 phút và giữ ở 95/5 trong 5 phút:6,95 phút (94,75%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,38 - 1,80 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1,86 - 2,15 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,30 - 2,45 (m, J = 4,2 Hz, 1H, CHH), 2,55 - 2,68 (m, 1H, CHH), 2,76 - 3,05 (m, 3H, CHH, CH_2),

3,50 (s, 2H, CH_2), 4,09 - 4,53 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 6,79 - 7,19 (m, 3H, Ar), 7,24 - 7,60 (m, 8H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,38, 31,21, 32,80, 41,50, 45,09, 51,58, 53,46, 62,07, 69,45, 112,53, 112,81, 113,30, 113,58, 114,97, 115,23, 122,84, 127,62, 128,93, 129,82, 129,95, 130,06, 130,16, 133,32, 135,16, 138,41, 149,26, 149,34, 153,51, 160,69, 163,89, 168,01, 170,98, 172,83. Tính toán theo phân tích đối với $C_{32}H_{32}FN_3O_4$, C, 70,96%; H, 5,96%; N, 7,76%.Phân tích được: C, 70,57%; H, 6,01%; N, 7,67%.

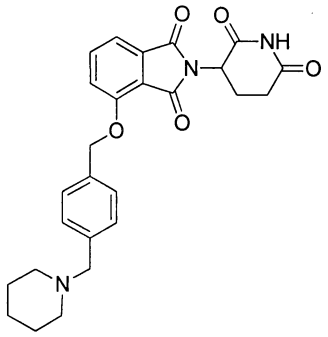
5.250 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)-4-((4-((4-(TRIFLOMETYL)PIPERIDIN-1-YL)METYL)BENZYL)-OXY)ISOINDOLIN-1,3-DION



Bổ sung DIEA (0,334mL, 1,914mmol) vào hỗn hợp chứa 4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion (250mg, 0,547mmol) và 4-(triflometyl)piperidin hydroclorua (114mg, 0,601mmol) trong MeCN (10mL) và khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng trong ~15 giờ. Bỏ nắp lọ phản ứng và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 80°C trong ~4,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng (~5mL) đặc được phân chia giữa EtOAc (~150mL) và nước (~30mL). Rửa lớp hữu cơ bằng $NaHCO_3$ 1N (2 x 30mL) và nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra cặn chất rắn. Bổ sung MeCN (~3mL) và nước ((~25mL) và chất rắn này được siêu âm ở nhiệt độ trong phòng có khuấy cho đến khi thu được huyền phù được phân tán đều. Thu chất rắn bằng cách lọc trên phễu thủy tinh cỡ trung bình và làm khô trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 60°C để tạo ra 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-((4-((4-(triflometyl)piperidin-1-yl)metyl)benzyl)-oxy)isoindolin-1,3-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (243mg, hiệu suất 84%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 25/75 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 3,53 phút (99,2%); nhiệt độ nóng chảy: 190-192°C; ^1H NMR (DMSO-d_6)□ δ □1,36 - 1,55 (m, 2H, CHH, CHH), 1,66 - 1,83 (m, 2H, CHH, CHH), 1,87 - 2,14 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 2,15 - 2,38 (m, 1H, CH), 2,40 -

2,68 (m, 2H, CHH, CHH), 2,77 - 3,00 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 3,48 (s, 2H, CH_2N), 5,09 (dd, J = 5,5, 12,8 Hz, 1H, CH), 5,35 (s, 2H, CH_2O), 7,25 - 7,40 (m, 2H, Ar), 7,44 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,83 (dd, J = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); EtOAc cặn (~0,07 đương lượng); ^{13}C NMR (DMSO-d_6)□ δ □21,95, 24,19, 30,90, 39,07, 48,73, 51,39, 61,61, 69,95, 115,50, 116,56, 120,19, 127,29, 128,84, 133,26, 134,73, 136,99, 138,12, 155,53, 165,29, 166,75, 169,87, 172,72; tín hiệu cho CF3 và CCF3 bị che kín một phần bởi DMSO-d_6; ^{19}F NMR (DMSO-d_6)□ δ □-72,35; LCMS: MH = 530; Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{26}F_3N_3O_5$ + 0,1 H_2O + 0,07 EtOAc: C, 60,96; H, 5,02; N, 7,82; F, 10,60: Phân tích được: C, 61,17; H, 4,98; N, 7,46; F, 10,24.

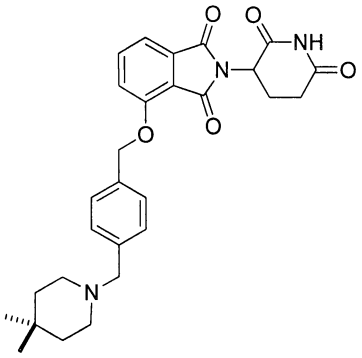
5.251 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)-4-((4-(PIPERIDIN-1-YLMETYL)BENZYL)OXY)ISOINDOLIN-1,3-DION



Bổ sung DIEA (0,307mL, 1,760mmol) vào huyền phù chứa 4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion (230mg, 0,503mmol) và piperidin (0,055mL, 0,553mmol) trong MeCN khô (15mL, 287mmol) và khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không tạo ra chất rắn trong như thủy tinh. Nghiền chất rắn này với dung dịch MeCN/ Et_2O tỷ lệ ~1:1 (~10mL) tạo ra huyền phù đặc phân tán đều. Lọc chất rắn này và rửa bằng Et_2O bổ sung (40mL). Phần còn lại được phân chia giữa EtOAc (~150mL) và Na_2CO_3 1N (~30mL). Rửa lớp hữu cơ bằng Na_2CO_3 1N bổ sung (~30mL) và nước muối, sau đó làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không tạo ra chất rắn trong như thủy tinh. Chất rắn này được nghiền kèm siêu âm toàn diện trong dung dịch chứa MeCN (~2mL) và Et_2O (~20mL) cho đến khi thu được chất rắn được phân tán mịn. Chất rắn này được lọc trên phễu thủy tinh cỡ trung bình kèm hút, sau đó rửa bằng Et_2O bổ sung (~20mL). Bã lọc được làm khô trong lò sấy chân không qua đêm ở nhiệt độ 50°C tạo ra 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-((4-(piperidin-1-ylmetyl)benzyl)oxy)isoindolin-1,3-dion

dưới dạng chất rắn tan (110mg, 47%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 20/80 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 4,47 phút (98,9%); nhiệt độ nóng chảy: 153-155°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,38 (d, J = 4,7 Hz, 2H, CH_2), 1,43 - 1,59 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1,94 - 2,13 (m, 1H, CHH), 2,19 - 2,40 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2,42 - 2,67 (m, 2H, CHH, CHH), 2,77 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,42 (s, 2H, CH_2N), 5,09 (dd, J = 5,4, 12,9 Hz, 1H, CH), 5,35 (s, 2H, CH_2O), 7,26 - 7,37 (m, 2H, Ar), 7,40 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,82 (dd, J = 7,4, 8,3 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,95, 23,96, 25,51, 30,90, 48,73, 53,85, 62,50, 69,98, 115,47, 116,56, 120,19, 127,19, 128,82, 133,24, 134,54, 136,97, 138,52, 155,53, 165,27, 166,75, 169,87, 172,71; LCMS: MH = 462; Tính toán theo phân tích đối với $C_{26}H_{27}N_3O_5$ + 0,18 H_2O: C, 67,19; H, 5,93; N, 9,04; Phân tích được: C, 67,18; H, 5,78; N, 8,84.

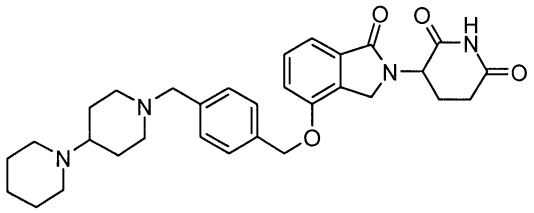
5.252 4-((4-((4,4-DIMETYLPIPERIDIN-1-YL)METYL)BENZYL)OXY)-2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)ISOINDOLIN-1,3-DION



Bổ sung DIEA (0,334mL, 1,914mmol) vào hỗn hợp chứa 4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion (250mg, 0,547mmol) và 4,4-dimetylpiperidin hydroclorua (90mg, 0,601mmol) trong MeCN khô (10mL). Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ sau đó bỏ nắp lọ phản ứng ra và hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ 75°C. Sau ~2,5 giờ, còn lại ~1/2 thể tích dưới dạng huyền phù đặc quánh. Làm lạnh hỗn hợp này bằng cách khuấy nhẹ và sau đó già hóa ở 4°C qua đêm. Bổ sung DIEA (250µL) vào hỗn hợp này bằng cách khuấy trong 30 phút. Huyền phù đặc này được lọc trên phễu thủy tinh cỡ trung bình kèm hút và rửa bã lọc bằng nước (~30mL). Chất rắn sau khi lọc, được hút khô và sau đó làm khô hơn nữa trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 50°C trong 6 giờ để tạo ra 4-((4-((4,4-dimetylpiperidin-1-yl)metyl)benzyl)oxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (230mg, 86%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x

150mm, 1mL/phút, 240nm, 25/75 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 3,88 phút (97,8%); nhiệt độ nóng chảy: 208-210°C: ^1H NMR (DMSO-d_6)□ δ □0,89 (s, 6H, CH_3, CH_3), 1,19 - 1,41 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1,95 - 2,15 (m, 1H, CHH), 2,20 - 2,42 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2,42 - 2,66 (m, 2H, CHH, CHH), 2,79 - 2,98 (m, 1H, CHH), 3,46 (s, 2H, CH_2), 5,09 (dd, J = 5,5, 12,8 Hz, 1H, CH), 5,34 (s, 2H, CH_2O), 7,28 - 7,39 (m, 2H, Ar), 7,39 - 7,52 (m, 3H, Ar), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,82 (dd, J = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6)□ δ □21,95, 28,04, 28,14, 30,90, 38,25, 48,73, 49,32, 62,03, 69,98, 115,48, 116,56, 120,19, 127,20, 128,81, 133,24, 134,57, 136,97, 138,68, 155,53, 165,27, 166,75, 169,87, 172,72; LCMS: MH = 490; Tính toán theo phân tích đối với $C_{28}H_{31}N_3O_5$ + 0,3 H_2O: C, 67,94; H, 6,43; N, 8,49; Phân tích được: C, 67,91; H, 6,42; N, 8,60.

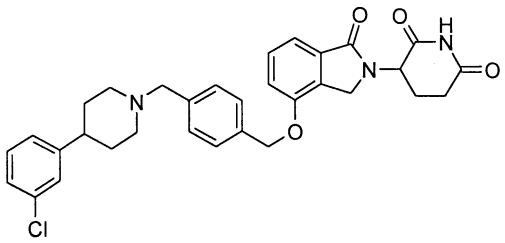
5.253 3-[4-(4-BROMOMETYL-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 1,4'-bipiperidin dihydroclorua (0,397g, 1,645mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,725mL, 4,39mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch CH_3CN (10mL) chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,486g, 1,096mmol). Khuấy hỗn hợp đục này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm bay hơi dung môi để tạo ra chất rắn màu trắng, khuấy chất rắn này trong nước (20mL) và metylen clorua (40mL). Rửa hỗn hợp bằng natri bicacbonat bão hòa (2x80mL), nước muối (50mL), làm khô bằng natri sulfat và cô tạo ra chất rắn có bọt màu trắng (0,5g), chất này được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước trong axit formic 0,1%) để tạo ra 3-[4-(4-Bromometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,25g, hiệu suất 43%); nhiệt độ nóng chảy: 202-204°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 to 70/30trong 5 phút, isocratic ở 70/30 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 3,64 phút (98,5%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,29 - 1,40 (m, 3H, CH_2, CH), 1,41 - 1,51 (m, 5H, CH_2, CH_2, CH), 1,63 (dd, J = 3,3, 12,0 Hz, 2H, CH_2), 1,81 - 1,93 (m, 2H, CH_2), 1,94 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,08 - 2,21 (m, 1H, CH), 2,35 - 2,48 (m,

5H, CHH, CH_2, CH_2), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,75 - 2,99 (m, 3H, CHH, CH_2), 3,42 (s, 2H, CH_2), 4,19 - 4,48 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,26 - 7,36 (m, 3H, Ar), 7,39 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 24,58, 26,08, 27,54, 31,21, 45,09, 49,70, 51,56, 52,85, 61,84, 61,99, 69,44, 114,95, 115,21, 127,61, 128,82, 129,81, 129,94, 133,31, 135,09, 138,56, 153,51, 168,01, 170,98, 172,83. LC/MS m/e=531. Tính toán theo phân tích đối với $C_{31}H_{38}N_4O_4$ (+0,7 H_2O): C, 68,54; H, 7,31; N, 10,31. Phân tích được: C, 68,29; H, 7,49; N, 10,16.

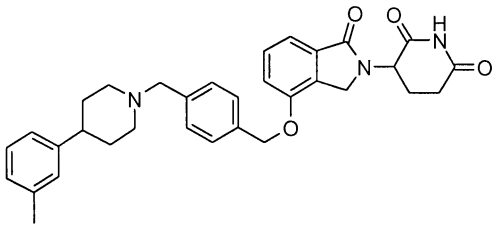
5.254 3-(4-{4-[4-(3-CLO-PHENYL)-PIPERIDIN-1-YLMETYL]-BENZYLOXY}-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 4-(3-clophenyl)piperidin hydroclorua (0,278g, 1,198mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,396mL, 2,396mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch CH_3CN (10mL) chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,354g, 0,799mmol). Khuấy hỗn hợp đục này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi và phần cặn còn lại được khuấy trong metylen clorua (120mL), rửa bằng natri bicacbonat bão hòa (2 x 50mL), nước muối (50mL), làm khô bằng natri sulfat, cô và tinh chế bằng cột silicagel (MeOH/CH_2Cl_2) để tạo ra 3-(4-{4-[4-(3-clo-phenyl)-piperidin-1-ylmetyl]-benzyloxy}-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,246g, hiệu suất 55%); nhiệt độ nóng chảy: 218-220°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 to 70/30trong 5 phút, isocratic ở 70/30 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 5,63 phút (95,9%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,54 - 1,80 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1,92 - 2,11 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 3H, CHH, CH_2), 3,50 (s, 2H, CH_2), 4,21 - 4,49 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,18 - 7,26 (m, 2H, Ar), 7,27 - 7,39 (m, 6H, Ar), 7,42 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,38, 31,21, 32,78, 41,44, 45,10, 51,59, 53,43, 62,03, 69,45, 114,98, 115,23, 125,43, 125,96, 126,70, 127,62, 128,93, 129,82, 129,95, 130,16, 132,97, 133,32, 135,16, 138,41, 148,83, 153,53, 168,01, 170,96,

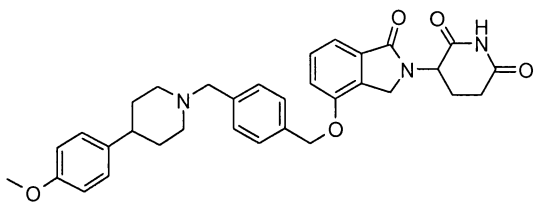
172,82. LC/MS m/e=558, 560. Tính toán theo phân tích đối với $C_{32}H_{32}N_3O_4Cl$ (+0,3 H_2O): C, 68,21; H, 5,83; N, 7,46. Phân tích được: C, 67,93; H, 5,64; N, 7,29.

5.255 3-{1-OXO-4-[4-(4-M-TOLYL-PIPERIDIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



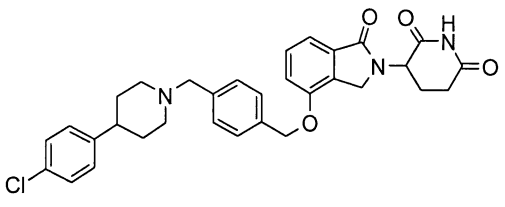
Bổ sung 4-m-tolylpiperidin (0,209g, 1,191mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,394mL, 2,382mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch CH_3CN (10mL) chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,352g, 0,794mmol). Dung dịch này trở nên đục trong ~5 phút và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt, khuấy chất rắn này trong metylen clorua (120mL), rửa bằng natri bicacbonat bão hòa (2x50mL), nước muối (50mL), làm khô và cô để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt. Tinh chế chất rắn bằng cột silicagel (MeOH/CH_2Cl_2) để tạo ra 3-{1-Oxo-4-[4-(4-m-tolyl-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,272g, hiệu suất 63%); nhiệt độ nóng chảy: 227-229°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 to 70/30trong 5 phút, isocratic ở 70/30 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 5,45 phút (98,6%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,54 - 1,78 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1,92 - 2,11 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,27 (s, 3H, CH_3), 2,36 - 2,48 (m, 2H, CHH, CH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 3H, CHH, CH_2), 3,50 (s, 2H, CH_2), 4,20 - 4,47 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 6,95 - 7,07 (m, 3H, Ar), 7,12 - 7,20 (m, 1H, Ar), 7,29 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,06, 22,36, 31,21, 33,12, 41,79, 45,10, 51,59, 53,65, 62,12, 69,47, 114,98, 115,23, 123,69, 126,59, 127,40, 127,64, 128,18, 128,90, 129,82, 129,95, 133,32, 135,13, 137,23, 138,53, 146,17, 153,53, 168,01, 170,96, 172,82. LC/MS m/e=538. Tính toán theo phân tích đối với $C_{33}H_{35}N_3O_4$: C, 73,72; H, 6,56; N, 7,82. Phân tích được: C, 73,37; H, 5,53; N, 7,52.

5.256 3-{1-OXO-4-[4-(4-M-TOLYL-PIPERIDIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



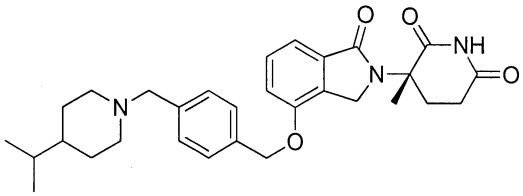
Bổ sung 4-(4-metoxyphenyl)piperidin (0,229g, 1,198mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,396mL, 2,396mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch CH_3CN (10mL) chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,354g, 0,799mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi và chất rắn màu trắng nhạt thu được được khuấy trong metylen clorua (100mL), rửa bằng natri bicacbonat bão hòa (2 x 80mL), nước muối (50mL), làm khô và cô to chất rắn màu trắng nhạt, chất này được tinh chế bằng cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$) để tạo ra 3-{1-Oxo-4-[4-(4-m-tolyl-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,34g, hiệu suất 77%); nhiệt độ nóng chảy: 189-191°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 to 70/30trong 5 phút, isocratic ở 70/30 trong 5 phút ($CH_3CN/0,1\%H_3PO_4$), 5,42 phút (98,2%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,51 - 1,77 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1,92 - 2,11 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,34 - 2,48 (m, 2H, CHH, CH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,01 (m, 3H, CHH, CH_2), 3,44 - 3,55 (m, 2H, CH_2), 3,71 (s, 3H, CH_3), 4,20 - 4,49 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 6,78 - 6,90 (m, 2H, Ar), 7,09 - 7,19 (m, 2H, Ar), 7,28 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,21, 33,34, 40,93, 45,10, 51,59, 53,68, 54,96, 62,15, 69,47, 113,68, 114,97, 115,23, 127,52, 127,62, 128,90, 129,82, 129,95, 133,32, 135,13, 138,24, 138,51, 153,53, 157,49, 168,01, 170,96, 172,82. LC/MS m/e=554. Tính toán theo phân tích đối với $C_{33}H_{35}N_3O_5$: C, 71,59; H, 6,37; N, 7,59. Phân tích được: C, 71,29; H, 6,30; N, 7,57.

5.257 3-(4-{4-[4-(4-CLO-PHENYL)-PIPERIDIN-1-YLMETYL]-BENZYLOXY}-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 4-(4-clophenyl)piperidin hydroclorua (0,278g, 1,198mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,396mL, 2,396mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch CH_3CN (10mL) chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,354g, 0,799mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi tạo ra chất rắn màu trắng nhạt, khuấy chất rắn này trong metylen clorua (100mL), rửa bằng natri bicacbonat bão hòa (2 x 80mL), nước muối (80mL), làm khô và cô tạo ra chất rắn màu trắng nhạt, chất này được tinh chế bằng cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$) để tạo ra 3-(4-{4-[4-(4-clo-phenyl)-piperidin-1-ylmetyl]-benzyloxy}-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,286g, 52% yield); nhiệt độ nóng chảy: 198-200°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 to 70/30trong 5 phút, isocratic ở 70/30 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 5,63 phút (98,9%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,52 - 1,78 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1,92 - 2,11 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 3H, CHH, CH_2), 3,50 (s, 2H, CH_2), 4,20 - 4,49 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,22 - 7,39 (m, 8H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,38, 31,21, 32,93, 41,12, 45,10, 51,58, 53,47, 62,07, 69,45, 114,98, 115,23, 127,62, 128,19, 128,60, 128,90, 129,82, 129,95, 130,45, 133,32, 135,14, 138,44, 145,20, 153,53, 168,01, 170,96, 172,82. LC/MS m/e=558, 560. Tính toán theo phân tích đối với $C_{32}H_{32}N_3O_4Cl$ (+0,1 H_2O): C, 68,65; H, 5,80; N, 7,51. Phân tích được: C, 68,44; H, 5,73; N, 7,41.

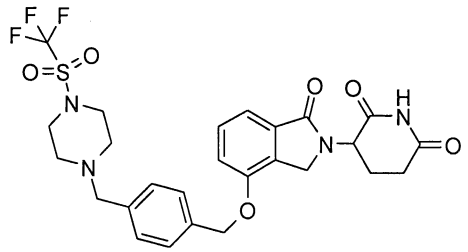
5.258 (S)-3-(4-((4-((4-ISOPROPYLPIPERIDIN-1-YL)METYL)BENZYL)OXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)-3-METYLPIPERIDIN-2,6-DION



(S)-3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-3-metylpiperidin-2,6-dion (500mg, 0,765mmol) được hòa tan trong axetonitril (5mL) và 4-isopropylpiperidin (107mg, 0,842mmol) và DIEA (0,160mL, 0,918mmol) được bổ sung. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được phân chia giữa nước (75mL) và EtOAc (75mL), rửa pha hữu cơ bằng nước (75mL) và chiết bằng HCl 1N (2 x 75mL). Các dịch chiết nước được kết hợp lại được rửa bằng EtOAc (2 x 75mL), bazơ hóa

(bằng Na_2CO_3 dạng rắn) và sau đó được chiết trong EtOAc (2 x 75mL). Các dịch chiết được kết hợp lại được rửa bằng nước (75mL), làm khô ($MgSO_4$), tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, 230mg (hiệu suất 60%); nhiệt độ nóng chảy 160-162°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 10/90 gradient đến 90/10 CH_3CN/H_3PO_4 0,1% trong 10 phút: 6,05 (96,32%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0,84 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,91 - 1,07 (m, 1H), 1,13 - 1,26 (m, 2H), 1,31 - 1,46 (m, 1H), 1,49 - 1,63 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,76 - 1,97 (m, 3H), 2,52 - 2,91 (m, 5H), 3,43 (s, 2H), 4,55 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,37 (m, 3H), 7,39 - 7,52 (m, 3H), 10,84 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 19,66, 20,70, 27,77, 28,86, 29,01, 31,94, 41,82, 45,59, 53,65, 57,18, 62,13, 69,45, 114,79, 127,67, 128,82, 129,74, 129,97, 133,91, 135,06, 138,6, 138,7, 153,38, 167,00, 172,41, 173,49. Phân tích Tính toán đối với $C_{30}H_{37}N_3O_4$: C, 71,54%; H, 7,40%; N, 8,34%; Phân tích được: C, 71,23%; H, 7,61%; N, 8,12%.

5.259 3-{1-OXO-4-[4-(4-TRIFLOMETANSULFONYL-PIPERAZIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Tert-butyl este của axit 4-triflometansulfonyl-piperazin-1-carboxylic

Bổ sung triflometansulfonyl clorua (3,1mL, 29,6mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl piperazin-1-carboxylat (4,6g, 24,7mmol) và trietylamin (4,1mL, 29,6mmol) trong THF (50mL) thông qua xi lanh. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc (100mL) và rửa bằng nước (50mL), HCl (1N, dung dịch nước, 50mL), $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa, 50mL) và nước muối (50mL). Làm khô lớp hữu cơ này bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không để tạo ra tert-butyl este của axit 4-triflometansulfonyl-piperazin-1-carboxylic dưới dạng dầu trong (5,9g, hiệu suất thô 87%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; LCMS MH = 319.

Bước 2: 1-Triflometansulfonyl-piperazi

Bổ sung TFA (10,00mL, 130mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 4-(triflometylsulfonyl)piperazin-1-carboxylat (5,9g, 18,54mmol) trong DCM (20mL). Các bọt khí được thoát ra ngay lập tức và làm mát hỗn hợp phản ứng này trong khay nước đá/nước. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ và bổ sung by dietyl ete (100mL) vào hỗn hợp phản ứng này và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Lọc huyền phù này và rửa chất rắn màu trắng bằng dietyl ete (2 x 25mL). Bổ sung $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 35mL) và EtOAC (80mL) vào chất rắn này (5,5g). Chiết hỗn hợp này và chiết lớp nước bằng EtOAc (80mL). Gom các lớp hữu cơ và làm khô bằng $MgSO_4$. Cô lớp hữu cơ này trong chân không để tạo ra 1-triflometansulfonyl-piperazi dưới dạng dầu màu nâu sáng (1,9g, hiệu suất 47%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,76 (t, J = 5,0 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 3,36 (br. s., 4H, CH_2, CH_2); LCMS MH = 219.

Bước 3: 3-{1-Oxo-4-[4-(4-triflometansulfonyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion

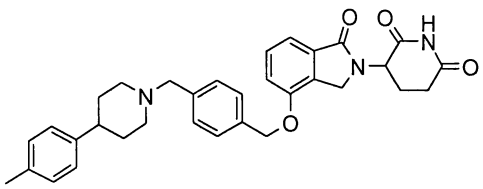
Bổ sung dung dịch 1-(triflometylsulfonyl)piperazin (0,640g, 2,9mmol) trong DCM (10mL) vào dung dịch được khuấy chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (1g, 2,2mmol) trong DCM (10mL) ở khay nước đá/nước, sau đó bổ sung DIPEA (0,79mL, 4,5mmol). Dung dịch thu được được giữ trong tủ lạnh trong 2 ngày và bổ sung DCM (80mL) và nước (30mL) vào hỗn hợp phản ứng này. Chiết hỗn hợp này và làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn này được tinh chế bằng cách khuấy trong dietyl ete (20mL) để tạo ra 3-{1-Oxo-4-[4-(4-triflometan sulfonyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (700mg, hiệu suất 53%). nhiệt độ nóng chảy: 135-137°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,91 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2,54 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,40 - 3,52 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,55 (s, 2H, CH_2), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,27 - 7,41 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,56 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,29, 31,11, 45,00, 46,33, 51,51, 51,80, 60,95, 69,28, 118,06 (q, J = 324,6 Hz, CF_3), 114,90, 115,22, 127,62,

128,90, 129,73, 129,88, 133,24, 135,45, 137,25, 153,41, 167,92, 170,89, 172,74; LCMS MH = 581.

Bước 4: 3-(1-oxo-4-((4-((4-((triflometyl)sulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)oxy) isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion hydroclorua

Bổ sung HCl trong dietyl ete (2M, 1,7mL, 3,5mmol) vào hỗn hợp được khuấy chứa 3-(1-oxo-4-(4-((4-(triflometylsulfonyl)piperazin-1-yl) metyl)benzyloxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (680mg, 1,17mmol) trong axetonitril (10mL). Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ và lọc hỗn hợp này. Rửa chất rắn màu trắng bằng axetonitril (2 x 10mL) và làm khô trong lò sấy chân không để tạo ra 3-(1-oxo-4-((4-((4-((triflometyl)sulfonyl)piperazin-1-yl)metyl) benzyl)oxy) isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (650mg, hiệu suất 90%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 25/75, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 6,53 phút (99,9%); nhiệt độ nóng chảy: 228-230°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,93 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,41 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,12 - 3,42 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,67 - 4,09 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,22 - 4,50 (m, 4H, CHH, CHH, CH_2), 5,12 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,29 (s, 2H, CH_2), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 2H, Ar), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,58 (d, J = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 10,98 (s, 1H, CHH), 11,83 (s, br, 1H, HCl); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,30, 31,11, 43,11, 45,00, 49,90, 51,52, 58,21, 68,90, 114,86, 115,29, 119,34(q, J = 321 Hz, CF_3), 127,82, 128,95, 129,77, 129,89, 131,43, 133,27, 138,00, 153,28, 167,90, 170,90, 172,77; LCMS MH = 581; Phân tích Tính toán đối với $C_{26}H_{27}F_3N_4O_6S$ + HCl +2H_2O :C, 47,82; H, 4,94; N, 8,58; Cl, 5,43; Phân tích được: C, 47,51; H, 5,01; N, 8,37; Cl, 5,24.

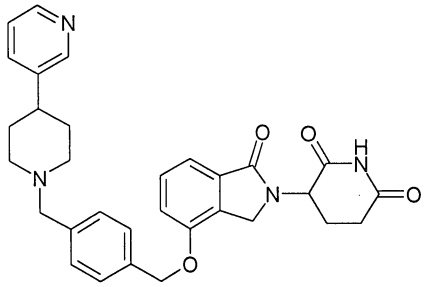
5.260 3-{1-OXO-4-[4-(4-P-TOLYL-PIPERIDIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 4-p-tolylpiperidin (0,209g, 1,191mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,394mL, 2,382mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch CH_3CN (10mL) chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,352g,

0,794mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi và chất rắn màu trắng nhạt thu được được khuấy trong metylen clorua (100mL), rửa bằng natri bicacbonat bão hòa (2 x 80mL), nước muối (50mL), làm khô và cô để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt, chất này được tinh chế bằng cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$) để tạo ra 3-{1-Oxo-4-[4-(4-p-tolyl-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,144g, hiệu suất 33%); nhiệt độ nóng chảy: 208-210°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 to 70/30trong 5 phút, isocratic ở 70/30 trong 5 phút ($CH_3CN/0,1\%H_3PO_4$), 5,60 phút (96,6%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,52 - 1,77 (m, 4H, CH_2CH_2), 1,91 - 2,10 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,25 (s, 3H, CH_3), 2,36 - 2,48 (m, 2H, CHH, CH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 3H, CHH, CH_2), 3,49 (s, 2H, CH_2), 4,20 - 4,48 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,04 - 7,15 (m, 4H, Ar), 7,30 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 20,57, 22,36, 31,21, 33,18, 41,39, 45,10, 51,58, 53,65, 62,13, 69,47, 114,98, 115,23, 126,50, 127,64, 128,83, 128,90, 129,82, 129,95, 133,32, 134,81, 135,13, 138,51, 143,19, 153,53, 168,01, 170,98, 172,82. LC/MS m/e=538. Tính toán theo phân tích đối với $C_{33}H_{35}N_3O_4$ (+0,2 H_2O): C, 73,23; H, 6,59; N, 7,76. Phân tích được: C, 73,01; H, 6,38; N, 7,54.

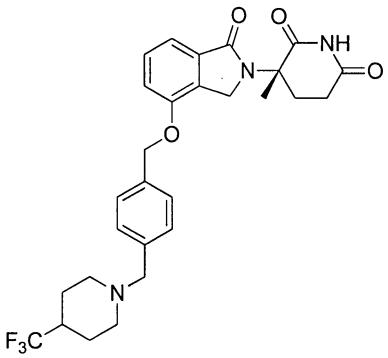
5.261 3-{1-OXO-4-[4-(3',4',5',6'-TETRAHYDRO-2'H-[3,4']BIPYRIDINYL-1'-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 3-(piperidin-4-yl)pyridin (0,192g, 1,184mmol) vào dung dịch CH_2Cl_2 chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,5g, 1,128mmol), sau đó bổ sung DIPEA (0,591mL, 3,38mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, sau đó bổ sung nước (15mL). Sau khi chiết, cô lớp hữu cơ để tạo ra chất rắn màu vàng. Chất rắn này được kết tinh lại từ CH_3CN (5mL) để tạo ra 3-{1-

Oxo-4-[4-(3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-ylmetyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn (200mg, 34%). Nhiệt độ nóng chảy: 161-163°C. LC-MS m/e= 525. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient 5/95 đến 5/95 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O trong thời gian 5 phút và giữ ở 95/5 trong 5 phút: 5,11 phút (94%),1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,57 - 1,80 (m, 5H, CH_2, CH_2, CH), 1,89 - 2,15 (m, 3H, CH_2, CHH), 2,43-2,50 (m., 1H, CHH), 2,55 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,04 (m, 3H, CHH, CH_2), 3,51 (s, 2H, CH_2), 4,12 - 4,48 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,23 - 7,39 (m, 5H, Ar), 7,40 - 7,54 (m, 3H, Ar), 7,67 (dt, J = 1,9, 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,40 (dd, J = 1,5, 4,7 Hz, 1H, Ar), 8,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14,09, 21,30, 30,15, 31,60, 44,03, 50,52, 52,38, 61,01, 68,38, 113,93, 114,17, 122,41, 126,58, 127,89, 128,77, 128,90, 132,27, 133,06, 134,12, 137,34, 140,29, 146,32, 147,48, 152,46, 166,96, 169,93, 171,78. Tính toán theo phân tích đối với $C_{31}H_{32}N_4O_4$:C% 70,97 H% 6,15 N% 10,68. Phân tích được, C% 68,36 H% 5,89 N% 10,08.

5.262 (S)-3-METYL-3-(1-OXO-4-((4-((4-(TRIFLOMETYL)PIPERIDIN-1-YL)METYL)BENZYL)OXY)ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: (S)-3-(4-((4-(hydroxymetyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-3-metylpiperidin-2,6-dion

Hỗn hợp chứa (S)-3-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-3-metylpiperidin-2,6-dion (1,9g, 6,93mmol), (4-(clometyl)phenyl)metanol (1,085g, 6,93mmol), kali iodua (0,115g, 0,693mmol) và kali cacbonat (1,053g, 7,62mmol) trong DMF (50mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 9 ngày. Làm bay hơi hỗn hợp này trong chân không. Bổ sung nước (150mL) và EtOAc (150mL) vào phần cặn còn lại và khuấy huyền phù thu được trong 16 giờ. Lọc huyền phù này và rửa dịch lọc bằng nước (50mL) và EtOAc (2 x 50mL). Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch nước natri cacbonat 10% (2 x 75mL), HCl 1N (100mL) và

nước muối (100mL), làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi. Phần cặn còn lại được kết hợp với chất rắn kết tủa đã được lọc ra, để tạo ra tổng lượng 2,09g sản phẩm thô.

Bước 2: (S)-4-(((2-(3-metyl-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yl)oxy)metyl)benzyl metansulfonat

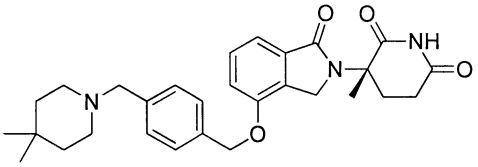
Phần cặn còn lại được huyền phù trong 50mL axetonitril và làm lạnh hỗn hợp này đến 0°C. Bổ sung metansulfonyl clorua (0,538mL, 6,93mmol) và DIEA (1,448mL, 8,31mmol), khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp này được dừng bằng cách bổ sung AcOH (0,5mL) và sau đó bằng nước (5mL), làm bay hơi hỗn hợp. Phần cặn còn lại được phân chia giữa EtOAc (125mL) và nước muối (125mL). Chất rắn không tan trong pha nào được lọc ra và các pha được phân tách. Chất rắn này được kết hợp với lớp hữu cơ và làm bay hơi. Phần cặn còn lại được cho chạy sắc ký sử dụng metylen clorua-axetonitril gradient. Sản phẩm được rửa giải ở ACN ~40%. Sau khi làm khô, thu được 1,3g sản phẩm (40% qua hai bước); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,69 (s, 3H), 1,82 - 1,95 (m, 1H), 2,52 - 2,83 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,17 - 7,35 (m, 2H), 7,39 - 7,62 (m, 5H), 10,85 (s, 1H).

Bước 3: (S)-3-metyl-3-(1-oxo-4-((4-((4-(triflometyl)piperidin-1-yl)metyl)benzyl)oxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion

Hỗn hợp chứa (S)-4-((2-(3-metyl-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)benzyl metansulfonat (0,40g, 0,847mmol) và 4-(triflometyl)piperidin hydroclorua (0,161g, 0,847mmol) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và sau đó bổ sung DIEA (0,310mL, 1,778mmol). Sau 6 giờ, rxn được làm bay hơi trong chân không và phần cặn còn lại được hòa tan được phân chia giữa EtOAc (50mL) và nước (50mL) và chiết pha nước bằng EtOAc (50mL). Các phân đoạn hữu cơ được kết hợp và được chiết bằng HCl 1N (2 x 50mL). Các dịch chiết nước được kết hợp lại được rửa bằng EtOAc (50mL) và sau đó được bazơ hóa bằng cách sử dụng dung dịch nước natri cacbonat 10%. Sau đó, chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (2 x 50mL) và các dịch chiết được kết hợp lại và được rửa bằng nước muối (100mL), làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi trong chân không, tạo ra 0,39g chất rắn màu trắng, với hiệu suất 87%; nhiệt độ nóng chảy 168-170°C. HPLC: Nước X-Terra, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 5/95 đến 95/5 CH_3CN-0,1% $NH_4(HCO_2)$ trong 5 phút sau đó 10 phút 95/5 CH_3CN-0,1% $NH_4(HCO_2)$: 5,73 (100%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,33 - 1,54 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,73 - 1,81 (m, 2H),

1,83 - 2,04 (m, 3H), 2,16 - 2,35 (m, 1H), 2,51 - 2,80 (m, 3H), 2,81 - 2,95 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 4,56 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 7,23 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 3H), 7,40 - 7,52 (m, 3H), 10,85 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 20,68, 24,24, 27,77, 28,99, 38,93, (q, J = 38,9 Hz), 45,59, 51,43, 57,18, 61,62, 69,41, 114,79, 114,81, 127,71, 127,87 (q, J = 278 Hz), 128,82, 129,74, 129,97, 133,91, 135,22, 138,18, 153,38, 167,00, 172,39, 173,47. Phân tích Tính toán đối với $C_{28}H_{30}F_3N_3O_4$ + 0,3 H_2O: C, 62,87%; H, 5,77%; N, 7,85%; Phân tích được: C, 62,87%; H, 5,67%; N, 7,86%.

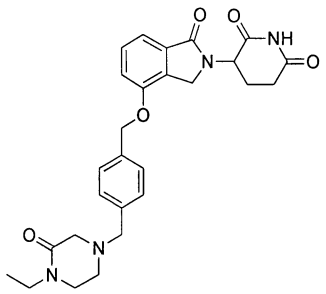
5.263 (S)-3-(4-((4-((4,4-DIMETYLPIPERIDIN-1-YL)METYL)BENZYOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)-3-METYLPIPERIDIN-2,6-DION



Hỗn hợp chứa (S)-4-((2-(3-metyl-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)benzyl metansulfonat (0,33g, 0,698mmol) và 4,4-dimetylpiperidin hydroclorua (0,105g, 0,698mmol) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và sau đó bổ sung DIEA (0,255mL, 1,467mmol). Sau 16 giờ, làm bay hơi hỗn hợp này trong chân không. Phần cặn còn lại được phân chia giữa EtOAc (100mL) và nước (100mL) và chiết pha nước bằng EtOAc (100mL). Các pha hữu cơ được kết hợp và được chiết bằng HCl 1N (2 x 75mL) và các dịch chiết được kết hợp lại và được rửa bằng EtOAc (100mL) và sau đó được bazơ hóa bằng cách sử dụng natri cacbonat dạng rắn. Sau đó, chiết hỗn hợp nước này bằng EtOAc (2 x 75mL) và các dịch chiết được kết hợp và được rửa bằng nước (100mL), làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi, tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, 250mg, với hiệu suất 73%; nhiệt độ nóng chảy 158-160°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 10/90 gradient đến 90/10 CH_3CN/H_3PO_4 0,1% trong 10 phút sau đó 90/10 CH_3CN/H_3PO_4 0,1% trong 5 phút: 5,79 (95,52%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,89 (s, 6H), 1,20 - 1,38 (m, 4H), 1,68 (s, 3H), 1,81 - 1,94 (m, 1H), 2,22 - 2,41 (m, 4H), 2,53 - 2,83 (m, 3H), 3,46 (s, 2H), 4,56 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,61 - 4,75 (m, J = 17,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,37 (m, 3H), 7,38 - 7,50 (m, 3H), 10,85 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 20,68, 27,77, 28,04, 28,18, 28,99, 38,32, 45,59, 49,38, 57,18, 62,09, 69,45, 114,78, 114,79, 127,67, 128,79, 129,72,

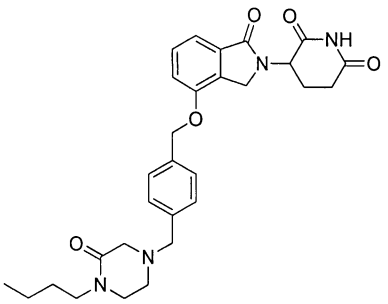
129,97, 133,89, 135,03, 138,76, 153,38, 167,00, 172,39, 173,47. Phân tích Tính toán đối với $C_{29}H_{35}N_3O_4$ + 0,3 H_2O: C, 70,36%; H, 7,25%; N, 8,49%; Phân tích được: C, 70,41%; H, 7,18%; N, 8,41%.

5.264 3-(4-((4-((4-ETYL-3-OXOPIPERAZIN-1-YL)METYL)BENZYL)OXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



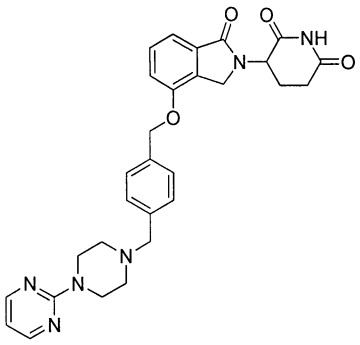
Bổ sung dung dịch chứa 1-etylpiperazin-2-on hydroclorua (83mg, 0,496mmol) và DIEA (0,276mL, 1,579mmol) trong MeCN khô (5mL, 96mmol) vào 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (200mg, 0,451mmol). Dung dịch thu được (có màu hổ phách nhạt) được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 1 giờ. Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat và $NaHCO_3$ 1N. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối và làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không để tạo ra 3-(4-((4-((4-ethtyl-3-oxopiperazin-1-yl)metyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (169mg, hiệu suất 76%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 15/85 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 7,41 phút (99,5%); nhiệt độ nóng chảy: 163-165°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,01 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH_3), 1,87 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,68 (m, 3H, CH_2, CHH), 2,81 - 3,02 (m, 1H, CHH), 2,94 (s, 2H, CH_2), 3,17 - 3,31 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,53 (s, 2H, CH_2), 4,25 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,24 (s, 2H, CH_2), 7,24 - 7,40 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,61 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 11,89, 22,33, 31,16, 45,07, 45,17, 48,86, 51,56, 56,81, 60,27, 69,36, 114,97, 115,22, 127,70, 128,95, 129,78, 129,93, 133,28, 135,52, 137,15, 153,48, 165,23, 167,97, 170,93, 172,78; một tín hiệu cacbon bị chồng với DMSO DMSO; LCMS: MH = 491; Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{30}N_4O_5$ + 0,35 H_2O: C, 65,27; H, 6,23; N, 11,28; Phân tích được: C, 65,27; H, 6,25; N, 11,06.

5.265 3-(4-((4-((4-BUTYL-3-OXOPIPERAZIN-1-YL)METYL)BENZYL)OXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



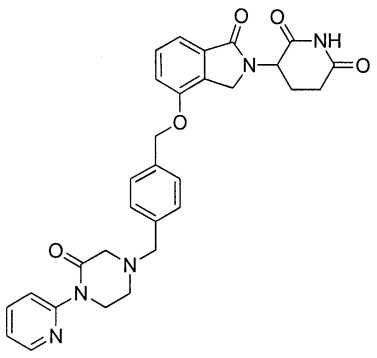
Bổ sung 1-butylpiperazin-2-on (82mg, 0,496mmol) và DIEA (0,158mL, 0,902mmol) vào dung dịch chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (200mg, 0,451mmol) trong MeCN khô (5mL, 96mmol). Dung dịch trong có màu hơi vàng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp sản phẩm thô trong etyl axetat được chiết bằng $NaHCO_3$ 1N, sau đó bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không để tạo ra 3-(4-((4-((4-butyl-3-oxopiperazin-1-yl)metyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (160mg, hiệu suất 68%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 20/80 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 6,52 phút (99,5%); nhiệt độ nóng chảy: 138-140°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH_3), 1,14 - 1,33 (m, 2H, CH_2), 1,36 - 1,55 (m, 2H, CH_2), 1,88 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,68 (m, 3H, CH_2, CHH), 2,80 - 3,01 (m, 3H, CH_2, CHH), 3,17 - 3,29 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,53 (s, 2H, CH_2), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,24 (s, 2H, CH_2), 7,25 - 7,41 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,57 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13,64, 19,44, 22,33, 28,41, 31,16, 44,85, 45,07, 45,73, 48,88, 51,56, 56,81, 60,27, 69,36, 114,97, 115,22, 127,70, 128,95, 129,78, 129,95, 133,30, 135,53, 137,13, 153,48, 165,48, 167,97, 170,95, 172,80; LCMS: MH = 519; Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{30}N_4O_5$ + 0,6 H_2O: C, 65,79; H, 6,70; N, 10,58; Phân tích được: C, 65,76; H, 6,59; N, 10,56.

5.266 3-(1-OXO-4-((4-((4-(PYRIMIDIN-2-YL)PIPERAZIN-1-YL)METYL)BENZYL)OXY)ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Hỗn hợp chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (205mg, 0,462mmol) trong MeCN (8mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung 2-(piperazin-1-yl)pyrimidin (81mg, 0,495mmol) vào dung dịch này, sau đó bổ sung DIEA (0,145mL, 0,832mmol). Hỗn hợp này được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp rxn thô được pha loãng bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng $NaHCO_3$ 1N (2 x 25mL), nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Loại bỏ dung môi phản ứng trong chân không để tạo ra 3-(1-oxo-4-((4-((4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)oxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (244mg, hiệu suất 100%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 20/80 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 4,26 phút (97,3%), nhiệt độ nóng chảy: 142-144°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,89 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,41 (t, J = 4,9 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 2,47 (br. s., 1H, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,52 (s, 2H, CH_2), 3,72 (t, J = 4,7 Hz, 4H, CH_2, CH_2), 4,26 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,43 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,2, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,24 (s, 2H, CH_2), 6,61 (t, J = 4,7 Hz, 1H, Pyr), 7,27 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,55 (m, 3H, Ar), 8,34 (d, J = 4,7 Hz, 2H, Pyr), 10,97 (s, 1H, NH). See ~0,15 eq. of EtOAc in H-NMR. ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,16, 43,26, 45,07, 51,56, 52,35, 61,72, 69,39, 110,01, 114,96, 115,20, 127,64, 128,94, 129,78, 129,93, 133,30, 135,30, 137,89, 153,49, 157,82, 161,16, 167,97, 170,95, 172,80; LCMS: MH = 527; Tính toán theo phân tích đối với $C_{29}H_{30}N_6O_4$ + 0,49 H_2O + 0,15 EtOAc: C, 64,80; H, 5,91; N, 15,32; Phân tích được: C, 64,80; H, 5,75; N, 15,32.

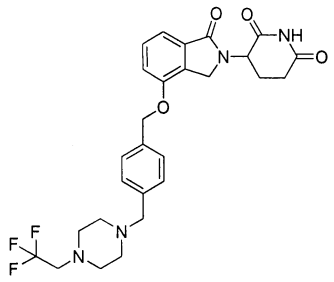
5.267 3-(1-OXO-4-((4-((3-OXO-4-(PYRIDIN-2-YL)PIPERAZIN-1-YL)METYL)BENZYL)OXY)ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung DIEA (0,276mL, 1,579mmol) vào huyền phù chứa (S)-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (200mg, 0,451mmol) và 1-(pyridin-2-yl)piperazin-2-on dihydroclorua (124mg, 0,496mmol) trong MeCN khô (5mL). Các chất rắn được hòa tan có khuấy để tạo ra dung dịch màu vàng, làm ấm dung dịch này đến nhiệt độ 40°C trong 3 ngày. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc (~150mL) và rửa bằng $NaHCO_3$ 1N (2 x 30mL) và nước muối. Các lớp hữu cơ trong được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không để tạo ra cặn trong như thủy tinh. Phần cặn còn lại được xử lý với nước (30mL) và hỗn hợp này được siêu âm toàn diện để tạo ra chất rắn được phân tán đều, thu chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng nước bổ sung (~45mL). Bã lọc được huyền phù đặc trong Et_2O, được nghiền với sự hỗ trợ của que trộn và sau đó lọc. Lặp lại quá trình này 4 lần (tổng thể tích dịch lọc Et_2O là ~125mL). Bã lọc được hút khô và sau đó làm khô trong lò sấy chân không để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt (143mg). Chất rắn này được hòa tan trong DMF (10mL) và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo. Sản phẩm này được rửa giải bằng gradient axetonitril/nước (axit formic 0,1% trong cả hai pha di động, 5% đến 80% MeCN trong thời gian 20 phút) và thu các phân đoạn bằng bộ khởi động khối. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô trong chân không và phần cặn còn lại được xử lý với nước và siêu âm để tạo ra huyền phù đặc màu trắng. Chất rắn này được lọc và sau đó làm khô trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 50°C qua đêm để tạo ra 3-(1-oxo-4-((4-((3-oxo-4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)oxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (72mg, hiệu suất 30%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 20/80 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 4,98 phút (97,9%); nhiệt độ nóng chảy: 224-226°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,85 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,57 (d, J = 18,3 Hz, 1H, CHH), 2,80 (t, J = 5,0 Hz, 2H, CH_2), 2,84 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,23 (s, 2H, CH_2), 3,64 (s, 2H, CH_2), 3,87 (t, J = 5,4 Hz, 2H, CH_2), 4,26 (d, J = 17,6 Hz,

1H, CHH), 4,43 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,2, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,25 (s, 2H, CH_2), 7,22 (ddd, J = 2,3, 4,9, 6,0 Hz, 1H, Ar), 7,33 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 2H, Ar), 7,37 - 7,44 (m, 2H, Ar), 7,44 - 7,55 (m, 3H, Ar), 7,74 - 7,88 (m, 2H, Ar), 8,44 (dt, J = 1,4, 4,7 Hz, 1H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,16, 45,07, 46,11, 48,89, 51,56, 57,64, 60,09, 69,38, 114,99, 115,23, 119,62, 120,83, 127,74, 129,01, 129,80, 129,95, 133,30, 135,62, 136,99, 137,31, 147,70, 153,07, 153,48, 166,92, 167,97, 170,95, 172,80.; LCMS: MH = 540; Tính toán theo phân tích đối với $C_{30}H_{29}N_5O$ + 0,49 H_2O + 0,15 EtOAc: C, 64,80; H, 5,91; N, 15,31; Phân tích được: C, 64,80; H, 5,75; N, 15,32.

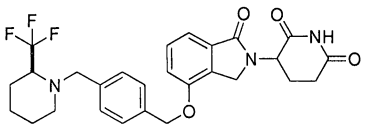
5.268 3-(1-OXO-4-((4-((4-(2,2,2-TRIFLOETYL)PIPERAZIN-1-YL)METYL)BENZYL)OXY)ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Lọ phản ứng 20-mL được nạp (S)-3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (307mg, 0,693mmol), 1-(2,2,2-trifloetyl)piperazin (170mg, 0,706mmol) và chất xúc tác tetrabutylamoni bromua (22,33mg, 0,069mmol). Bổ sung MeCN khô (5mL) vào hỗn hợp này, sau đó bổ sung DIEA (0,423mL, 2,424mmol). Khuấy trộn để tạo ra dung dịch trong, màu vàng, khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp sản phẩm thô được phân chia giữa EtoAc (~150mL) và $NaHCO_3$ 1N (~50mL). Rửa lớp hữu cơ thêm hai lần nữa với $NaHCO_3$ 1N (2 x 35mL) và nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra chất rắn trong như thủy tinh. Bổ sung Et_2O (~30mL) và hỗn hợp này được siêu âm toàn diện cho đến khi thu được huyền phù đặc được phân tán đều. Bổ sung n-Hexan (~30mL) vào hỗn hợp này kèm siêu âm liên tục để tiếp tục phá vỡ các cụm chất rắn kết tủa còn lại. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó lọc trên phễu thủy tinh cỡ trung bình kèm hút. Chuyển chất rắn còn lại trong bình lên phễu cùng với n-Hexan (~30mL). Chất rắn này được hút khô và sau đó được nghiền với H_2O (20mL). Thu chất rắn còn lại trên phễu lọc rửa bã lọc bằng nước (~250mL), hút khô và sau đó làm khô hơn nữa trong lò sấy chân

không ở nhiệt độ 50°C để tạo ra 3-(1-oxo-4-((4-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)oxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt (262mg, hiệu suất 71%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 22/78 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 4,49 phút (94,7%); nhiệt độ nóng chảy: 133-135°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,88 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,22 - 2,48 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2,52 - 2,71 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2,82 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,13 (q, J = 10,3 Hz, 2H, CH_2CF_3), 3,46 (s, 2H, CH_2N), 4,25 (d, J = 17,4 Hz, 1H, lactam CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, lactam CHH), 5,11 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1H, alpha-CH), 5,22 (s, 2H, CH_2O), 7,26 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,56 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,16, 45,06, 51,55, 52,42, 53,06, 56,81 (q, J = 29,7 Hz, CCF_3), 61,56, 69,39, 114,96, 115,20, 125,90 (q, J = 280,6 Hz, CF_3), 127,58, 128,85, 129,78, 129,93, 133,28, 135,21, 137,95, 153,49, 167,97, 170,95, 172,80. Các tín hiệu bên ngoài của nhóm 4 ở 125,90 quá yếu để quan sát được. LCMS: MH = 531; Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{29}F_3N_4O_4 \cdot + 0,24\ H_2O$: C, 60,63; H, 5,56; N, 10,47; F, 10,66; Phân tích được: C, 60,64; H, 5,49; N, 10,20; F, 9,56.

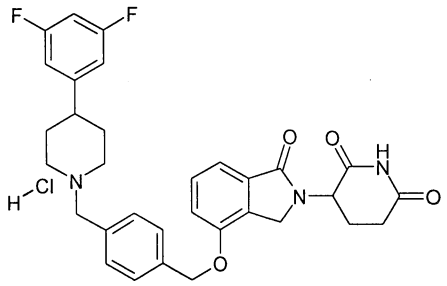
5.269 3-(1-OXO-4-((4-(((S)-2-(TRIFLOMETYL)PIPERIDIN-1-YL)METYL)BENZYL)OXY)ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Trong lọ phản ứng 20-mL, (S)-3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (350mg, 0,790mmol) được hòa tan trong MeCN khô (5m). Bổ sung (S)-2-(triflometyl)piperidin (140mg, 0,916mmol) vào dung dịch này, sau đó bổ sung DIEA (0,345mL, 1,974mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ và sau đó ở nhiệt độ 70°C trong 8 giờ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được phân chia giữa EtOAc (~100mL) và nước (~25mL). Rửa lớp hữu cơ bằng $NaHCO_3$ 1N (~75mL) và nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn này được hòa tan trong DMF (8mL), được chuyển qua bộ phận lọc bằng xilanh và dịch lọc được bơm lên cột HPLC điều chế pha đảo. Sản phẩm này được rửa giải bằng gradient axetonitril/nước (axit formic 0,1% trong cả hai pha di động, 5% đến 95% MeCN trong thời gian 20 phút) và thu các phân đoạn bằng bộ khởi động khối. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô trong chân không để loại toàn bộ MeCN và phần lớn

nước, tạo ra huyền phù đặc màu trắng (~20mL). Thu chất rắn này bằng cách lọc, hút khô bã lọc và sau đó làm khô trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 50°C trong 5 giờ để tạo ra 3-(1-oxo-4-((4-(((S)-2-(triflometyl)piperidin-1-yl)metyl)benzyl)oxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (506mg, hiệu suất 51%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 45/55 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 3,46 phút (97,6%); nhiệt độ nóng chảy: 120-122; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,38 - 1,63 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1,67 - 1,90 (m, 2H, CH_2), 1,91 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,48 (m, 2H, CHH, CHH), 2,53 - 2,62 (m, 1H, CHH), 2,64 - 2,78 (m, 1H, CHH), 2,82 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,46 (qt, J = 4,9, 9,5 Hz, 1H, $CHCF_3$), 3,84 (s, 2H, CH_2), 4,25 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,2, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,29 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 19,64, 22,31, 22,94, 31,16, 45,06, 46,15, 51,55, 58,03 (q, J = 24,2 Hz, CCF_3), 57,84, 69,39, 114,94, 115,20, 126,02, 127,70, 128,14, 129,78, 129,87, 129,95, 133,28, 135,25, 139,12, 153,49, 167,97, 170,95, 172,80. CF_3 nhóm bốn không được phân chia. Một tín hiệu cacbon trong vùng béo không quan sát được; có thể là bị chồng lấp với một tín hiệu khác; LCMS: MH = 516; Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{28}F_3N_3O_4 \cdot$ + 0,5 H_2O: C, 61,83; H, 5,57; N, 8,01; F, 10,87; Phân tích được: C, 61,92; H, 5,48; N, 7,94; F, 10,08.

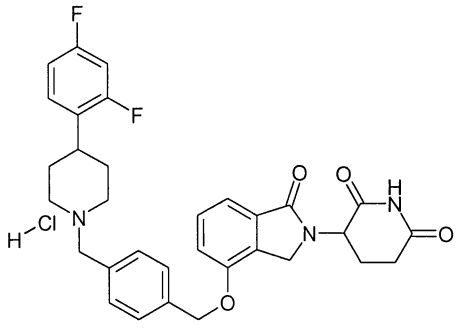
5.270 3-(4-{4-[4-(3,5-DIFLO-PHENYL)-PIPERIDIN-1-YLMETYL]-BENZYLOXY}-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION, HYDROCLORUA



Bổ sung DIPEA (0,414mL, 2,369mmol) và 4-(3,5-diflophenyl)piperidin (156mg, 0,790mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch CH_2Cl_2 chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (350mg, 0,790mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, bổ sung nước (20mL) và chiết. Cô lớp hữu cơ này và tinh chế chất rắn thu được trên cột silicagel, rửa giải bằng

CH_2Cl_2/MeOH để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn này được hòa tan trong CH_2Cl_2 (20mL) và bổ sung 3mL HCl (2,0M trong ete) vào chất rắn này. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Lọc huyền phù thu được để tạo ra 3-(4-{4-[4-(3,5-diflo-phenyl)-piperidin-1-ylmetyl]-benzyloxy}-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion, hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,27g, 61%). Nhiệt độ nóng chảy: 281-283°C.LC-MS m/e= 560. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient 5/95 đến 5/95 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O trong thời gian 5 phút và giữ ở 95/5 trong 5 phút: 7,05 phút (98,6%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,89 - 2,14 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2,36 - 2,45 (m, 1H, CHH), 2,55 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,79 - 2,95 (m, 2H, CHH), 2,95 - 3,10 (m, J = 18,5 Hz, 2H, CH_2), 3,42 (d, J = 11,9 Hz, 2H, CH_2), 4,22 - 4,50 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5,12 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,31 (s, 2H, CH_2), 6,96 (dd, J = 2,1, 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,04 - 7,16 (m, 1H, Ar), 7,29 - 7,38 (m, 2H, Ar), 7,43 - 7,54 (m, 1H, Ar), 7,55 - 7,69 (m, 4H, Ar), 10,66 (br. s., 1H, HCl), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,40, 29,02, 31,21, 38,24, 45,09, 51,30, 51,61, 58,65, 69,03, 101,73, 102,06, 102,40, 109,69, 109,79, 109,91, 110,01, 115,00, 115,39, 127,85, 128,03, 129,36, 129,85, 129,98, 131,09, 131,63, 133,38, 138,07, 148,79, 148,91, 153,37, 160,92, 164,00, 164,17, 167,96, 170,98, 172,83; Tính toán theo phân tích đối với $C_{32}H_{31}F_2N_3O_4$ HCl+1,3 H_2O, C: 62,04; H: 5,63%; N: 6,78%; Phân tích được: C: 61,73; H: 5,56%; N: 6,72%.

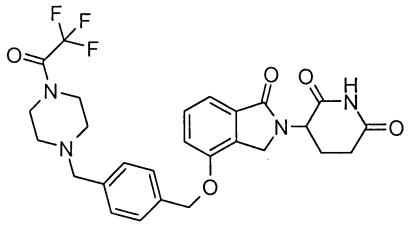
5.271 3-(4-{4-[4-(2,4-DIFLO-PHENYL)-PIPERIDIN-1-YLMETYL]-BENZYLOXY}-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION HYDROCLORUA



Bổ sung N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,422mL, 2,369mmol) vào dung dịch CH_2Cl_2 chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (350mg, 0,790mmol) và 4-(2,4-diflophenyl)piperidin (171mg, 0,869mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Bổ sung nước (15mL) vào hỗn hợp phản ứng

này và chiết. Cô lớp hữu cơ và hòa tan chất rắn trong CH_2Cl_2. Bổ sung HCl (2mL, 2,0 M trong ete) vào dung dịch này và khuấy trong 1 giờ. Lọc huyền phù tạo ra 3-(4-{4-[4-(2,4-Diflo-phenyl)-piperidin-1-ylmetyl]-benzyloxy}-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,18g, 40%). Nhiệt độ nóng chảy: 274-276°C. LC-MS m/e= 560. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient 5/95 đến 5/95 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O trong thời gian 5 phút và giữ ở 95/5 trong 5 phút:7,03 phút (94%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,81 - 2,21 (m, 5H, CH_2, CH_2, CH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,82 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,09 (d, J = 10,0 Hz, 3H, CH_2, CHH), 3,42 (d, J = 11,7 Hz, 2H, CH_2), 4,22 - 4,50 (m, 4H, CH_2,CH_2), 5,12 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1H, CHN), 5,31 (s, 2H, CH_2), 7,04 - 7,15 (m, 1H, Ar), 7,16 - 7,27 (m, 1H, Ar), 7,27 - 7,37 (m, 2H, Ar), 7,44 - 7,54 (m, 1H, Ar), 7,56 - 7,67 (m, 3H, Ar), 10,52 (br. s., 1H, HCl), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,40, 28,37, 31,21, 32,04, 45,09, 51,48, 51,61, 58,84, 69,03, 103,60, 103,95, 104,30, 111,58, 111,83, 115,00, 115,39, 127,85, 128,73, 128,85, 128,93, 129,36, 129,85, 129,98, 131,62, 133,38, 138,09, 153,37, 161,62, 167,96, 170,98, 172,83; Tính toán theo phân tích đối với $C_{32}H_{31}F_2N_3O_4$ HCl+0,8 H_2O; C: 62,96%; H: 5,55%; N: 6,88%; Phân tích được: C: 62,83%, H: 5,38%; N: 6,87%.

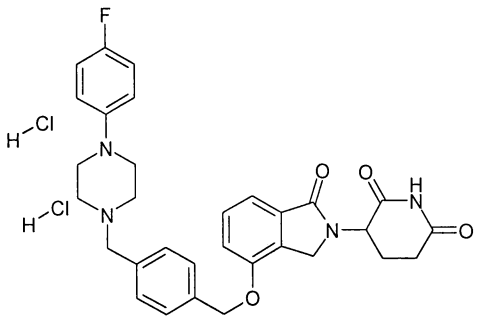
5.272 3-(1-OXO-4-{4-[4-(2,2,2-TRIFLO-AXETYL)-PIPERAZIN-1-YL METYL]-BENZYLOXY}-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung dung dịch 2,2,2-triflo-1-(piperazin-1-yl)etanon (185mg, 1,0mmol) trong DCM (1mL) vào dung dịch được khuấy chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (300mg, 0,68mmol) trong DCM (7mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung DIPEA (0,236mL, 1,4mmol). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 7,5 giờ và phản ứng này gần như hoàn thành. Bổ sung DCM (30mL) và nước (20mL) vào hỗn hợp phản ứng này. Chiết hỗn hợp này. Làm khô lớp hữu cơ này bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO

để tạo ra chất rắn màu trắng, chất rắn này được tinh chế tiếp bằng cách khuấy trong EtOAc (3mL) để tạo ra 3-(1-Oxo-4-{4-[4-(2,2,2-triflo-axetyl)-piperazin-1-ylmetyl]-benzyloxy}-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (180mg, hiệu suất 49%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 20/80, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 5,21 phút (99,9%); nhiệt độ nóng chảy: 125-127°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,91 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,38 - 2,48 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,85 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,47 - 3,70 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 4,17 - 4,55 (m, 2H, CHH, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,33 (dd, J = 4,1, 7,8 Hz, 4H, Ar), 7,40 - 7,56 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,82, 30,65, 42,42, 44,54, 44,81, 51,02, 51,14, 51,81, 60,57, 68,81, 114,43, 114,70, 127,15, 128,45, 129,28, 129,41, 132,78, 134,93, 136,90, 152,96, 167,46, 170,44, 172,29; LCMS MH = 545; Phân tích Tính toán đối với $C_{27}H_{27}F_3N_4O_5$+0,3H_2O: C, 58,97; H, 5,06; N, 10,19; Phân tích được: C, 58,85; H, 4,82; N, 10,03.

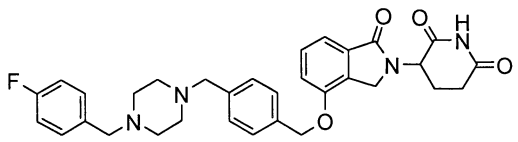
5.273 3-(4-{4-[4-(4-FLO-PHENYL)-PIPERAZIN-1-YLMETYL]-BENZYLOXY}-1-OXO-1, 3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION, DIHYDROCLORUA



Bổ sung N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (422µL, 2,369mmol) vào dung dịch CH_2Cl_2 chứa 3-(4-(4-((4-(4-flophenyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,23g, 0,424mmol) và 1-(4-flophenyl)piperazin (142mg, 0,790mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước (15mL) vào hỗn hợp phản ứng này và chiết. Cô lớp hữu cơ và chất rắn thu được được hòa tan trong CH_2Cl_2 (35mL) và bổ sung nhỏ giọt HCl 2M trong ete. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Lọc huyền phù này để tạo ra 3-(4-{4-[4-(4-flo-phenyl)-piperazin-1-ylmetyl]-benzyloxy}-1-oxo-1, 3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion, dihydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (230mg, 54%). Nhiệt độ nóng chảy.: 191-

193°C. LC-MS m/e= 543. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient 5/95 đến 5/95 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O trong thời gian 5 phút và giữ ở 95/5 trong 5 phút: 6,67 phút (96%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,80 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,45 (m, J = 4,3 Hz, 1H, CHH), 2,58 (d, J = 18,5 Hz, 1H, CHH), 2,81 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,16 (d, J = 8,9 Hz, 4H, CH_2,CH_2), 3,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H, CH_2), 3,63 - 3,80 (m, 2H, CH_2), 4,15 - 4,62 (m, 4H, CH_2, CH_2), 5,12 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHN), 5,30 (s, 2H, CH_2), 6,89 - 7,06 (m, 2H, Ar), 7,04 - 7,16 (m, 2H, Ar), 7,26 - 7,42 (m, 2H, Ar), 7,42 - 7,55 (m, 1H, Ar), 7,54 - 7,64 (m, 2H, Ar), 7,64 - 7,79 (m, 2H, Ar), 10,97 (s, 1H, nh), 11,46 (br. s., 1H, HCl); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,39, 31,21, 45,10, 45,91, 50,16, 51,61, 58,05, 69,03, 114,98, 115,36, 115,65, 117,78, 117,88, 127,85, 129,24, 129,85, 130,00, 131,69, 133,37, 138,06, 146,34, 153,37, 154,99, 158,12, 167,98, 170,96, 172,83; Tính toán theo phân tích đối với $C_{31}H_{31}FN_4O_4$ +1,8 HCl + 2H_2O: C: 57,79%; H: 5,76%; N: 8,70%; Cl: 9,90%; Phân tích được: C: 57,61%, H: 5,64%; N: 8,60%, Cl: 9,54%.

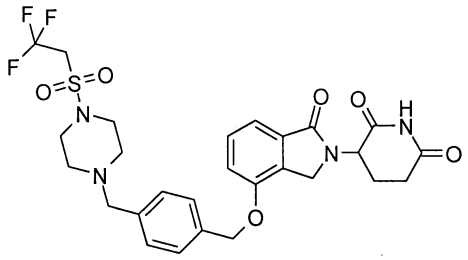
5.274 3-(4-{4-[4-(4-FLO-BENZYL)-PIPERAZIN-1-YLMETYL]-BENZYLOXY}-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 1-(4-flobenzyl)piperazin (0,193g, 0,993mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,298mL, 1,805mmol) vào dung dịch CH_3CN (10mL) chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,40g, 0,902mmol). Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung nước (20mL) vào dung dịch phản ứng này và chiết bằng metylen clorua (2 x 30mL), rửa bằng nước muối, làm bay hơi và chất rắn màu trắng nhạt được tinh chế bằng cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$) để tạo ra 3-(4-{4-[4-(4-Flo-benzyl)-piperazin-1-ylmetyl]-benzyloxy}-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,336g, hiệu suất 66,9%); nhiệt độ nóng chảy: 222-224°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 to 95/05 trong 5 phút, isocratic ở 95/05 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,67 phút (97,01%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,92 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,20 - 2,47 (m, 8H, 2CHH, 3CH_2), 2,55 - 2,66 (m, 1H, CHH),

2,82 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,30 - 3,35 (m, 2H, CH_2), 3,45 (s, 2H, CH_2), 4,19 - 4,47 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,07 - 7,17 (m, 2H, Ar), 7,26 - 7,37 (m, 6H, Ar), 7,40 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,21, 45,10, 51,59, 52,48, 52,58, 61,08, 61,71, 69,44, 114,68, 114,95, 115,23, 127,62, 128,86, 129,81, 129,95, 130,55 (d, J_{C-F}=10), 133,31, 134,37, 135,19, 138,12, 153,51, 161,17 (d, J_{C-F}=250), 168,01, 170,96, 172,82. LC/MS m/e=557. Tính toán theo phân tích đối với $C_{32}H_{33}N_4O_4F$: C, 69,05; H, 5,98; N, 10,07. Phân tích được: C, 68,93; H, 5,99; N, 10,01.

5.275 3-(1-OXO-4-{4-[4-(2,2,2-TRIFLO-ETANSULFONYL)-PIPERAZIN-1-YLMETYL]-BENZYLOXY}-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Tert-butyl este của axit 4-(2,2,2-triflo-etansulfonyl)-piperazin-1-carboxylic

Bổ sung 2,2,2-trifloetan sulfonyl clorua (1,0g, 5,48mmol) trong THF (0,5mL) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl piperazin-1-carboxylat (0,850g, 4,56mmol) và TEA (0,76mL, 5,48mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 0°C trong 1,5 giờ và pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAC (30mL). Rửa hỗn hợp này bằng nước (15mL), HCl (1N, dung dịch nước, 15mL) và $NaHCO_3$ (15mL) và nước muối (20mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không để tạo ra tert-butyl este của axit 4-(2,2,2-triflo-etansulfonyl)-piperazin-1-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (1,3g, hiệu suất 86%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,41 (s, 9H, tButyl), 3,12 - 3,26 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,36 - 3,48 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,52 (q, J = 10,1 Hz, 2H, CH_2); LCMS MH (không có Boc) = 233.

Bước 2: 1-(2,2,2-Triflo-etansulfonyl)-piperazin

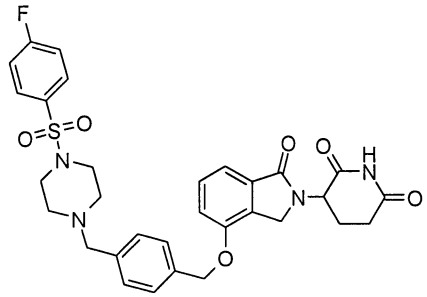
Bổ sung TFA (3,0mL, 39,1mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 4-(2,2,2-trifloetylsulfonyl)piperazin-1-carboxylat (1,3g, 3,9mmol) trong DCM (20mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng 15 giờ và pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DCM (30mL) và bổ sung từ từ $NaHCO_3$ (bão hòa, dung dịch nước, 15mL) để kiểm soát lượng khí thoát ra. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và phân chia. Rửa lớp hữu cơ bằng $NaHCO_3$ (bão hòa, dung dịch nước, 5mL) và nước muối (20mL). Lớp nước được kết hợp và được chiết bằng DCM (4x 40mL). Các lớp được kết hợp và làm khô bằng $MgSO_4$, cô trong chân không để tạo ra 1-(2,2,2-triflo-etansulfonyl) -piperazin dưới dạng chất rắn màu trắng (930mg, hiệu suất thô 102%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,41 (br. s., 1H, NH), 2,64 - 2,85 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,02 - 3,20 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,46 (q, J = 10,2 Hz, 2H, CH_2); LCMS MH = 233.

Bước 3: 3-(1-Oxo-4-{4-[4-(2,2,2-triflo-etansulfonyl)-piperazin-1-ylmetyl]-benzyloxy}-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion

Bổ sung DIPEA (0,28mL, 1,56mmol) vào hỗn hợp được khuấy chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl) piperidin-2,6-dion (350mg, 0,79mmol) và 1-(2,2,2-trifloetylsulfonyl) piperazin (183mg, 0,79mmol) trong DCM (10mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DCM (30mL) và rửa dung dịch bằng nước (20mL) và nước muối (20mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO để tạo ra chất rắn giống thủy tinh. Chất rắn này được tinh chế thêm bằng cách khuấy trong axetonitril (2mL) và dietyl ete (30mL) để tạo ra 3-(1-Oxo-4-{4-[4-(2,2,2-triflo-etansulfonyl)-piperazin-1-ylmetyl]-benzyloxy}-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (277mg, hiệu suất 59%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 25/75, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 3,10 phút (99,2%); 213-215°C (trong nhà); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,91 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,45 (d, J = 8,7 Hz, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,17 - 3,27 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,53 (s, 2H, CH_2), 4,25 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,36 - 4,58 (m, 3H, CH_2, CHH), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CHH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 4H, Ar), 7,39 - 7,53 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,34, 31,18, 45,06, 45,15, 50,02 (q, J = 29,2 Hz, CF_3), 51,56, 51,81, 61,10, 69,36, 114,97, 115,22, 123,22 (q, J = 275,2 Hz, CF_3), 127,67, 128,91, 129,80, 129,93, 133,30,

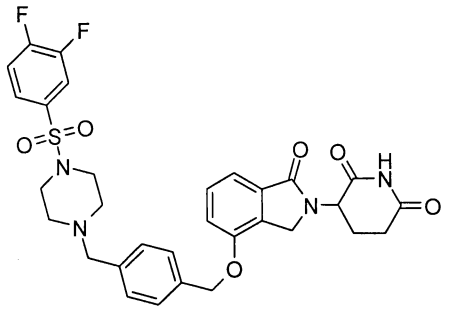
135,43, 137,57, 153,48, 167,97, 170,96, 172,81; LCMS MH = 595; Phân tích Tính toán đối với $C_{27}H_{29}F_3N_4O_6S$ +0,5H_2O : C, 53,73; H, 5,01; N, 9,28; Phân tích được: C, 53,67; H, 5,03; N, 9,17.

5.276 3-(4-{4-[4-(4-FLO-BENZENSULFONYL)-PIPERAZIN-1-YLMETYL]-BENZYLOXY}-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



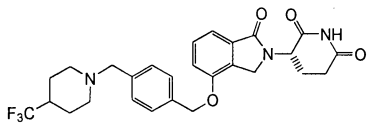
Bổ sung 1-(4-flo phenylsulfonyl)piperazin (236mg, 0,97mmol) và DIPEA (0,26mL, 1,5mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (330mg, 0,7mmol) trong DCM (10mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ và sau đó bổ sung DCM (20mL) và nước (20mL). Chiết hỗn hợp này và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (20mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn này được tinh chế thêm bằng cách khuấy trong axetonitril và dietyl ete để tạo ra 3-(4-{4-[4-(4-flo-benzen sulfonyl)-piperazin-1-ylmetyl]-benzyloxy}-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (245mg, hiệu suất 54%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 25/75, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,70 phút (98,9%); nhiệt độ nóng chảy:192-194°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,91 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,47 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,01 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 3,47 (s, 2H, CH_2), 4,24 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,40 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,08 (dd, J = 4,9, 8,1 Hz, 1H, CHH), 5,21 (s, 2H, CH_2), 7,25 (d, 2H, Ar), 7,29 - 7,34 (m, 2H, Ar), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,44 - 7,56 (m, 3H, Ar), 7,73 - 7,87 (m, 2H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,16, 45,04, 45,90, 51,33, 51,53, 60,95, 69,31, 114,93, 115,20, 116,60 (d, J = 23,25 Hz, Ar), 127,63, 128,79, 129,78, 129,90, 130,60 (d, J = 9,75 Hz, Ar), 131,17, 133,27, 135,34, 137,51, 153,45, 162,62 (d, J = 249,75 Hz, Ar), 167,97, 170,96, 172,81; LCMS MH = 607; Phân tích Tính toán đối với $C_{31}H_{31}FN_4O_6S$ +0,6H_2O :C, 60,30; H, 5,26; N, 9,07; Phân tích được: C, 60,18; H, 5,18; N, 9,09.

5.277 3-(4-{4-[4-(3,4-DIFLO-BENZENSULFONYL)-PIPERAZIN-1-YLMETYL]-BENZYLOXY}-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung DIPEA (0,25mL, 1,6mmol) vào hỗn hợp được khuấy chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperi dine-2,6-dion (350mg, 0,79mmol) và 1-(3,4-diflophenylsulfonyl) piperazin (269mg, 1,0mmol) trong DCM (10mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DCM (30mL) và rửa dung dịch bằng nước (20mL), nước muối (2x20mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và lọc. Cô dịch lọc trong chân không. và tinh chế phần cặn còn lại bằng ISCO để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn này được tinh chế thêm bằng cách khuấy trong axetonitril và dietyl ete để tạo ra 3-(4-{4-[4-(3,4-Diflo-benzensulfonyl)-piperazin-1-ylmetyl]-benzyloxy}-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (296mg, hiệu suất 60%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 25/75, (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 6,70 phút (99,9%); nhiệt độ nóng chảy: 225-227°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,91 - 2,04 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,02 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 3,48 (s, 2H, CH_2), 4,24 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,40 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHH), 5,21 (s, 2H, CH_2), 7,26 (d, J = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,30 (d, J = 3,0 Hz, 1H, Ar), 7,33 (d, J = 2,1 Hz, 1H, Ar), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,62 (dd, J = 2,0, 4,1 Hz, 1H, Ar), 7,73 (dd, J = 7,7, 10,2 Hz, 1H, Ar), 7,84 (ddd, J = 2,1, 7,5, 9,7 Hz, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,34, 31,16, 45,03, 45,90, 51,30, 51,53, 60,92, 69,31, 114,93, 115,20, 17,45 (d, J = 19,5, CF), 118,84(d, J = 17,2, CF), 125,43, 127,63, 128,81, 129,78, 129,90, 132,11, 133,28, 135,35, 137,50, 149,25 (dd, J=228,0 Hz, J=12,0 Hz), 152,60(dd, J = 230,2 Hz, J = 13,5 Hz), 153,43, 167,97, 170,96, 172,83; LCMS MH = 625; Phân tích Tính toán đối với $C_{31}H_{30}F_2N_4O_6S$: C, 59,61; H, 4,84; N, 8,97; Phân tích được: C, 59,34; H, 4,72; N, 8,88.

5.278 (S)-3-(1-OXO-4-((4-((4-(TRIFLOMETYL)PIPERIDIN-1-YL)METYL)BENZYL)OXY)ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION

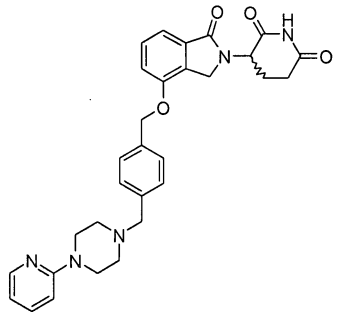


Bổ sung 4-(triflometyl)piperidin hydroclorua (0,470g, 2,481mmol) vào huyền phù chứa (S)-3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (1g, 2,256mmol) trong MeCN (20mL) ở nhiệt độ 0°C. Bổ sung ngay DIEA (0,788mL, 4,51mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong 3 giờ. Bổ sung tetrabutylamoni bromua (0,036g, 0,113mmol) vào hỗn hợp phản ứng này và tiếp tục khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong ~18 giờ. Huyền phù đặc phản ứng này được cô đến khô trong chân không để tạo ra ~1,2g chất rắn màu vàng. Chất rắn này được phân chia giữa EtOAc (~250mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ 1N (~100mL). Rửa lớp hữu cơ bằng 100mL $NaHCO_3$ 1N, nước (~25mL) và nước muối (~50mL). Làm khô dung dịch này bằng Na_2SO_4, lọc và cô trên máy cô quay để thu được lượng tối thiểu EtOAc (~5-7mL) ở nhiệt độ 40°C theo dấu hiệu đầu tiên về độ đục. Bình được lấy ra từ máy cô quay và được để tĩnh ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được tạo thành nhiều hơn trong quá trình để tĩnh này.

Bổ sung lượng MTBE tương đương (5-7mL) vào huyền phù đặc này. Hỗn hợp này được cuộn xoáy và sau đó lọc trên phễu thủy tinh cỡ lỗ nhỏ 30-mL kèm hút. Sử dụng thêm MTBE để rửa bã lọc và chuyển cặn chất rắn từ bình (~25mL). Bã lọc được hút khô và sau đó đặt trong lò sấy chân không qua đêm ở nhiệt độ 50°C để tạo ra 850mg (hiệu suất 73%) chất rắn có màu từ trắng đến kem nhạt. Để loại các dung môi không mong muốn còn sót lại (EtOAc và MTBE), tiến hành kết tinh lại lần hai từ MeCN/nước ấm. Thu chất rắn này trên phễu lọc thủy tinh cỡ lỗ nhỏ, rửa bằng nước (~25mL) và bã lọc được làm khô trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 60°C qua đêm để tạo ra (S)-3-(1-oxo-4-((4-((4-(triflometyl)piperidin-1-yl)metyl)benzyl)oxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (485mg, thu hồi 61%): HPLC:C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 20/80 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 6,33 phút (99,0 %); HPLC không đối xứng: Kỹ thuật không đối xứng, cột phân tích AGP, 99% ee khi so sánh với mẫu raxemic trước khi được tổng hợp; nhiệt độ nóng chảy: 158-160; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,33 - 1,56 (m, 2H, CHH, CHH), 1,67 - 1,84 (m, 2H, CHH, CHH), 1,86 - 2,09 (m,

3H, CHH, CH_2), 2,14 - 2,34 (m, 1H, CH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,78 - 3,00 (m, 3H, CH_2, CHH), 3,48 (br. s., 2H, CH_2), 4,25 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,25 - 7,39 (m, 4H, Ar), 7,40 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,34, 24,21, 31,18, 45,06, 51,37, 51,56, 61,59, 69,38, 114,96, 115,22, 127,72 (q, J = 280,6 Hz, CF_3), 127,64, 128,81, 129,78, 129,93, 133,30, 135,22, 138,12, 153,48, 167,97, 170,95, 172,80. CF3C bị chồng lớp bởi DMSO và không quan sát được; LCMS: MH = 516; Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{28}F_3N_3O_4$ + 0,5 H_2O: C, 61,83; H, 5,57; N, 8,01; F, 10,87; Phân tích được: C, 61,81; H, 5,40; N, 8,06; F, 10,51.

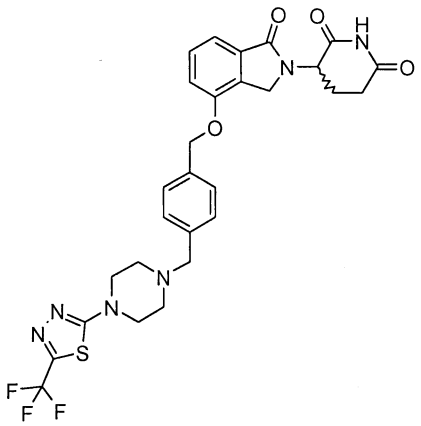
5.279 3-{1-OXO-4-[4-(4-PYRIDIN-2-YL-PIPERAZIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 1-(pyridin-2-yl)piperazin (116mg, 0,711mmol) vào huyền phù 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (300mg, 0,677mmol) trong MeCN khô (10mL), sau đó bổ sung DIEA (0,236mL, 1,354mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Huyền phù đặc này sau đó được làm ấm lên 50°C, tạo thành dung dịch trong màu vàng. Sau ~7 giờ ở nhiệt độ 50°C, loại nhiệt và khuấy nhẹ dung dịch này trong khoảng 1 giờ và sau đó để tĩnh ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Huyền phù đặc này được khuấy nhẹ và sau đó được lọc kèm hút trên phễu thủy tinh cỡ lỗ trung bình 30-mL. Cặn chất rắn còn lại trong lọ phản ứng được chuyển lên phễu cùng với MeCN bổ sung (~2mL). Rửa bã lọc bằng một vài phần Et_2O (tổng thể tích là ~70mL) và sau đó được huyền phù đặc trong nước và sau đó được hút khô. Rửa chất rắn này bằng các lượng nhỏ nước (tổng thể tích là ~50mL). Chất rắn màu trắng còn lại được huyền phù đặc lại trong nước trên phễu và sau đó được hút khô. Rửa chất rắn này bằng nước bổ sung (tổng thể tích là ~50mL) và sau đó đặt trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 60°C qua đêm để tạo ra 3-{1-oxo-4-[4-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-ylmetyl)-

benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (260mg, hiệu suất 73%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 13/87 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 5,11 phút (99,2%); nhiệt độ nóng chảy: 165-167°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,89 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,49 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2,57 (d, J = 18,7 Hz, 1H, CHH), 2,81 - 3,03 (m, 1H, CHH), 3,38 - 3,51 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,53 (br. s., 2H, CH_2), 4,26 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,43 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,24 (s, 2H, CH_2), 6,63 (dd, J = 5,1, 6,8 Hz, 1H, Ar), 6,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,25 - 7,42 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,66 (m, 4H, Ar), 8,09 (dd, J = 1,4, 4,8 Hz, 1H, Pyr), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,34, 31,18, 44,53, 45,07, 51,55, 52,29, 61,69, 69,36, 107,01, 112,94, 114,96, 115,22, 127,66, 129,03, 129,80, 129,93, 133,30, 135,33, 137,44, 137,86, 147,49, 153,48, 158,95, 167,99, 170,96, 172,83; LCMS: MH = 526; Tính toán theo phân tích đối với $C_{30}H_{31}N_5O_4$ + 1,2 H_2O: C, 65,87; H, 6,15; N, 12,80; Phân tích được: C, 65,87; H, 5,93; N, 12,68.

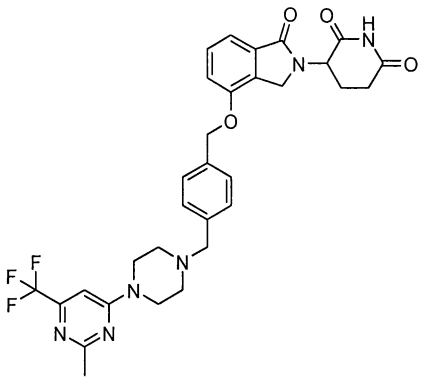
5.280 3-(1-OXO-4-{4-[4-(5-TRIFLOMETYL-[1,3,4]THIADIAZOL-2-YL)-PIPERAZIN-1-YLMETYL]-BENZYLOXY}-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 2-(piperazin-1-yl)-5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol (169mg, 0,711mmol) vào huyền phù chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (300mg, 0,677mmol) trong MeCN khô (10mL), sau đó bổ sung DIEA (0,236mL, 1,354mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 50°C trong 8 giờ và sau đó đến 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để tĩnh qua đêm ở nhiệt độ trong phòng sau đó được khuấy nhẹ để huyền phù lại các chất rắn ở đáy lọ. Thu chất rắn này trên phễu thủy tinh cỡ lỗ trung bình 30-mL kèm hút. Chuyển cặn chất rắn trong lọ lên phễu có bổ sung MeCN (~1mL).

Rửa bã lọc màu trắng bằng các phần Et_2O (tổng thể tích là ~30mL). Chất rắn màu trắng còn lại được huyền phù đặc lại trong nước trên phễu và sau đó được hút khô. Rửa chất rắn này bằng nước bổ sung (tổng thể tích là ~50mL) và sau đó đặt trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 60°C qua đêm để tạo ra 3-(1-oxo-4-{4-[4-(5-triflometyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-piperazin-1-ylmetyl]-benzyloxy}-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (332mg, hiệu suất 82%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 22/78 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 7,89 phút (99,9%); nhiệt độ nóng chảy: 160-162°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,50 - 2,63 (m, 5H, CHH, pip CH_2, CH_2), 2,82 - 3,04 (m, 1H, CHH), 3,44 - 3,70 (m, 6H, CH_2, pip CH_2, CH_2), 4,26 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,24 (s, 2H, CH_2), 7,35 (t, J = 8,3 Hz, 4H, Ar), 7,43 - 7,54 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,34, 31,18, 45,06, 49,58, 51,27, 51,55, 61,29, 69,35, 114,97, 115,23, 121,36, 127,69, 129,00, 129,80, 129,95, 133,30, 135,47, 137,48, 153,48, 167,99, 170,96, 172,81, 173,95. thiếu một tín hiệu cacbon, có thể là CF_3 do sự phân tách; LCMS: MH = 601; Tính toán theo phân tích đối với $C_{28}H_{27}F_3N_6O_4S$ + 0,9 H_2O: C, 54,52; H, 4,71; N, 13,62; F, 9,24; Phân tích được: C, 54,50; H, 4,57; N, 13,52; F, 9,24.

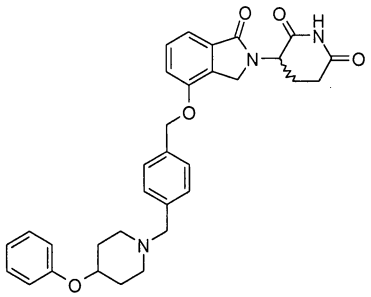
5.281 3-(4-((4-((4-(2-METYL-6-(TRIFLOMETYL)PYRIMIDIN-4-YL)PIPERAZIN-1-YL)METYL)BENZYL)OXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 2-metyl-4-(piperazin-1-yl)-6-(triflometyl)pyrimidin (175mg, 0,711mmol) vào huyền phù chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (300mg, 0,677mmol) trong MeCN khô (10mL), sau đó bổ sung DIEA (0,236mL, 1,354mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 50°C cho đến khi trở thành dung dịch trong suốt và

sau đó để hỗn hợp mát đến nhiệt độ trong phòng bằng cách khuấy nhẹ qua đêm. Chất rắn màu trắng được tạo thành khi để tĩnh. Khuấy hỗn hợp và thu chất rắn này trên phễu thủy tinh cỡ lỗ nhỏ 15-mL kèm hút. Rửa chất rắn này bằng lượng tối thiểu MeCN (~1mL) và các phần Et_2O (tổng thể tích là ~35mL). Chất rắn màu trắng được hút khô và sau đó được đặt trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 60°C qua đêm để tạo ra 3-(4-((4-((4-(2-metyl-6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (276mg, hiệu suất 67%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 22/78 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 7,59 phút (99,7%); nhiệt độ nóng chảy: 165-167°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,89 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,38 - 2,48 (m, 8H, CH_2, CH_2, CHH. CH_3), 2,53 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,79 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,53 (s, 2H, CH_2), 3,59 - 3,91 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,26 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,43 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,24 (s, 2H, CH_2), 7,05 (s, 1H, Pyr), 7,28 - 7,40 (m, 4H, Ar), 7,42 - 7,55 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,34, 25,65, 31,18, 43,53, 45,07, 51,56, 52,06, 61,43, 69,38, 96,73 (q, J = 3,3 Hz, $CCCF_3$), 114,97, 115,22, 121,18 (q, J = 275,1 Hz, CF_3), 127,66, 128,97, 129,78, 129,95, 133,30, 135,38, 137,66, 153,26 (q, J = 34,1 Hz, CCF_3), 153,49, 161,75, 167,64, 167,99, 170,96, 172,81. CF_3 nhóm bốn ở 121,18 ppm quan sát được dưới dạng kép (tín hiệu bên ngoài bị mất); LCMS: MH = 609; Tính toán theo phân tích đối với $C_{31}H_{31}F_3N_6O_4$ + 0,4 H_2O: C, 60,46; H, 5,20; N, 13,65; F, 9,25; Phân tích được: C, 60,51; H, 5,13; N, 13,61; F, 8,97.

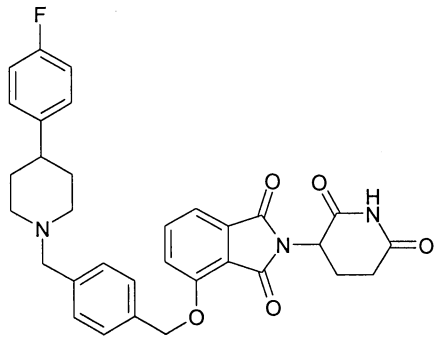
5.282 3-{1-OXO-4-[4-(4-PHENOXY-PIPERIDIN-1-YLMETYL)-BENZYLOXY]-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung MeCN khô (10mL) vào lọ phản ứng 20-mL đã được nạp 3-(4-((4-(bromometyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (300mg, 0,677mmol) và 4-phenoxypiperidin (126mg, 0,711mmol), sau đó bổ sung DIEA (0,236mL, 1,35mmol). Huyền phù thu được được làm ấm lên đến 50°C để tạo ra dung dịch trong

suốt. Sau ~30 phút, nâng nhiệt độ lên đến 70°C và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong ~16 giờ ở nhiệt độ 70°C. Hỗn hợp này được để mát đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được đặt ở nhiệt độ 4°C qua đêm tạo ra chất rắn màu trắng. Khuấy nhẹ huyền phù đặc này và thu chất rắn này trên phễu thủy tinh cỡ lỗ trung bình 15-mL kèm hút. Rửa bã lọc bằng Et_2O (~50mL) và hút khô để tạo ra chất rắn tan. Nghiền chất rắn này và rửa bằng nước (~50mL), hút khô và sau đó làm khô hơn nữa trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 50°C để tạo ra 3-{1-oxo-4-[4-(4-phenoxy-piperidin-1-ylmetyl)-benzyloxy]-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt (254mg, hiệu suất 70%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 27/73 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 4,54 phút (99,0%); nhiệt độ nóng chảy: 180-182°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,49 - 1,71 (m, 2H, CH_2), 1,82 - 2,07 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,15 - 2,31 (m, 2H, CH_2), 2,36 - 2,49 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,62 (m, 1H, CHH), 2,63 - 2,75 (m, 2H, CH_2), 2,81 - 3,00 (m, 1H, CHH), 3,49 (s, 2H, CH_2), 4,25 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,32 - 4,49 (m, 2H, CHH, CHO), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 6,78 - 7,04 (m, 3H, Ar), 7,19 - 7,30 (m, 2H, Ar), 7,33 (dd, J = 1,7, 7,7 Hz, 4H, Ar), 7,42 - 7,62 (m, 3H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 30,62, 31,16, 45,07, 50,10, 51,55, 61,64, 69,41, 72,13, 114,96, 115,20, 115,76, 120,42, 127,61, 128,81, 129,46, 129,78, 129,93, 133,28, 135,15, 138,40, 153,49, 157,04, 167,97, 170,95, 172,80; LCMS: MH = 540; Tính toán theo phân tích đối với $C_{32}H_{33}N_3O_5$ + 0,5 H_2O: C, 70,06; H, 6,25; N, 7,66; Phân tích được: C, 70,11; H, 5,97; N, 7,62.

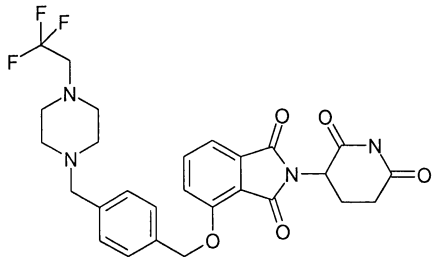
5.283 2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-YL)-4-{4-[4-(4-FLO-PHENYL)-PIPERIDIN-1-YLMETYL]-BENZYLOXY}-ISOINDOL-1,3-DION



Bổ sung 4-(4-flophenyl)piperidin hydroclorua (130mg, 0,601mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,292mL, 1,640mmol) vào huyền phù CH_2Cl_2 chứa 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-(4-((4-(4-flophenyl)piperidin-1-yl)metyl)benzyloxy)isoindolin-

1,3-dion (170mg, 0,306mmol, hiệu suất 56,0%). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung CH_2Cl_2 và nước vào hỗn hợp này và chiết. Cô lớp hữu cơ. Chất rắn thu được được khuấy trong CH_2Cl_2 (5mL) và lọc huyền phù này để tạo ra chất rắn màu trắng (170mg, 56%). Nhiệt độ nóng chảy: 155-157°C. LC-MS m/e=556. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, isocratic 25/75 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O :t_R = 4,06 phút (98,5%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,53 - 1,76 (m, 4H, CH_2, CH_2), 2,03 (t, J = 11,3 Hz, 3H, CHH, CH_2), 2,41 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,65 (m, 2H, CHH. CH), 2,80 - 2,99 (m, 4H, CHH, CH_2), 3,50 (s, 2H, CH_2), 5,09 (dd, J = 4,2, 13,4 Hz, 1H, CNH), 5,35 (s, 2H, CH_2), 7,03 - 7,16 (m, 2H, Ar), 7,22 - 7,31 (m, 2H, Ar), 7,32 - 7,40 (m, 2H, Ar), 7,43 - 7,50 (m, 3H, Ar), 7,54 - 7,68 (m, 1H, Ar), 7,81 (d, J = 7,2 Hz, 1H, Ar), 11,10 (br. s., 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,95, 30,90, 33,13, 38,66, 41,00, 48,73, 53,51, 62,06, 69,99, 114,71, 114,99, 115,48, 116,58, 120,19, 127,23, 128,33, 128,43, 128,92, 133,26, 134,63, 136,97, 138,42, 142,34, 155,53, 158,96, 162,17, 165,27, 166,75, 169,85, 172,71; Tính toán theo phân tích đối với $C_{32}H_{30}FN_3O_5$ + 0,6 CH_2Cl_2. C: 64,55%; H: 5,10%; N: 6,93%. Phân tích được: C: 64,49%; H: 4,89%; N: 7,03%.

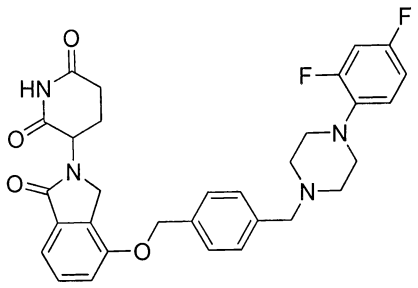
5.284 2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-YL)-4-{4-[4-(2,2,2-TRIFLO-ETYL)-PIPERAZIN-1-YLMETYL]-BENZYLOXY}-ISOINDOL-1,3-DION



Bổ sung 1-(2,2,2-trifloetyl)piperazin hydroclorua (123mg, 0,601mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (292 µl, 1,640mmol) vào dung dịch CH_2Cl_2 chứa 4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion (250mg, 0,547mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung CH_2Cl_2 (15mL) và nước (10mL) vào hỗn hợp phản ứng này và chiết. Cô lớp hữu cơ và tinh chế trên cột silicagel, rửa giải bằng MeOH và CH_2Cl_2 để tạo ra 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-4-{4-[4-(2,2,2-triflo-etyl)-piperazin-1-ylmetyl]-benzyloxy}-isoindol-1,3-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (170mg, 57%). Nhiệt độ nóng chảy: 163-165°C. LC-MS m/e= 545. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, isocratic 25/75

CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O :t_R = 5,40 phút (99%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,96 - 2,10 (m, 1H, CHH), 2,37 (br. s., 4H, CH_2,CH_2), 2,43 - 2,47 (m, 0H, CHH), 2,52 - 2,66 (m, J = 4,5 Hz, 6H, CH_2,CH_2,CH_2,CH), 2,79 - 2,97 (m, 1H, CHH), 3,14 (d, J = 10,2 Hz, 2H, CH_2), 3,46 (s, 2H, CH_2), 5,09 (dd, J = 5,4, 12,7 Hz, 1H, NCH), 5,35 (s, 2H, CH_2), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,46 (dd, J = 4,1, 7,6 Hz, 3H, Ar), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,83 (dd, J = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,93, 30,90, 48,73, 52,45, 53,06, 56,23, 56,62, 57,39, 57,01, 61,58, 69,95, 115,48, 116,58, 120,19, 127,23, 127,80, 128,87, 133,26, 134,71, 136,96, 137,98, 155,52, 165,27, 166,75, 169,85, 172,71. Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{27}F_3N_4O_5$, C: 59,56%; H: 5,00%; N: 10,29%. Phân tích được: C: 59,44%; H: 4,87%; N: 10,23%.

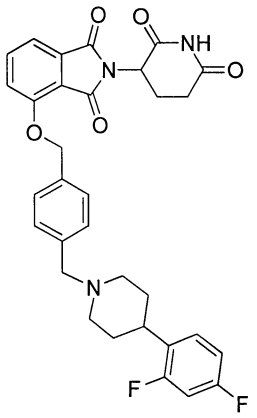
5.285 3-(4-((4-((4-(2,4-DIFLOPHENYL)PIPERAZIN-1-YL)METYL)BENZYL)OXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 1-(2,4-diflophenyl)piperazin (0,235g, 1,184mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,602mL, 3,38mmol) vào dung dịch CH_2Cl_2 chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,5g, 1,128mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước (15mL) vào hỗn hợp phản ứng này, chiết và cô để tạo ra chất rắn màu hơi vàng. Chất rắn này được kết tinh lại từ CH_3CN (10mL) để tạo ra 3-(4-((4-((4-(2,4-diflophenyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (330mg, 52%). Nhiệt độ nóng chảy (được xác định trong nhà): 207-209°C. LC-MS m/e= 561. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, isocratic 25/75 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O: 6,80 phút (98,8%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,45 (m, J = 4,2 Hz, 1H, CHH), 2,53-2,59 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2,83 - 3,01 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 3,54 (s, 2H, CH_2), 4,05 - 4,58 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,24 (s, 2H, CH_2), 6,89 - 7,12 (m, 2H, Ar), 7,17 (ddd, J = 2,8, 9,2, 12,4 Hz, 1H, Ar), 7,27 - 7,41 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,51 (m,

3H, Ar), 10,97 (s, 1H, Ar). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,16, 45,07, 50,44, 51,55, 52,52, 61,64, 69,39, 104,18, 104,52, 104,87, 110,80, 111,03, 114,96, 115,22, 119,86, 119,91, 127,63, 128,98, 129,80, 129,95, 133,30, 135,28, 137,88, 153,49, 167,99, 170,95, 172,80. Tính toán theo phân tích đối với $C_{31}H_{30}F_2N_4O_4$: C%:66,42, H%:5,39, N%:,9,99. Phân tích được: C%:65,08, H%:5,02, N%:9,66.

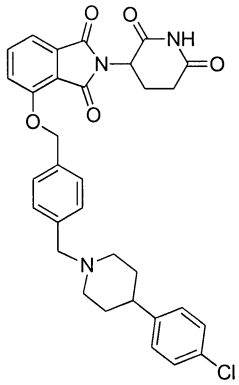
5.286 4-((4-((4-(2,4-DIFLOPHENYL)PIPERIDIN-1-YL)METYL)BENZYL)OXY)-2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)ISOINDOLIN-1,3-DION



Bổ sung 4-(2,4-diflophenyl)piperidin (0,216g, 1,093mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,584mL, 3,28mmol) vào huyền phù CH_2Cl_2 chứa 4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion (0,5g, 1,093mmol). Khuấy huyền phù này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước (10mL), CH_2Cl_2 (10mL) vào hỗn hợp này, chiết và cô. Dầu thu được được tinh chế trên cột silicagel, rửa giải bằng MeOH và CH_2Cl_2 để tạo ra chất rắn, khuấy chất rắn này với CH_2Cl_2 (3mL) và lọc để tạo ra 4-((4-((4-(2,4-diflophenyl)piperidin-1-yl)metyl)benzyl)oxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (50mg, 8%). Nhiệt độ nóng chảy : 153-155°C. LC-MS m/e= 574. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, isocratic 30/70 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O: 4,69 phút (97,6%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,55 - 1,75 (m, 4H, CH_2,CH_2), 2,05 (d, J = 2,1 Hz, 3H, CH_2, CHH), 2,43 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,55 - 2,67 (m, 2H, CHH), 2,68 - 2,86 (m, 2H, CHH, CH), 2,82 - 2,82 (m, 0H, M_{01}), 2,86 - 2,99 (m, 3H, CHH,CH_2), 3,51 (s, 2H, CH_2), 4,89 - 5,18 (m, 1H, NCH), 5,36 (s, 2H, CH_2), 6,91 - 7,08 (m, 1H, Ar), 7,09 - 7,23 (m, 1H, Ar), 7,27 - 7,54 (m, 7H, Ar), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,74 - 7,95 (m, 1H, Ar), 11,10 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,93, 30,90, 31,63, 34,63, 48,73, 53,47, 62,01, 69,98, 103,20, 103,57, 103,90, 115,48, 116,58,

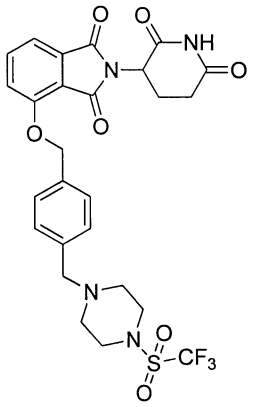
120,21, 127,25, 128,91, 129,09, 133,26, 134,65, 136,97, 138,40, 138,53, 155,53, 165,29, 166,75, 169,87, 172,71.

5.287 4-((4-((4-(4-CLOPHENYL)PIPERIDIN-1-YL)METYL)BENZYL)OXY)-2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)ISOINDOLIN-1,3-DION



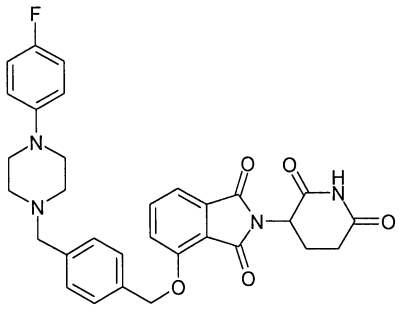
Bổ sung 4-(4-clophenyl)piperidin (0,157g, 0,804mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,409mL, 2,296mmol) vào huyền phù CH_2Cl_2 chứa 4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion (0,35g, 0,765mmol). Khuấy huyền phù này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được nạp lên cột silicagel và được rửa giải bằng MeOH và CH_2Cl_2 để tạo ra 4-((4-((4-(4-clophenyl)piperidin-1-yl)metyl)benzyl)oxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (320mg, 73%). Nhiệt độ nóng chảy: 236-238°C. LC-MS m/e= 572, 574. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, isocratic 30/70 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O: 6,17min (98,4%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,50 - 1,79 (m, 4H, CH_2, CH_2), 1,96 - 2,11 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,46 - 2,66 (m, 3H, CH, CHH, CHH), 2,79 - 2,99 (m, 3H, CH_2, CHH), 3,50 (s, 2H, CH_2), 5,09 (dd, J = 5,4, 12,7 Hz, 1H, NCH), 5,36 (s, 2H, CH_2), 7,19 - 7,40 (m, 6H, Ar), 7,42 - 7,52 (m, 3H, Ar), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,74 - 7,96 (m, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,95, 30,90, 32,88, 41,11, 48,73, 53,44, 62,03, 69,98, 115,48, 116,58, 120,19, 127,23, 128,15, 128,57, 128,91, 130,40, 133,26, 134,63, 136,97, 138,40, 145,21, 155,53, 165,27, 166,75, 169,85, 172,70. Tính toán theo phân tích đối với $C_{32}H_{30}ClN_3O_5$: C%:67,19; H%:5,29; N%:7,35. Phân tích được: C%:66,83; H%:5,31; N%:7,13.

5.288 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)-4-((4-((4-((TRIFLOMETYL) SULFONYL)PIPERAZIN-1-YL)METYL)BENZYL)OXY)ISOINDOLIN-1,3-DION



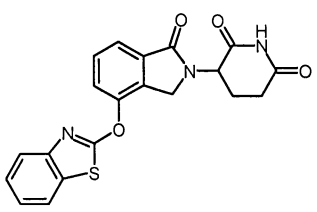
Bổ sung 1-(triflometylsulfonyl)piperazin (0,143g, 0,656mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,212g, 1,640mmol) vào dung dịch CH_2Cl_2 chứa 4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion (0,25g, 0,547mmol). Khuấy huyền phù này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước (15mL), CH_2Cl_2 (20mL) vào hỗn hợp này, chiết, cô và tinh chế dầu thu được trên cột silicagel để tạo ra chất rắn. Chất rắn này được tinh chế trên HPLC điều chế để tạo ra 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-((4-((4-((triflometyl)sulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)oxy)isoindolin-1,3-dion solid (80mg, 25%). Nhiệt độ nóng chảy: 229-231°C. LC-MS m/e= 595. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, isocratic 30/70 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O: 3,79 (97%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,94 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,45 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,67 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2,80 - 2,98 (m, 1H, CHH), 3,48 (br. s., 4H, CH_2, CH_2), 3,56 (s, 2H, CH_2), 5,09 (dd, J = 5,4, 12,7 Hz, 1H, NCH), 5,35 (s, 2H, CH_2), 7,27 - 7,42 (m, 2H, Ar), 7,48 (d, J = 6,8 Hz, 3H, Ar), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,83 (dd, J = 7,4, 8,3 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,95, 30,89, 46,38, 48,73, 51,87, 61,01, 69,90, 115,50, 120,18, 127,35, 128,97, 133,26, 133,75, 134,99, 136,97, 137,34, 155,50, 165,29, 166,79, 169,85, 172,71. Tính toán theo phân tích đối với $C_{26}H_{25}F_3N_4O_7S$ + 1,1 H_2O: C%:51,17; H%:4,30; N%:9,12. Phân tích được: C%:50,83; H%:4,46; N%:8,74.

5.289 2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-YL)-4-{4-[4-(4-FLO-PHENYL)-PIPERAZIN-1-YLMETYL]-BENZYLOXY}-ISOINDOL-1,3-DION



Bổ sung 1-(4-flophenyl)piperazin (0,108g, 0,601mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,212g, 1,640mmol) vào huyền phù CH_2Cl_2 chứa 4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion (0,25g, 0,547mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước (10mL) và CH_2Cl_2 (15mL) vào hỗn hợp phản ứng này và chiết. Cô lớp hữu cơ này sau đó tinh chế trên cột silicagel, rửa giải bằng $CHCl_2$ và MeOH để tạo ra 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-4-{4-[4-(4-flo-phenyl)-piperazin-1-ylmetyl]-benzyloxy}-isoindol-1,3-dion dưới dạng chất rắn màu hơi vàng (0,24g, 79%). Nhiệt độ nóng chảy :135-137°C. LC-MS m/e= 557. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro, 1mL/phút, 240nm, isocratic 25/75 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O :t_R = 7,07 phút (99%); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,92 - 2,13 (m, 1H, CHH), 2,41 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,67 (m, 5H, CHH,CH_2,CH_2), 2,79 - 2,97 (m, 1H, CHH), 2,98 - 3,19 (m, 4H, CH_2, CH_2), 3,53 (s, 2H, CH_2), 5,09 (dd, J = 5,4, 12,7 Hz, 1H, NCH), 5,36 (s, 2H, CH_2), 6,80 - 6,97 (m, 2H, Ar), 6,97 - 7,15 (m, 2H, Ar), 7,29 - 7,41 (m, 2H, Ar), 7,42 - 7,55 (m, 3H, Ar), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,83 (dd, J = 7,4, 8,5 Hz, 1H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,95, 30,90, 48,75, 48,97, 52,51, 61,65, 69,96, 115,03, 115,31, 115,50, 116,98, 117,09, 120,21, 127,28, 129,00, 133,26, 134,79, 136,97, 137,94, 147,92, 154,35, 155,53, 157,47, 165,29, 166,75, 169,87, 172,71; Tính toán theo phân tích đối với $C_{31}H_{29}FN_4O_5$ + 0,2 H_2O: C: 66,47%; H: 5,29%; N: 10,00%; Phân tích được: C: 66,16%; H: 5,17%; N: 9,93%.

5.290 3-(4-BENZO[D]THIAZOL-2-YLOXY-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



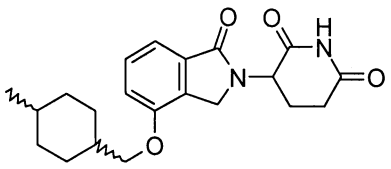
Bước 1: Bổ sung xesi cacbonat (4,6g, 14,1mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 3- hydroxy-2-metylbenzoat (2,0g, 12,0mmol) và 2-clobenzothiazol (3,1g, 18,1mmol) trong axetonitril (50mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa bằng axetonitril (25mL), cô dịch lọc và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, EtOAc: Hexan 1 : 9) để tạo ra metyl 3-(benzo[d]thiazol-2-yloxy)-2-metylbenzoat (3,4g, hiệu suất 93%): ^1H NMR ($CDC1_3$) δ 2,52 (s, 3H, CH_3), 3,92 (s, 3H,$^oCH_3$), 7,23-7,43 (m, 4H, Ar), 7,63-7,75 (m, 2H, Ar), 7,86 (dd, J = 1,2 và 7,8 Hz, lH, Ar).

Bước 2: Bổ sung N-Bromosuxinimit (2,2g, 12,1mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 3-(benzo[d]thiazol-2-yloxy)-2-metylbenzoat (3,3g, 11,0mmol) trong $CC1_4$ (70mL). Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 70°C trong khay dầu có chiếu sáng bằng bóng đèn 300W trên hỗn hợp phản ứng này trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và lọc. Rửa dịch lọc bằng nước (2x40mL) và nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, EtOAc: Hexan 1: 9) để tạo ra metyl 3-(benzo[d]thiazol-2-yloxy)-2-(bromometyl)benzoat (3,4g, hiệu suất 81%): ^1H NMR (DMSO-d6) δ 3,92 (s, 3H, CH_3), 4,98 (s, 2H, CH_2), 7,21-7,50 (m, 2H, Ar), 7,56-7,76 (m, 2H), 7,79- 7,93 (m, 2H,Ar), 7,99 (d, J = 7,2 Hz, lH,Ar).

Bước 3: Bổ sung trietylamin (2,0g, 19,8mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 3-(benzo[d]thiazol-2-yloxy)-2-(bromometyl)benzoat (3,0g, 7,9mmol) và α-aminoglutarimit hydroclorua (1,3g, 7,9mmol) trong axetonitril (100mL). Sau khi bổ sung xong, gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 45°C trong 3 giờ sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 85°C qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và cô. Phần cặn còn lại được khuấy với nước (50mL) để tạo ra chất rắn, chất rắn này được huyền phù đặc lại bằng axeton (20mL) để tạo ra chất rắn màu xanh da trời nhạt (1,5g, 46%) 3-(4- benzo[d] thiazol-2-y1oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion. Loại màu này bằng cách hòa tan trong axeton, xử lý với cacbon loại màu và lọc qua Millpole (0,45 pM): nhiệt độ nóng chảy 258-260°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90-2,04 (m, lH), 2,31-2,45 (m, lH), 2,57 (b, lH), 2,78-2,99 (m, IH), 4,33 (d, J = 17,7 Hz, lH), 4,48 (d, J = 17,4 Hz, lH), 5,12 (dd, Jz5,1 và 13,2 Hz, lH), 7,30-7,49 (m, 2H), 7,64-7,84 (m, 4H), 7,99 (d, J = 7,2 Hz, lH), 10,96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,15, 31,07, 45,10, 51,66, 121,29, 121,43, 122,33, 124,42, 124,44, 126,56, 130,40, 131,94, 133,22, 134,39, 148,20, 148,92, 167,03, 170,52, 170,75, 172,73; Tính

toán đối với $C_{20}H_{15}N_3O_4S$: C, 61,06: H, 3,84; N, 10,68; S, 8,15. Phân tích được: C, 61,00; H, 3,72; N, 10,59; S, 8,20.

5.291 3-[4-(4-METYL-XYCLOHEXYLMETOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION



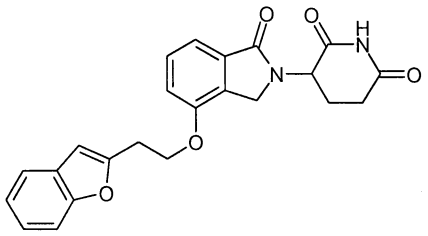
Tỉ lệ đồng phân ~ 62% đến 38% theo HNMR

Bước 1: Bổ sung triphenylphosphen liên kết polyme (1,6mmol/g, 1,90g, 2,36mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (0,31g, 1,07mmol) trong THF (20mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung diisopropyl diazen-1,2-dicarboxylat (0,27mL, 2,14mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút, bổ sung (4-metyl-xyclohexyl)-metanol (hỗn hợp cis & trans, 0,41g, 1,85mmol). Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng sau đó lọc, rửa bằng metanol (3x10mL), sau đó bằng metylen clorua (3x10mL). Dịch lọc sau khi được gom lại được làm bay hơi trong chân không để tạo ra dầu, dầu này được tinh chế trên cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$ gradient từ 0% đến 9% trong 60 phút) để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(4-metyl-xyclohexylmetoxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric dưới dạng dầu trong (0,35g, hiệu suất 81%). ^1H NMR cho thấy tỷ lệ 61% đến 39%. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Bổ sung kali tert-butoxit (0,10g, 0,87mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(4-metyl-xyclohexylmetoxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (0,35g, 0,87mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút và dừng bằng HCl 1N (3mL), trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa (4mL đến pH = 7) và chiết nhanh bằng etyl axetat (2 x 30mL). Các pha etyl axetat sau khi được gom lại được làm bay hơi tạo ra chất rắn màu trắng nhạt, chất này được tinh chế bằng HPLC điều chế (axit formic 0,1%/nước và axit formic 0,1%/axetonitril) để tạo ra 3-[4-(4-metyl-xyclohexylmetoxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,03g, hiệu suất 10%); HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, isocratic ở 40/60 trong 10 phút (axetonitril/0,1%H_3PO_4), 4,68 phút (60,2%), 5,07 phút (37,3%); nhiệt độ

nóng chảy: N/A do giới hạn lượng mẫu có; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,78 - 2,08 (m, 15H, CH_3, $5CH_2$, CH, CHH), 2,38 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,87 - 4,08 (m, 2H, CH_2(62% đến 38%)), 4,15 - 4,46 (m, 2H, $ArCH_2$), 5,11 (dd, 1H, NCH), 7,16 - 7,34 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 19,94, 22,35, 22,57, 24,87, 29,04, 29,39, 30,10, 31,20, 32,23, 34,10, 34,51, 36,82, 44,99, 51,58, 70,85, 73,02, 114,43, 114,54, 114,84, 129,71, 129,84, 133,18, 153,91, 168,08, 171,02, 172,85; LCMS MH = 371.

5.292 3-[4-(2-BENZOFURAN-2-YL-ETOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION

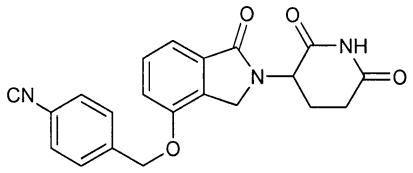


Bước 1: Bổ sung s-prolinol (0,29mL, 3mmol) vào huyền phù chứa 2-iodo phenyl (0,22g, 1mmol) trong nước (3mL), sau đó bổ sung Pd trên carbon (70mg, 0,03mmol), tripehenylphosphin (35mg, 0,13mmol) và đồng iodua (13mg, 0,07mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung 3-Butyn-1-ol (0,23mL, 3mmol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và cô bằng máy cô quay chân không. Tinh chế hỗn hợp thu được trên cột silicagel, rửa giải bằng etyl axetat và hexan (gradient, sản phẩm ra ở metanol 6%) để tạo ra 2-benzofuran-2-yl-etanol (0,1g, 62%).

Bước 2: Bổ sung nhựa triphenyl phosphin (2,4g, 1,5mmol/g lượng tải, 3,7mmol) và DIAD (0,72mL, 3,7mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF (10mL) chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric (0,54g, 1,85mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút, hỗn hợp này được bổ sung 2-benzofuran-2-yl-etanol (0,36g, 2,2mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp này, cô dịch lọc và chiết bằng EtOAc (30mL) và Na_2CO_3 (20mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (20mL) và nước muối (20mL) và cô. Tinh chế dầu thu được trên cột silicagel để tạo ra metyl este của axit 4-[4-(2-benzofuran-2-yl-etoxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric (0,20g, 21%).

Bước 3: Bổ sung kali tert-butoxit (0,45mL, 0,45mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch THF (10mL) chứa metyl este của axit 4-[4-(2-benzofuran-2-yl-etoxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric (0,7g, 1,5mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút và dừng phản ứng bằng HCl 1N (5mL, 5mmol), sau đó bằng $NaHCO_3$ bão hòa (25mL). Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (50mL x 2). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (30mL) và nước muối (30mL), làm khô bằng $MgSO_4$ và cô Tinh chế chất rắn thu được trên cột silicagel, rửa giải bằng CH_2Cl_2/MeOHđể tạo ra 3-[4-(2-benzofuran-2-yl-etoxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,15g, 83%). nhiệt độ nóng chảy: 160-162°C; HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, gradient đến 95/5 axetonitril/H_3PO_4 0,1% trong 5 phút,: t_R = 5,01 phút (99%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,87 - 1,98 (m, 1H, CHH), 2,37 (qd, J = 4,5, 13,2 Hz, 1H, CHH), 2,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H, CHH), 2,80 - 2,97 (m, 1H, CHH), 3,29 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH_2), 4,10 - 4,36 (m, 2H, CH_2), 4,49 (t, J = 6,3 Hz, 2H, CH_2), 5,09 (dd, J = 5,1, 13,4 Hz, 1H, NCH), 6,74 (s, 1H, Ar), 7,11 - 7,29 (m, 2H, Ar), 7,29 - 7,40 (m, 2H, Ar), 7,44 - 7,62 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 28,11, 31,18, 44,97, 51,56, 65,86, 103,43, 110,70, 115,01, 115,36, 120,52, 122,66, 123,52, 128,42, 129,84, 129,91, 133,31, 153,44, 153,99, 155,72, 167,95, 170,96, 172,80; LCMS: 405; Tính toán theo phân tích đối với $C_{23}H_{20}N_2O_5$ + 0,06 EtOAc: C, 68,13; H, 5,04; N, 6,84; Phân tích được: C, 67,73; H, 5,16; N, 6,75.

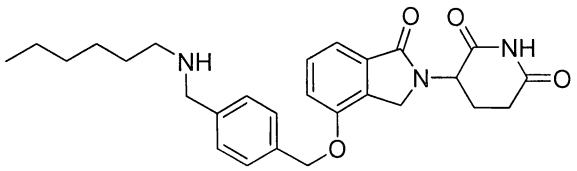
5.293 4-((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)-1-OXOISOINDOLIN-4-YLOXY)METYL)BENZONITRIL



Bổ sung từ từ 4-(bromometyl)benzonitril (0,48mL, 2,46mmol) vào hỗn hợp chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,25g, 0,86mmol) và K_2CO_3 (0,38g, 2,74mmol) trong DMF (40mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung thêm K_2CO_3 (0,38g, 2,74mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Bổ sung axit axetic (5 giọt) vào hỗn hợp phản ứng. Làm bay hơi dung môi phản ứng và phần cặn còn lại được phân chia giữa etyl axetat (100mL) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (100mL). Chất rắn không được hòa tan

trong dung dịch được lọc ra và khuấy dung dịch này trong metanol (400mL). Sau đó lọc chất rắn, rửa bằng metanol (100mL) và làm khô để tạo ra 4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)benzonitril dưới dạng chất rắn màu trắng (0,31g, hiệu suất 66%): HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, axetonitril/H_3PO_4 0,1%: gradient 10/90 đến 90/10 trong 15 phút; 5 phút ở nhiệt độ 90/10: 10,45 phút (98,49%); nhiệt độ nóng chảy: 290-292°C; 1H NMR (DMSO-d6) δ 1,85 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,70 (m, 1H, CHH), 2,78 - 3,07 (m, 1H, CHH), 4,13 - 4,39 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,47 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,12 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,37 (s, 2H, CH2), 7,32 (dd, J = 7,6, 16,7 Hz, 2H, Ar), 7,41 - 7,57 (m, 1H, Ar), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); 13C NMR (DMSO-d6) δ 22,37, 31,16, 45,03, 51,58, 68,49, 110,60, 114,93, 115,53, 118,67, 128,01, 129,83, 129,97, 132,41, 133,40, 142,41, 153,07, 167,90, 170,95, 172,81; LCMS MH = 376; Tính toán theo phân tích đối với $C_{21}H_{17}N_3O_4$ + 0,1 H_2O: C, 66,87, H, 4,60, N, 11,14; Phân tích được: C, 66,43, H, 4,47, N, 11,05.

5.294 3-[4-(4-HEXYLAMINOMETYL-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION

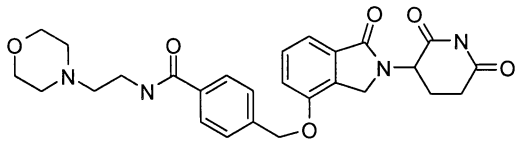


Bước 1: Bổ sung hexyl amin (1,07mL, 8,1mmol) vào dung dịch axetonitril (20mL) chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(4-clometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (0,7g, 1,62mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng này và dầu thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Bổ sung kali cacbonat (0,22g, 1,62mmol) vào dung dịch DMF (10mL) chứa metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[4-(4-hexylaminometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric (0,8g, 1,62mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 70°C trong 9 giờ. Lọc hỗn hợp này. Cô dịch lọc bằng máy cô quay chân không. Hỗn hợp thu được được tinh chế trên cột silicagel và được rửa giải bằng CH_2Cl_2/MeOH để tạo ra 3-[4-(4-hexylaminometyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (84mg, 12%). nhiệt độ nóng chảy: 155-157°C. HPLC: C-18

đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient axetonitril/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O từ 5/95 đến 100/0 trong 5 phút và lưu ở 100/0 trong 5 phút: t_R = 5,09 phút (96%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,65 - 0,98 (m, 3H, CH_3), 1,11 - 1,33 (m, 6H, CH_2,CH_2,CH_2), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 2H, CH_2), 1,86 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,78 - 3,09 (m, 1H, CHH), 3,71 (s, 2H, CH_2), 4,17 - 4,53 (m, 2H, CH2), 5,10 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,12 - 7,63 (m, 7H, Ar). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13,84, 21,99, 22,30, 26,35, 28,87, 31,13, 45,04, 48,35, 51,53, 52,28, 69,36, 114,94, 115,15, 127,56, 128,15, 129,73, 129,90, 133,24, 134,95, 139,89, 153,40, 167,94, 170,91, 172,7; LCMS MH = 464. Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{33}N_3O_{4:\,C,}$ 69,96; H, 7,18; N, 9,06; Phân tích được: C, 61,67; H, 6,22; N, 7,96.

5.295 4-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-YL)-1-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-ISOINDOL-4-YLOXYMETYL]-N-(2-MORPHOLIN-4-YL-ETYL)-BENZAMIT

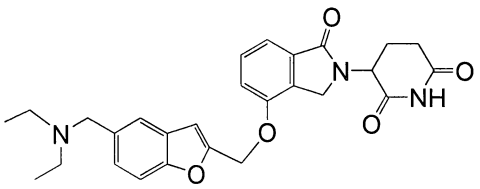


Bước 1: Bổ sung 4-(Clometyl)benzoyl clorua (1,452g, 7,68mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2-morpholinoetanamin (1g, 7,68mmol) trong axetonitril (25mL). Khuấy dung dịch thu được trong 2 giờ và phản ứng này được hoàn thành. Cô hỗn hợp phản ứng này và tinh chế bằng ISCO để tạo ra 4-clometyl-N-(2-morpholin-4-yl-etyl)-benzamit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,7g, hiệu suất 78%); LCMS MH = 283, 285. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) d 2,43 (d, J = 14,5 Hz, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 3,35 - 3,44 (m, 2H, CH_2), 3,50 - 3,63 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,81 (s, 2H, CH_2), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 8,34 - 8,49 (m, 1H, NH).

Bước 2: Bổ sung DIPEA (0,24mL, 1,36mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (400mg, 1,36mmol), 4-(clometyl)-N-(2-morpholinoetyl)benzamit (387mg, 1,36mmol) và K_2CO_3 (189mg, 1,36mmol) trong DMF (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ và gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 4 ngày. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C qua đêm và cô để tinh chế bằng ISCO để tạo ra chất rắn màu trắng, nghiền chất rắn này trong axetonitril (3mL) để tạo ra 4-[2-(2,6-dioxo-

piperidin-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxymetyl]-N-(2-morpholin-4-yl-etyl)-benzamit dưới dạng chất rắn màu trắng (123mg, hiệu suất 17,7%). HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient 5-50% in 10 phút (axetonitril/H_3PO_4 0,1%), 7,28min (97,4%); nhiệt độ nóng chảy: 193-195°C. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,91 - 2,10 (m, 1H, CHH), 2,36 - 2,48 (m, 7H, CHH, CH_2, CH_2, CH_2), 2,54 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,34 - 3,44 (m, 2H, CH_2), 3,51 - 3,62 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,22 - 4,53 (m, 2H, CHH, CHH), 5,05 - 5,18 (m, 1H, CHN), 5,32 (s, 2H, CH_2), 7,27 - 7,37 (m, 2H, Ar), 7,44 - 7,52 (m, 1H, Ar), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 8,40 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,34, 31,18, 36,51, 45,07, 51,58, 53,25, 57,29, 66,16, 68,97, 115,01, 115,35, 127,23, 127,29, 129,78, 129,97, 133,34, 134,16, 139,67, 153,27, 165,78, 167,94, 170,96, 172,81. LCMS MH = 507. Phân tích Tính toán đối với $C_{27}H_{30}N_4O_6$ + 1,2 H_2O: C, 61,40; H, 6,18; N, 10,61; Phân tích được: C, 61,10; H, 6,11; N, 10,26.

5.296 3-(4-((6-((DIETYLAMINO)METYL)BENZOFURAN-2-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Hỗn hợp chứa etyl 5-formylbenzofuran-2-carboxylat (1,1g, 4,8mmol), dietylamin (0,4g, 5,3mmol) và axit axetic (0,3g, 5,5mmol) trong THF (45mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (2,0g, 9,6mmol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc (70mL) và nước (40mL), bazơ hóa bằng NH_4OH đến pH~11. Các lớp được phân tách và chiết lớp nước bằng EtOAc (40mL). Dung dịch EtOAc sau khi được gom lại được làm khô và cô. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH:CH_2Cl_2 3:97) để tạo ra etyl 5-(dietylaminometyl)benzofuran-2-carboxylat (0,9g, hiệu suất 70%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,05 (t, J = 6,9 Hz, 6H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,50-2,75 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 3,64 (s, 2H), 4,40-4,47 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,42-7,53 (m, 3H), 7,62 (d, J = 0,9 Hz, 1H).

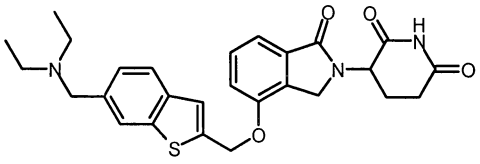
Bước 2: Bổ sung từ từ dung dịch chứa etyl 5-(dietylaminometyl)-benzofuran-2-carboxylat (0,9g, 3,3mmol) trong THF (15mL) vào dung dịch được khuấy chứa $LiAlH_4$/THF (1M, 4,3mL, 4,3mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 5°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 5°C trong 30 phút sau đó dừng bằng Na_2CO_3 bão hòa (30mL). Khuấy hỗn hợp này với CH_2Cl_2 (50mL) và chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (3X40mL). Dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH : CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra [5-(dietylaminometyl)benzofuran-2-yl]metanol (0,6g, 87%); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 2,50-2,57 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 2,93 (b, 1H), 3,62 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,56 (d, J = 0,3 Hz, 1H), 7,21-7,24 (dd, J = 1,8 và 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Bước 3: Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (0,8g, 4,2mmol) vào huyền phù được khuấy chứa triphenylphosphin liên kết polyme (3,5g, 4,4mmol) trong THF (40mL) ở nhiệt độ 3-5°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 3°C trong 10 phút, bổ sung dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,8g, 2,8mmol) và [5-(dietylaminometyl)benzofuran-2-yl]metanol (0,7g, 2,8mmol) trong THF (60mL) ở nhiệt độ 3-6°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 3°C trong 5 phút, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa chất rắn bằng CH_2Cl_2 (40mL). Cô dịch lọc và phần cặn còn lại được hòa tan trong CH_2Cl_2 (100mL) và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (40mL), nước (40mL), nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH : CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-((5-((dietylamino)metyl)benzofuran-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,7, hiệu suất 47%): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 2,12-2,44 (m, 4H), 2,50-2,57 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 3,62-3,64 (m, 5H), 4,40 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,87-4,92 (dd, J = 5,7 và 8,7 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,49 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,15-7,18 (dd, J = 2,4 và 6,6 Hz, 1H), 7,22-7,29 (m, 1H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,53 (d, J = 0,9 Hz, 1H).

Bước 4: Hỗn hợp chứa metyl 5-amino-4-(4-((5-((dietylamino)metyl) benzofuran-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,7g, 1,3mmol) và K_2CO_3 (0,2g, 1,3mmol) trong DMF (10mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong khay dầu trong 6 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và cô. Khuấy phần cặn còn lại với EtOAc (10mL) và nước (20mL). Thu chất rắn và tinh chế bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH : CH_2Cl_2 3: 97 to 5:

95) để tạo ra 3-(4-((6-dietylamino)metyl)benzofuran-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,3g, hiệu suất 51%): nhiệt độ nóng chảy 193-195°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,97 (t, J = 6,9 Hz, 6H), 1,94-1,98 (m, 1H), 2,39-2,58 (m, 6H), 2,84-2,94 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 4,25 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,07-5,13 (dd, J = 5,1 và 13,2 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,26-7,29 (dd, J = 1,2 và 8,4 Hz, 1H), 7,34-7,37 (dd, J = 0,9 và 6,9 Hz, 1H), 7,46-7,56 (m, 4H), 10,96 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 11,59, 22,28, 31,16, 45,03, 45,96, 51,55, 56,73, 62,55, 107,05, 110,68, 115,11, 115,64, 121,08, 125,66, 127,40, 129,81, 129,94, 133,42, 134,69, 152,67, 152,98, 153,68, 167,88, 170,93, 172,79; Tính toán đối với $C_{27}H_{29}N_3O_5$ + 0,2 H_2O: C, 67,68; H, 6,18; N, 8,77. Phân tích được: C, 67,70; H, 5,94; N, 8,63.

5.297 3-(4-((6-((DIETYLAMINO)METYL)BENZO[B]THIOPHEN-2-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Huyền phù hỗn hợp chứa rhodanin (6,0g, 45mmol) và natri axetat (11,3g, 137mmol) trong axit axetic băng (60mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 75°C trong khay dầu. Bổ sung từ từ P-tolualdehyt (5,8g, 47,9mmol) và gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 120°C trong 1 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và đổ vào nước đá (400mL). Sau khi khuấy trong 30 phút, hỗn hợp được lọc để tạo ra 14g chất rắn màu cam. Hòa tan chất rắn này trong NaOH 5% (200mL) và gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong khay dầu trong 1 giờ, sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được axit hóa bằng HCl đậm đặc và thu chất rắn để tạo ra axit 2-mercapto-3-p-tolylacrylic (6,4g, hiệu suất 73%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,34 (s, 3H), 7,28-7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,57-7,60 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H).

Bước 2: Hỗn hợp chứa axit 2-mercapto-3-p-tolylacrylic (1,5g, 7,7mmol) và I_2 (2,9g, 11,6mmol) trong 1,4-dioxan (12mL) được chiếu xạ trong lò vi sóng ở nhiệt độ 160°C trong 12 phút. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và đổ vào natri bisulfit bão hòa (300mL). Thu chất rắn và làm khô để tạo ra axit 6-metylbenzo[b]thiophen-2-carboxylic (1,8g, 100%). Hợp chất được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Bổ sung H_2SO_4 đậm đặc (5mL) vào hỗn hợp được khuấy chứa axit 6-metylbenzo[b]thiophen-2-carboxylic (4,4g, 23,2mmol) trong metanol (100mL). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này và cô. Hòa tan phần cặn còn lại trong CH_2Cl_2 (150mL) và rửa bằng NaOH 2N (40mL), nước (2X40mL) và nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, EtOAc : Hexan 1: 9) để tạo ra metyl 6-metylbenzo[b]thiophen-2carboxylat (2,9g, hiệu suất 60%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,49 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,74 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H).

Bước 4: Bổ sung N-bromosuxinimit (4,0g, 22,5mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 6-metylbenzo[b]thiopnene-2-carboxylat (3,6g, 17,4mmol) trong CCl_4 (55mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 75°C trong khay dầu có chiếu sáng bằng bóng đèn 300W trong 17 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này, lọc và rửa dịch lọc bằng nước (2 X 40mL) và nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, EtOAc: Hexan 1:9) để tạo ra metyl 6-(bromometyl)benzo[b]thiophen-2-carboxylat (2,2g, hiệu suất 44%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3,90 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,39-7,44 (m, 4H).

Bước 5: Hỗn hợp chứa dietylamin (1,0g, 13,7mmol), K_2CO_3 (3,5g, 25,3mmol) và 18-crown-6 (lượng chất xúc tác) trong axeton (15mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 35°C trong khay dầu. Bổ sung dung dịch chứa metyl 6-(bromometyl)benzo[b]thiophen-2-carboxylat (1,6g, 5,6mmol) trong axeton (15mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 45°C trong khay dầu trong 3 giờ và sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp này và cô dịch lọc. Hòa tan phần cặn còn lại trong EtOAc (70mL) và rửa bằng nước (2 X 30mL) và nước muối (30mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH : CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra metyl 6-[(dietylamino)metyl] benzo[b]thiophen-2-carboxylat (1,3g, hiệu suất 84%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 6,9 Hz, 6H), 2,52-2,59 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,38-7,41 (dd, J = 1,2 và 8,4 Hz, 1H), 7,78-7,84 (m, 2H), 8,03 (s, 1H).

Bước 6: Bổ sung từ từ dung dịch chứa metyl 6-[(dietylamino)metyl]benzo[b]thiophen-2-carboxylat (1,3g, 4,7mmol) trong THF (20mL) vào dung dịch được khuấy chứa $LiAlH_4$/THF (1M, 6mL, 6mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 3-6°C. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 3°C trong 30 phút và sau đó dừng

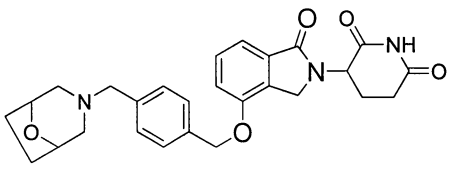
bằng nước (5mL). Khuấy hỗn hợp này với CH_2Cl_2 (40mL) và $NaHCO_3$ bão hòa (20mL). Chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (2X30mL) và dung dịch CH_2Cl_2 sau khi được gom lại được rửa bằng nước (30mL) và nước muối (30mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra [6-[(dietylamino)metyl] benzo[b]thiophen-2-yl]metanol (1,0g, hiệu suất 84%): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,05 (t, J = 6 Hz, 6H), 2,51-2,58 (q, J = 6 Hz, 4H), 2,72 (b, 1H), 3,65 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 7,13 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,29-7,32 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H).

Bước 7: Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (0,9g, 4,3mmol) vào huyền phù được khuấy chứa triphenylphosphin liên kết polyme (3,4g, 5,4mmol) trong THF (40mL) ở nhiệt độ 3-5°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 3°C trong 10 phút, bổ sung từ từ dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,1g, 3,6mmol) và [6-[(dietylamino)metyl] benzo[b]thiophen-2-yl]metanol (0,9g, 3,6mmol) trong THF (80mL) ở nhiệt độ 3-6°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp này và rửa chất rắn bằng CH_2Cl_2 (40mL). Cô dịch lọc và hòa tan phần cặn còn lại trong CH_2Cl_2 (100mL) và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (30mL), nước (30mL) và nước muối (30mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần cặn còn lại bằng sắc ký (SiO_2, CH_3OH: CH_2Cl_2 3: 97) để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-((6-((dietylamino)metyl)benzo[b]thiophen-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,7g, hiệu suất 35%).

Bước 8: Hỗn hợp chứa metyl 5-amino-4-(4-((6-((dietylamino)metyl) benzo[b]thiophen-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,7g, 1,2mmol) và K_2CO_3 (0,2g, 1,2mmol) trong DMF (10mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong khay dầu trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này và pha loãng bằng EtOAc (80mL) và rửa bằng nước (3X35mL) và nước muối (35mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và phần cặn còn lại được kết tinh lại từ EtOAc nóng (10mL) để tạo ra 3-(4-((6-((dietylamino)metyl) benzo[b]thiophen-2-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,3g, hiệu suất 44%): nhiệt độ nóng chảy 190-192°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0,98 (t, J = 6 Hz, 6H), 1,96-2,02 (m, 1H), 2,43-2,60 (m, 6H), 2,90-2,93 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 4,29 (d, J = 18 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 18 Hz, 1H), 5,08-5,14 (dd, J = 3 và 12 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 7,73-7,53 (m, 5H), 7,75-7,85 (m, 2H), 10,97 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 11,60, 22,31, 31,18, 45,04, 46,11, 51,59, 56,82, 65,28, 115,26, 115,62, 121,94, 123,35,

123,52, 125,56, 129,79, 130,05, 133,40, 137,83, 139,42, 152,87, 167,89, 170,95, 172,80; Tính toán đối với $C_{27}H_{29}N_3O_4S$ + 0,2 H_2O: C, 65,49; H, 5,98; N, 8,49; S, 6,48. Phân tích được: C, 65,25; H, 5,82; N, 8,38; S, 6,63.

5.298 3-(4-(4-(8-OXA-3-AZABIXYCLO[3,2,1]OCTAN-3-YLMETYL)BENZYLOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



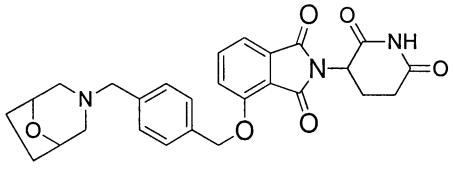
Bước 1: Bổ sung triphenylphosphin liên kết polyme (1,6mmol/g, 14,2g, 22,73mmol) vào huyền phù được khuấy chứa tert-butyl 5-amino-2-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (3,8g, 11,36mmol) trong THF (140mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (4,6g, 22,73mmol). Sau khi khuấy trong 10 phút, bổ sung (4-(clometyl)phenyl)metanol (2,67g, 17,05mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và lọc. Rửa nhựa này bằng diclometan (2 x 70mL). Các dịch lọc được kết hợp và được cô trong chân không để tạo ra si-rô, si-rô này được phân chia giữa EtOAc (300mL) và nước (100mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4,) và cô trong chân không để tạo ra a sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng ISCO (cột 330g, MeOH/CH_2Cl_2 gradient từ 0% đến 5% trong 50 phút) để tạo ra tert-butyl 5-amino-2-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (4g, hiệu suất 74%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,39 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 2,07 (d, J = 1,1 Hz, 4H, CH_2,CH_2), 4,43 (s, 2H, CH_2), 4,64 - 4,75 (m, 1H, CH), 4,78 (s, 2H, CH_2), 5,27 (s, 2H, CH_2), 6,67 - 6,86 (m, 1H, NHH), 7,17 - 7,27 (m, 1H, NHH), 7,32 (d, J = 2,6 Hz, 2H, Ar), 7,49 (d, J = 5,1 Hz, 5H, Ar).

Bước 2: Bổ sung 8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan hydroclorua (190mg, 1,27mmol) và N,N-diisopropyletylamin (410mg, 3,17mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 5-amino-2-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (500mg, 1,06mmol) trong axetonitril (10mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi phản ứng trong chân không. Phần cặn còn lại được đưa vào trong etyl axetat (100mL), rửa bằng nước (10mL) và nước muối và làm khô bằng $MgSO_4$. Làm bay hơi dung môi phản ứng để tạo ra tert-butyl 2-(4-(4-(8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-ylmetyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-amino-5-oxopentanoat (560mg, hiệu suất

96%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,39 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 1,66 - 1,78 (m, 2H, CH_2), 1,82 - 1,92 (m, 2H, CH_2), 1,97 - 2,30 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 3,44 (s, 2H, CH_2), 4,13 - 4,28 (m, 2H, CH, CH), 4,42 (s, 2H, CH_2), 4,63 - 4,80 (m, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 6,65 - 6,87 (m, 1H, NHH), 7,15 - 7,27 (m, 1H, NHH), 7,33 (d, J = 9,3 Hz, 4H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 3H, Ar).

Bước 3: Bổ sung kali tert-butoxit (137mg, 1,223mmol) ở nhiệt độ 0°C vào huyền phù đặc chứa tert-butyl 2-(4-(4-(8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-ylmetyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-amino-5-oxopentanoat (560mg, 1,019mmol) trong THF (20mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Dừng phản ứng bằng axit axetic (3mL), loại THF trong chân không và phần cặn còn lại được phân chia giữa etyl axetat (70mL) và natri bicacbonat bão hòa (10mL). Lọc kết tủa tạo thành và rửa dịch lọc bằng nước muối và làm khô bằng magie sulfat. Làm bay hơi dung môi phản ứng và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 3-(4-(4-(8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-ylmetyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (80mg, hiệu suất 17%); nhiệt độ nóng chảy: 228-230°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,58 - 2,31 (m, 6H, 6xCHH), 2,31 - 2,50 (m, 2H, CHH, CHH), 2,58 (d, J = 18,3 Hz, 2H, CHH, CHH), 2,82 - 3,03 (m, 1H, CHH), 3,12 (br. s., 1H, CHH), 3,39 - 3,60 (m, 2H, CH_2), 3,92 - 4,76 (m, 4H, CH_2, CH, CH), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H, CH), 5,25 (br. s., 2H, CH_2), 7,12 - 7,84 (m, 7H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,34, 27,94, 31,16, 45,06, 51,56, 58,19, 60,95, 69,25, 73,58, 114,94, 115,26, 127,64, 129,80, 129,93, 133,30, 137,72, 153,43, 157,78, 158,20, 162,96, 167,97, 170,96, 172,81; LCMS MH = 476; HPLC: Nước Xterra C-18, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, Gradient (axetonitril/0,1% $HCOONH_4$) 5/95 đến 95/5 trong 5 phút, 95/5 10 phút: t_R = 5,26 (100%).

5.299 3-(4-(4-(8-OXA-3-AZABIXYCLO[3,2,1]OCTAN-3-YLMETYL)BENZYLOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Bổ sung 8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan hydroclorua (190mg, 1,27mmol) và N,N-Diisopropyletyl- amin (410mg, 3,17mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 5-

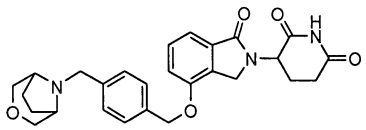
amino-2-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (500mg, 1,06mmol) trong axetontril (10mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi phản ứng trong chân không. Phần cặn còn lại được đưa vào trong etyl axetat (100mL) và rửa bằng nước (10mL), nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, làm bay hơi dung môi phản ứng để tạo ra tert-butyl 2-(4-(4-(8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-ylmetyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-amino-5-oxopentanoat (560mg, hiệu suất 96%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,39 (s, 9H, CH_3, CH_3, CH_3), 1,66 - 1,78 (m, 2H, CH_2), 1,82 - 1,92 (m, 2H, CH_2), 1,97 - 2,30 (m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2), 3,44 (s, 2H, CH_2), 4,13 - 4,28 (m, 2H, CH, CH), 4,42 (s, 2H, CH_2), 4,63 - 4,80 (m, 1H, CH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 6,65 - 6,87 (m, 1H, NHH), 7,15 - 7,27 (m, 1H, NHH), 7,33 (d, J = 9,3 Hz, 4H, Ar), 7,41 - 7,54 (m, 3H, Ar).

Bước 2: Bổ sung kali tert-butoxit (137mg, 1,223mmol) ở nhiệt độ 0°C vào huyền phù đặc chứa tert-butyl 2-(4-(4-(8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-ylmetyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-amino-5-oxopentanoat (560mg, 1,019mmol) trong THF (20mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Dừng phản ứng bằng axit axetic (3mL), loại THF trong chân không, phần cặn còn lại được phân chia giữa etyl axetat (70mL) và natri bicacbonat bão hòa (10mL), lọc kết tủa tạo thành để tạo ra axit 2-((4-(8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-ylmetyl)benzyl)oxy)-6-((2,6-dioxopiperidin-3-yl)carbamoyl)b- enzoic (210mg, hiệu suất 38%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,65 - 1,79 (m, 2H, CHH, CHH), 1,81 - 1,90 (m, 2H, CHH, CHH), 1,97 (d, J = 3,4 Hz, 1H, CHH), 2,04 (br. s., 1H, CHH), 2,16 (d, J = 1,7 Hz, 1H, CHH), 2,20 (d, J = 1,7 Hz, 1H, CHH), 2,41 - 2,50 (m, 2H, CHH, CHH), 2,57 (br. s., 1H, CHH), 2,77 (s, 1H, CHH), 3,42 (s, 2H, CH_2), 4,19 (dd, J = 2,0, 4,2 Hz, 2H, CH, CH), 4,70 (s, 1H, CH), 5,16 (s, 2H, CH_2), 7,17 - 7,35 (m, 4H, Ar), 7,35 - 7,53 (m, 3H, Ar), 8,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H, NH), 10,85 (s, 1H, NH).

Bước 3: Hỗn hợp chứa axit 2-(4-(8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-ylmetyl)benzyloxy)-6-(2,6-dioxopiperidin-3-ylcarbamoyl)benzoic (210mg, 0,41mmol) và trietyl amin (83mg, 0,82mmol) trong axit axetic (5mL) được hồi lưu qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, loại axit axetic trong chân không, phần cặn còn lại được phân chia giữa EtOAc (50mL) và $NaHCO_3$ bão hòa, rửa lớp hữu cơ bằng nước, nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm

thô này được huyền phù đặc lại trong ete (2 x 5mL) và lọc để tạo ra 4-(4-(8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-ylmetyl)benzyloxy)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion (120mg, hiệu suất 78%); nhiệt độ nóng chảy: 196-198°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,56 - 1,76 (m, 2H, CHH, CHH), 1,76 - 1,87 (m, 2H, CHH, CHH), 1,88 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,12 (d, J = 10,6 Hz, 2H, CHH, CHH), 2,41 (br. s., 2H, CHH, CHH), 2,45 - 2,63 (m, 2H, CHH, CHH), 2,79 (d, J = 11,7 Hz, 1H, CHH), 3,37 (s, 2H, CH_2), 4,12 (d, J = 1,7 Hz, 2H, CH, CH), 5,02 (dd, J = 5,4, 12,7 Hz, 1H, CH), 5,28 (s, 2H, CH_2), 7,27 (d, J = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,40 (dd, J = 3,1, 7,6 Hz, 3H, Ar), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,69 - 7,85 (m, 1H, Ar), 11,04 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 21,95, 28,29, 30,90, 48,73, 58,06, 61,11, 69,95, 73,69, 115,48, 16,56, 120,19, 127,28, 128,56, 133,24, 134,68, 136,97, 155,53, 165,29, 166,75, 169,87, 172,71; HPLC: Nước Xterra C-18, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 25/75 CH_3CN/0,1% $HCOONH_4$ t_R = 3,97 (100%); Phân tích Tính toán đối với $C_{27}H_{27}N_3O_7$ + 0,1 H_2O; C, 66,00; H, 5,58; N, 8,55; Phân tích được: C, 65,96; H, 5,68; N, 8,27.

5.300 3-(4-(4-(3-OXA-8-AZABIXYCLO[3,2,1]OCTAN-8-YLMETYL)BENZYLOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: tert-butyl 2-(4-(4-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-ylmetyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-amino-5-oxopentanoat

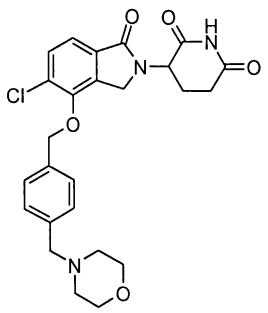
Bổ sung (1R,5S)-3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan hydroclorua (316mg, 2,114mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,41mL, 2,33mmol) vào huyền phù chứa tert-butyl 5-amino-2-(4-(4-(clometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (500mg, 1,06mmol) trong MeCN (10mL). Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ 60°C và khuấy qua đêm. Sau ~15 giờ, cô hỗn hợp phản ứng này đến khô và cặn chất rắn này được phân chia giữa EtOAc (150mL) và $NaHCO_3$ 1N (30mL). Rửa lớp nước bằng EtOAc thêm nữa (150mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không và sau đó làm khô trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 60°C để tạo ra tert-butyl 2-(4-(4-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-ylmetyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-amino-5-oxopentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (580mg, hiệu

suất 100%); LC/MS M+H = 550. Chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: tert-Butyl 2-(4-(4-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-ylmetyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-amino-5-oxopentanoat

Bổ sung KOtBu (154mg, 1,38mmol) dưới dạng chất rắn trong một phần vào dung dịch được làm lạnh chứa tert-butyl 2-(4-(4-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-ylmetyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-amino-5-oxopentanoat (580mg, 1,06mmol) trong THF (10mL) trong bình nước đá. Lấy bình nước đá ra ra ngay và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng này trong bình nước đá và dừng phản ứng bằng cách bổ sung axit axetic (0,162mL, 2,82mmol). Loại các chất bay hơi trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng được phân chia giữa EtOAc (125mL) và $NaHCO_3$ 1N (30mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc bổ sung (~75mL). Lớp hữu cơ sau khi được gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt (400mg hiệu suất thô). Chất rắn này được nghiền với Et_2O (40mL) có hỗ trợ bằng siêu âm, thu chất rắn trên phễu lọc và rửa bằng Et_2O bổ sung. Thực hiện nghiền tương tự với nước (35mL) và thu chất rắn này trên phễu lọc, hút khô, sau đó đặt trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 60°C trong vài giờ để tạo ra tert-butyl 2-(4-(4-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-ylmetyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-amino-5-oxopentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (305mg, hiệu suất 61%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 15/85 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 6,81 phút (95,0%); nhiệt độ nóng chảy: 243-245 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,69 - 1,81 (m, 2H, CH_2), 1,86 - 2,06 (m, 3H, 3 x CHH), 2,33 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,02 (m, 3H, 3 x CHH), 3,35 - 3,46 (m, 4H, CH_2, CHH, CHH), 3,48 - 3,59 (m, 2H, CHH, CHH), 4,25 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 7,27 - 7,55 (m, 7H, Ar), 10,97 (s, 1H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 24,56, 31,18, 45,06, 51,55, 56,42, 59,89, 69,41, 72,51, 114,94, 115,19, 127,61, 128,60, 129,78, 129,93, 133,28, 134,99, 139,32, 153,49, 167,99, 170,96, 172,81; LC/MS M+H = 476; Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{29}N_3O_5$ + 0,17 H_2O + 0,26 EtOAc: C, 67,15; H, 6,31; N, 8,38. Phân tích được: C, 67,15; H, 6,23; N, 8,49.

5.301 3-[5-CLO-4-(4-MORPHOLIN-4-YLMETYL-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Điều chế metyl este của axit 4-clo- 3-Hydroxy-2-metyl-benzoic

Bổ sung axit sulfuric (0,263g, 2,68mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 4-clo-3-Hydroxy-2-metylbenzoic (2,5g, 13,40mmol) trong MeOH (20mL). Dung dịch thu được phản ứng ở nhiệt độ 62°C trong 2 ngày. Cô hỗn hợp phản ứng này để tạo ra dung dịch màu nâu (30mL), bổ sung nước vào dung dịch này (80mL). Khuấy hỗn hợp này và chất rắn màu nâu nhạt được kết tủa. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (100mL). Cô lớp hữu cơ và tinh chế bằng cột silicagel (120g EtOAc/Hexan) để tạo ra metyl este của axit 4-clo-3-Hydroxy-2-metyl-benzoic dưới dạng chất rắn màu trắng (6,9g, hiệu suất 74%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần xử lý hoặc tinh chế thêm.

Bước 2: Điều chế metyl este của axit 3-(tert-Butyl-dimetyl-silanyloxy)-4-clo-2-metyl-benzoic

Bổ sung tert-butylclodimetylsilan (5,24g, 34,8mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 4-clo-3-hydroxy-2-metylbenzoat (6,34g, 31,6mmol) và 1H-imidazol (5,38g, 79mmol) trong DMF (60mL) trong RBF 250mL trong khay nước đá. Sau 20 phút, khay nước đá được lấy ra và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung nước đá-nước (50mL) vào hỗn hợp này, chiết kết tủa tạo thành bằng etyl axetat (2 x 40mL). Các pha EtOAc được kết hợp lại và được rửa bằng nước (40mL), nước muối (40mL) và cô để tạo ra dầu (14,08g), chất này được tinh chế bằng cột silicagel để tạo ra metyl este của axit 3-(tert-Butyl-dimetyl-silanyloxy)-4-clo-2-metyl-benzoic dưới dạng dầu, 8,38g, hiệu suất 84%. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Điều chế metyl este của axit 2-Bromometyl-3-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-4-clo-benzoic

Bổ sung 1-bromopyrolidin-2,5-dion (4,74g, 26,6mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa metyl 3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-4-clo-2-metylbenzoat (8,38g, 26,6mmol) trong metyl axetat (50mL, 26,6mmol). Gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 50°C trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và rửa bằng natri sulfit 50% (Na_2SO_3, 50mL), nước (50mL) và nước muối (50mL). Làm khô pha hữu cơ trong $MgSO_4$ và cô để tạo ra dầu, chất này được tinh chế bằng cột silicagel (120g, EtOAc 1% trong Hex gradient đến 5% trong 18 phút) để tạo ra metyl este của axit 2-Bromometyl-3-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-4-clo-benzoic dưới dạng dầu (9,53g, hiệu suất 91%). Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4: Điều chế metyl este của axit 4-[4-(tert-Butyl-dimetyl-silanyloxy)-5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric

Bổ sung (S)-metyl 4,5-diamino-5-oxopentanoat hydroclorua (5,22g, 26,5mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 2-(bromometyl)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-4-clobenzoat (9,5g, 24,13mmol) trong axetonitril (90mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung từ từ N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (8,37mL, 50,7mmol) vào huyền phù này. Gia nhiệt huyền phù này ở nhiệt độ 40°C trong 24 giờ. Làm bay hơi dung môi để tạo ra dầu màu vàng, khuấy dầu này trong ete (150mL) qua đêm. Lọc huyền phù này và rửa bằng dietyl ete dư (50mL) để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt và dịch lọc. Dịch lọc được rửa bằng HCl 1N (50mL), natri bicacbonat bão hòa (80mL), nước muối (50mL). Pha ete được làm bay hơi để tạo ra metyl este của axit 4-[4-(tert-Butyl-dimetyl-silanyloxy)-5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric dưới dạng dầu, 8,18g, 76% hiệu suất thô. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 5: Điều chế metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(5-clo-4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric

Bổ sung kali cacbonat (1,279g, 9,25mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-metyl 5-amino-4-(4-(tert-butyldimetylsilyloxy)-5-clo-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (8,16g, 18,50mmol) trong DMF (25mL) và Nước (10mL) trong bình nước đá. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung axetonitril (15mL) vào hỗn hợp màu nâu và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Làm bay hơi dung môi. Tinh chế dầu thu được bằng cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$, 0,5% gradient đến 8%

trong 60 phút) để tạo ra metyl este của axit 4-carbamoyl-4-(5-clo-4-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyric dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (4,62g, hiệu suất 76%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 6: Điều chế metyl este của axit 4-[4-(4-bromometyl-benzyloxy)-5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-4-carbamoyl-butyric

Khuấy hỗn hợp chứa metyl 5-amino-4-(5-clo-4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (4,6g, 14,08mmol), 1,4-bis(bromometyl)benzen (11,15g, 42,2mmol) và kali cacbonat (1,946g, 14,08mmol) trong axetonitril (70mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 5 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, lọc và rửa bằng axetonitril để tạo ra chất rắn màu trắng giống như gel. Tinh chế dịch lọc bằng cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$) tạo ra chất rắn màu trắng (1,17g, hiệu suất 16%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 7: Điều chế metyl este của axit 4-carbamoyl-4-[5-clo-4-(4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-butyric

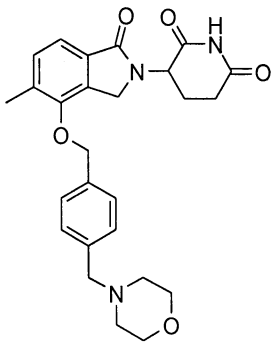
Bổ sung morpholin (0,745mL, 8,55mmol) vào huyền phù được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-5-clo-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,436g, 0,855mmol) trong axetonitril (10mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Làm bay hơi dung môi phản ứng để tạo ra dầu, khuấy dầu này trong nước (15mL) và EtOAc (20mL). Rửa hỗn hợp này bằng nước (2 x 30mL), nước muối (15mL), làm khô và cô để tạo ra dầu trong (0,46g, hiệu suất thô 104%). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 8: Điều chế 3-[5-clo-4-(4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion

Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,192g, 1,706mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-amino-4-(5-clo-4-(4-(morpholinometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,44g, 0,853mmol) trong THF (10mL) trong khay nước đá 0°C và khuấy trong 10 phút. Phản ứng này được dừng nhanh chóng bằng HCl 1N đến pH ~4 và trung hòa bằng $NaHCO_3$ bão hòa đến pH ~7. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (2 x 30mL), làm khô và làm bay hơi tạo ta chất rắn màu trắng, chất này được tinh chế bằng cột

silicagel để tạo ra 3-[5-clo-4-(4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (72mg, hiệu suất 17%); nhiệt độ nóng chảy: 224-226°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 95/5 trong 5 phút, isocratic ở 95/5 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,62 phút (98,7%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,92 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,26 - 2,46 (m, 5H, CHH, CH_2, CH_2), 2,55 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,47 (s, 2H, CH_2), 3,52 - 3,62 (m, 4H, CH_2, CH_2), 4,39 - 4,66 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,21 (s, 2H, CH_2), 7,29 - 7,39 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,53 (m, 3H, Ar), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H, Ar), 11,02 (s, 1H, NH). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,30, 31,11, 45,79, 51,68, 53,14, 62,07, 66,17, 73,52, 118,96, 128,10, 128,95, 130,65, 132,74, 133,96, 135,16, 138,06, 149,42, 166,80, 170,69, 172,80. LC/MS $(M+1)^+$ = 484; Tính toán theo phân tích đối với $C_{25}H_{26}N_3O_5Cl$: C, 62,05; H, 5,42; N, 8,68; Cl, 7,33. Phân tích được: C, 61,93; H, 5,42; N, 8,61; Cl, 7,22.

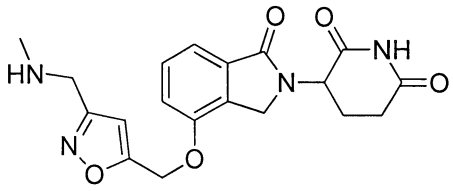
5.302 3-[5-METYL-4-(4-MORPHOLIN-4-YLMETYL-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION



Hỗn hợp chứa 3-(5-clo-4-(4-(morpholinometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,2g, 0,413mmol), tetrakis(triphenylphosphin)pladi (0) (0,096g, 0,083mmol) được đuổi khí bằng khí nitơ và được bổ sung tetrametylstannan (0,114mL, 0,827mmol) trong toluen (3mL) và DMF (1mL). Gia nhiệt hỗn hợp trong lọ 2-5mL dùng trong lò vi sóng đến 130°C từ 12:20 trưa trong 2 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế (Nước/MeCN, toàn bộ với HCOOH 0,1%) để tạo ra 3-[5-Metyl-4-(4-morpholin-4-ylmetyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (66mg, hiệu suất 20%); nhiệt độ nóng chảy: 232-234°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 70/30 trong 5 phút, isocratic ở 70/30 trong 5 phút (CH_3CN/0,1%H_3PO_4), 4,78 phút

(96,3%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,90 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,23 - 2,48 (m, 8H, CHH, CH_2CH_2, CH_3), 2,55 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,42 - 3,50 (m, 2H, CH_2), 3,52 - 3,66 (m, 4H, CH_2CH_2), 4,35 - 4,64 (m, 2H, CH_2), 5,01 - 5,19 (m, 3H, NCH, CH_2), 7,26 - 7,52 (m, 6H, Ar), 11,00 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 16,47, 22,42, 31,18, 45,77, 51,55, 53,15, 62,13, 66,20, 72,82, 117,80, 127,97, 128,98, 131,30, 131,89, 133,74, 135,93, 137,80, 151,86, 167,74, 170,95, 172,90. LC/MS m/e=464. Tính toán theo phân tích đối với $C_{26}H_{29}N_3O_5$: C, 67,37; H, 6,31; N, 9,07. Phân tích được: C, 67,07; H, 6,24; N, 9,04.

5.303 3-(4-((3-((METYLAMINO)METYL)ISOXAZOL-5-YL)METOXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: (5-(((tert-Butyldimetylsilyl)oxy)metyl)isoxazol-3-yl)metanol

Bổ sung natri borohydrua (0,596g, 15,77mmol) vào hỗn hợp được khuấy chứa etyl 5-((tert-butyldimetylsilyloxy)metyl)isoxazol-3-carboxylat (4,5g, 15,77mmol) trong Etanol (25mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Bổ sung nước (50mL) và làm bay hơi hỗn hợp này để loại etanol. Lớp nước còn lại được chiết bằng EtOAc (2 x 75mL) và các lớp hữu cơ sau khi được gom lại được rửa bằng nước muối (100mL), làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi, tạo ra 3,67g dầu không màu; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,12 (s, 6H), 0,92 (s, 9H), 4,70 - 4,82 (m, 4H), 6,25 (s, 1H).

Bước 2: 3-(Bromometyl)-5-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)isoxazol

Dung dịch chứa (5-((tert-butyldimetylsilyloxy)metyl)isoxazol-3-yl)metanol (3,47g, 14,26mmol) trong diclometan (25mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và bổ sung triphenylphoshin (4,11g, 15,68mmol) và carbon tetrabromua (4,49g, 13,54mmol). Sau 2 giờ, làm bay hơi hỗn hợp này trong chân không và phần cặn còn lại được nạp trực tiếp lên cột silicagel, chạy với gradient Hexan-etyl axetat và rửa giải sản phẩm ở EtOAc 5%. Thu được sản phẩm dưới dạng dầu không màu, 3,7g, với hiệu suất 85%; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,13 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 4,41 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 6,29 (s, 1H).

Bước 3: tert-Butyl ((5-(hydroxymetyl)isoxazol-3-yl)metyl)metyl) cacbamat

Hòa tan 3-(bromometyl)-5-((tert-butyldimetylsilyloxy)metyl)isoxazol (3,7g, 12,08mmol) trong Metylamin,dung dịch 33% wt. trong cồn tuyệt đối (100mL, 12,08mmol) (100mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó làm bay hơi đến khô. Hòa tan phần cặn còn lại trong THF và bổ sung Di-tert butyl dicacbonat (5,80g, 26,6mmol) và DIEA (6,94mL, 39,9mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Sau đó, bổ sung 5mL dung dịch đệm pH 7 và TBAF 1M trong THF (20mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Sau đó, làm bay hơi hỗn hợp này trong chân không. Phần cặn còn lại được phân chia giữa EtOAc (75mL) và nước (100mL). Chiết pha nước bằng EtOAc (75mL) và các lớp hữu cơ sau khi được gom lại được rửa bằng nước (2 x 100mL) và nước muối (100mL), làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi. Sản phẩm thô này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần xác định đặc tính hoặc tinh chế thêm.

Bước 4: Metyl 5-amino-4-(4-((3-(((tert-butoxycarbonyl)metylamino) metyl)isoxazol-5-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat

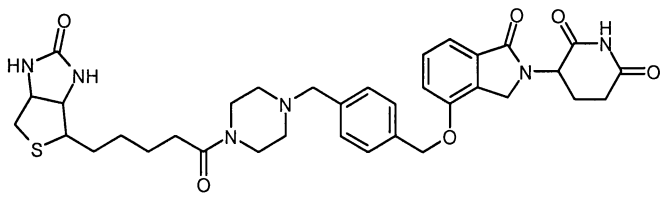
Hỗn hợp chứa metyl 5-amino-4-(4-hydroxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (1,206g, 4,13mmol) và tert-butyl (5-(hydroxymetyl)isoxazol-3-yl)metyl(metyl)cacbamat (1g, 4,13mmol) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Bổ sung triphenylphosphin, liên kết polyme, 3mmol/g (2,75g, 8,26mmol), sau đó bổ sung DIAD (1,625mL, 8,26mmol). Khay nước đá được để cho tan chảy và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp này và làm bay hơi dịch lọc. Hòa tan phần cặn còn lại trong EtOAc (100mL) và rửa bằng dung dịch nước Na_2CO_3 10% (2 x 100mL) và nước (2 x 100mL) và làm bay hơi. Phần cặn còn lại được cho chạy sắc ký sử dụng gradient metylen clorua-axetonitril, rửa giải sản phẩm ở axetonitril 70-80% và tạo ra 0,50g hợp chất dưới dạng dầu, với hiệu suất 24%.

Bước 5: 3-(4-((3-((Metylamino)metyl)isoxazol-5-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion

Dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-((3-((tert-butoxycarbonyl(metyl)amino) metyl)isoxazol-5-yl)metoxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (0,5g, 0,968mmol) trong THF (100mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và bổ sung kali tert-butoxit (0,109g, 0,968mmol). Thực hiện khuấy ở nhiệt độ này, bắt đầu lúc t = 2:00 giờ chiều. Sau 30 phút,

dừng phản ứng của hỗn hợp này bằng AcOH (5mL) và sau đó phản ứng được phân chia giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (100mL) và EtOAc (100mL) và chiết pha nước với EtOAc (100mL). Các pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (100mL), nước (100mL) và nước muối (100mL), làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi, tạo ra 0,39g hợp chất dưới dạng dầu. Phần cặn còn lại được hòa tan trong CH_2Cl_2 (20mL) bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng và bổ sung HCl 2M trong Et_2O (4mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường, trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được phân chia giữa nước (50mL) và CH_2Cl_2 (50mL) và lớp nước được bazơ hóa nhờ sử dụng dung dịch nước natri cacbonat 10%. Chiết hỗn hợp này trong EtOAc (3 x 50mL) và các dịch chiết được kết hợp và được làm khô ($MgSO_4$) và bay hơi. Sau khi làm khô, thu được 160mg dưới dạng chất rắn màu trắng, với hiệu suất 43%; nhiệt độ nóng chảy 220-222°C. HPLC: Nước X-Terra, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, 5/95 đến 95/5 CH_3CN-0,1% $NH_4(HCO_2)$ trong 5 phút sau đó 10 phút 95/5 CH_3CN-0,1% $NH_4(HCO_2)$: 3,70 (100%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,94 - 2,04 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,35 - 2,47 (m, 1H), 2,58 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,82 - 3,00 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 4,24 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,34 - 4,47 (m, J = 17,6 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,30 - 7,44 (m, 2H), 7,46 - 7,58 (m, 1H), 10,98 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 31,20, 35,23, 45,02, 45,54, 51,62, 60,72, 103,86, 115,07, 115,96, 129,87, 129,94, 133,50, 152,68, 162,90, 166,98, 167,82, 170,94, 172,80. Phân tích Tính toán đối với $C_{19}H_{20}N_4O_5$ + 0,5 H2O: C, 58,01%; H, 5,38%; N, 14,24%; Phân tích được: C, 58,00%; H, 5,20%; N, 13,90%.

5.304 3-(1-OXO-4-((4-((4-(5-(2-OXOHEXAHYDRO-1H-THIENO[3,4-D]IMIDAZOL-4-YL)PENTANOYL)PIPERAZIN-1-YL)METYL)BENZYL)OXY)ISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Bổ sung tert-Butyl piperazin-1-carboxylat (0,6g, 3,2mmol) và N,N-diisopropyletylamin (9,6mL, 3,2mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,7g, 1,6mmol) trong

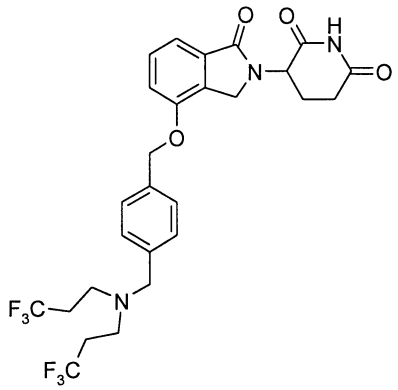
CH_2Cl_2 (60mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rửa hỗn hợp phản ứng này bằng nước (2X35mL), nước muối (35mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (SiO_2, 3% CH_3OH/CH_2Cl_2 trong 15 phút sau đó đến 5% trong 5 phút và giữ trong 15 phút sau đó đến 10% trong 5 phút và giữ trong 15 phút) để tạo ra tert-butyl 4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (0,7g, 83%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,38 (s, 9H), 1,96-2,00 (m, 1H), 2,28-2,32 (m, 4H), 2,54-2,60 (m, 2H), 2,87-2,93 (m, 1H), 3,29-3,32 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 4,22-4,28 (d, J=18Hz, 1H), 4,39-4,45 (d, J=18 Hz, 1H), 5,08-5,14 (dd, J=6 và 12 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 7,31-7,51 (m, 7H), 10,97 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 28,00, 31,16, 45,06, 51,55, 52,30, 61,59, 69,36, 78,68, 114,94, 115,20, 127,63, 128,94, 129,78, 129,92, 133,27, 135,28, 137,72, 153,46, 153,74, 167,99, 170,95, 172,81.

Bước 2: Bổ sung HCL 4M/dioxan (1,7mL, 6,8mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yloxy)metyl)benzyl) piperazin-1-carboxylat (0,7g, 1,3mmol) in 1,4-dioxan (10mL) và CH_2Cl_2 (10mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung HCl 4M/dioxan (1mL) và khuấy hỗn hợp qua đêm. Bổ sung ete (20mL) và thu chất rắn bằng cách lọc và làm khô để tạo ra 3-(1-oxo-4-(4-(piperazin-1-ylmetyl)benzyloxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,7g, 100%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,97-2,01 (m, 1H), 2,42-2,62 (m, 2H), 2,86-2,98 (m, 1H), 3,35-3,37 (m, 8H), 4,25-4,48 (m, 4H), 5,09-5,15 (dd, J=6 và 12 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 7,35-7,68 (m, 7H), 9,62 (b, 2H), 10,98 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,36, 31,16, 45,06, 47,35, 51,58, 59,00, 66,30, 69,00, 114,96, 115,35, 127,83, 129,83, 129,95, 131,50, 133,34, 139,00, 153,35, 167,94, 170,96, 172,81.

Bước 3: Hòa tan 3-(1-Oxo-4-(4-(piperazin-1-ylmetyl)benzyloxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,7g, 1,3mmol) trong DMF (10mL). Bổ sung trietylamin (0,4g, 4,0mmol) và biotin N-hydroxysuxinimit este (0,4g, 1,3mmol) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không và hòa tan phần cặn còn lại trong CH_2Cl_2 (120mL). Rửa dung dịch CH_2Cl_2 bằng nước (2X40mL), nước muối (40mL) và làm khô. Loại dung môi phản ứng và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (SiO_2, 3% CH_3OH/CH_2Cl_2 trong 10 phút sau đó đến 10% trong 10 phút và giữ trong 10 phút sau đó đến 15% trong 5 phút và giữ trong 15 phút) để tạo ra 3-(1-oxo-4-((4-((4-(5-(2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-

yl)pentanoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)oxy)isoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,5g, 55%): nhiệt độ nóng chảy 168-170°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,35-1,63 (m, 5H), 1,98-2,09 (m, 1H), 2,25-2,60 (m, 9H), 2,82-2,85 (m, 2H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,37-3,49 (m, 7H), 4,11-4,45 (m, 4H), 5,08-5,14 (dd, J=6 và 15 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 7,32-7,51 (m, 7H), 10,97 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 24,82, 28,06, 28,23, 31,16, 32,04, 40,93, 45,07, 51,56, 52,50, 52,90, 55,41, 59,13, 60,98, 61,52, 69,36, 114,97, 115,22, 127,64, 128,95, 129,93, 133,28, 135,33, 137,72, 153,48, 162,63, 167,99, 170,44. 170,96, 172,83; Tính toán đối với $C_{35}H_{42}N_6O_6S$+1,0H_2O; C, 60,68; H, 6,40; N, 12,13, S, 4,68. Phân tích được: C, 60,32; H, 6,16; N, 11,68; S, 5,28.

5.305 3-(4-((4-((BIS(3,3,3-TRIFLOPROPYL)AMINO)METYL)BENZYL)OXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION



Bước 1: Metyl 5-amino-4-(4-((4-((bis(3,3,3-triflopropyl)amino)metyl) benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat

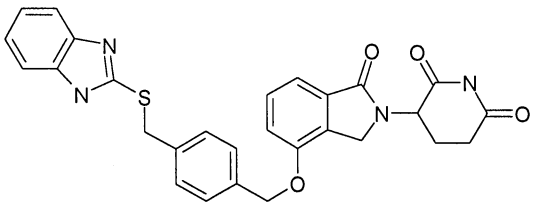
Bổ sung bis(3,3,3-triflopropyl)amin (80mg, 0,383mmol) và DIEA (0,100mL, 0,574mmol) vào dung dịch chứa metyl 5-amino-4-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (182mg, 0,383mmol) trong MeCN (5mL). Dung dịch trong này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Sau 24 giờ, phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không để tạo ra metyl 5-amino-4-(4-((4-((bis(3,3,3-triflopropyl)amino)metyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat

Metyl 5-amino-4-(4-((4-((bis(3,3,3-triflopropyl)amino)metyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat dưới dạng dầu. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm, cho rằng sự chuyển đổi định lượng. LCMS: MH = 604, ~95 % bề mặt ở 240nm.

Bước 2: 3-(4-((4-((Bis(3,3,3-triflopropyl)amino)metyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion

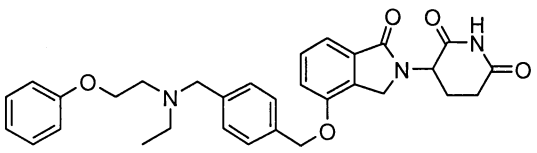
Sản phẩm thô thu được từ bước 1, metyl 5-amino-4-(4-(4-((bis(3,3,3-triflopropyl)amino)metyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)-5-oxopentanoat (231mg, 0,383mmol) được hòa tan trong DMF (5mL). Bổ sung K_2CO_3 khan (159mg, 1,148mmol) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp này trong 20 giờ ở nhiệt độ 85°C và sau đó để tĩnh ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc (~150mL) và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ 1N (30mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (30mL) và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để tạo ra dầu màu nâu vàng. Hòa tan dầu này trong DMF (7mL) và tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế pha đảo. Sản phẩm này được rửa giải bằng gradient axetonitril/nước (axit formic 0,1% trong cả hai pha di động, 30 đến 95% MeCN trong thời gian 20 phút) và thu các phân đoạn bằng bộ khởi động khối. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô trong chân không cho đến khi thu được huyền phù đặc quánh. Thu chất rắn này trên phễu thủy tinh, rửa bằng nước bổ sung và hút khô. Làm khô chất rắn này hơn nữa trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 60°C tạo ra 3-(4-((4-((bis(3,3,3-triflopropyl)amino)metyl)benzyl)oxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (57mg, hiệu suất 26%): HPLC: C_{18} đối xứng nước, 5µm, 3,9 x 150mm, 1mL/phút, 240nm, 50/50 CH_3CN/H_3PO_4 0,1%, 3,77 phút (99,9%); nhiệt độ nóng chảy: 107-109°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,88 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,34 - 2,49 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2,53 - 2,76 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2,82 - 3,03 (m, 1H, CHH), 3,63 (br. s., 2H, CH_2), 4,26 (d, J = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,43 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,24 (s, 2H, CH_2), 7,26 - 7,41 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,60 (m, 3H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,33, 30,17 (q, J = 20,9 Hz, M_{02}), 31,16, 45,07, 45,39, 51,58, 56,40, 69,35, 115,01, 115,22, 127,58, 128,62, 128,68, 128,92, 129,76, 129,96, 133,30, 153,46, 167,97, 170,93, 172,80. CCF_3 ở 30,17 ppm xuất hiện dưới dạng tín hiệu kép. CF_3 không được phát hiện, có thể là do sự phân tách; LCMS: MH = 572; Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{27}F_6N_3O_4$ + 0,6 H_2O: C, 55,69; H, 4,88; N, 7,22; Phân tích được: C, 55,72; H, 4,83; N, 7,16.

5.306 3-{4-[4-(1H-BENZOIMIDAZOL-2-YLSULFANYLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Bổ sung 1H-benzo[d]imidazol-2-thiol (0,119g, 0,790mmol) và DIPEA (0,276mL, 1,579mmol) vào dung dịch CH_2Cl_2 chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,35g, 0,790mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng 7545-071-B thể hiện và SM. Bổ sung nước và CH_2Cl_2 vào hỗn hợp này sau đó chiết. Tinh chế lớp hữu cơ trên cột silicagel, rửa giải bằng CH_2Cl_2 và MeOH để tạo ra 3-{4-[4-(1H-benzoimidazol-2-ylsulfanylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,2g, 49%). Nhiệt độ nóng chảy: 160-162°C. LC-MS m/e=513. HPLC C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5 micro,1mL/phút, 240nm, gradient 5/95 đến 5/95 CH_3CN/ H_3PO_4 0,1% trong H_2O trong thời gian 5 phút và giữ ở 95/5 trong 5 phút:7,02 phút (97%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,81 - 2,03 (m, 1H, CHH), 2,26 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,63 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,13 - 4,47 (m, 2H, CH_2), 4,58 (s, 2H, CH_2), 5,09 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,20 (s, 2H, CH_2), 7,04 - 7,18 (m, 2H, Ar), 7,26 - 7,34 (m, 2H, AR), 7,37 - 7,63 (m, 7H, Ar), 10,95 (s, 1H, NH), 12,56 (br. s., 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 22,30, 31,16, 34,75, 45,06, 51,55, 69,22, 114,88, 115,22, 127,86, 128,92, 129,77, 129,95, 133,28, 135,66, 137,57, 149,59, 153,41, 167,97, 170,92, 172,80. Tính toán theo phân tích đối với $C_{28}H_{24}N_4O_4S$, C: 63,27%; H: 4,55%; N:10,54%; Phân tích được, C: 62,94%; H: 4,59%; N:10,40%.

5.307 3-[4-(4-{[ETYL-(2-PHENOXY-ETYL)-AMINO]-METYL}-BENZYLOXY)-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL]-PIPERIDIN-2,6-DION

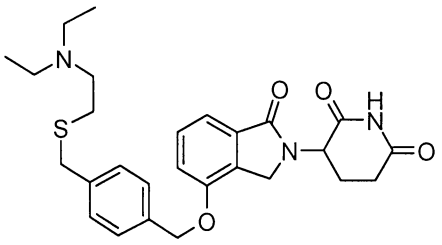


Bổ sung N-etyl-2-phenoxyetanamin (0,160g, 0,969mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,267mL, 1,615mmol) vào dung dịch CH_3CN (10mL) chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (0,358g, 0,808mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng

for bốn giờ. Làm bay hơi dung môi và bổ sung metylen clorua (80mL) vào phần cặn còn lại. Rửa hỗn hợp này bằng nước (2 x 50mL), nước muối (50mL), làm khô và cô để tạo ra dầu, chất này được tinh chế bằng cột silicagel ($MeOH/CH_2Cl_2$) để tạo ra 3-[4-(4-{[Etyl-(2-phenoxy-etyl)-amino]-metyl}-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,334g, hiệu suất 78%); nhiệt độ nóng chảy: 94-96°C. HPLC: C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, gradient từ 10/90 đến 90/10 trong 5 phút, isocratic ở 90/10 trong 5 phút (CH_3CN/H_3PO_4 0,1%), 4,72 phút (96,2%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH_3), 1,91 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,35 - 2,48 (m, 1H, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,80 (t, J = 6,1 Hz, 2H, CH_2), 2,84 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,66 (s, 2H, CH_2), 4,03 (t, J = 6,1 Hz, 2H, CH_2), 4,19 - 4,47 (m, 2H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 5,22 (s, 2H, CH_2), 6,84 - 6,95 (m, 3H, Ar), 7,21 - 7,29 (m, 2H, Ar), 7,30 - 7,53 (m, 7H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 11,81, 22,36, 31,20, 45,09, 47,42, 51,37, 51,58, 57,50, 65,95, 69,47, 114,38, 114,97, 115,20, 120,39, 127,59, 128,61, 129,40, 129,79, 129,94, 133,29, 135,00, 139,65, 153,51, 158,40, 168,01, 170,95, 172,82. LC/MS MH=528. Tính toán theo phân tích đối với $C_{31}H_{33}N_3O_5$ (+0,1 H_2O): C, 70,33; H, 6,32; N, 7,94. Phân tích được: C, 70,10; H, 6,22; N, 7,83.

5.308 3-{4-[4-(2-DIETYLAMINO-ETYLSULFANYLMETYL)-BENZYLOXY]-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL}-PIPERIDIN-2,6-DION



Trong lọ nhấp nháy 20mL, 2-(dietylamino)etanthiol hydroclorua (100mg, 0,590mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(4-(4-(bromometyl)benzyloxy)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-2,6-dion (200mg, 0,451mmol) trong axetonitril (5mL, 96mmol). Tất cả chất rắn được hòa tan bằng cách khuấy. Bổ sung N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,197mL, 1,128mmol), tetrabutylamoni bromua (29mg, 0,09mmol) vào hỗn hợp này và dung dịch màu hơi vàng này được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng qua đêm. Hỗn hợp sản phẩm thô được làm bay hơi tạo thành dầu, chất này được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 3-{4-[4-(2-Dietylamino-etylsulfanylmetyl)-benzyloxy]-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-piperidin-2,6-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (69mg, hiệu suất 30%); nhiệt độ nóng chảy: 135-137°C. HPLC (C-18 đối xứng nước, 3,9 X 150mm, 5µm, 1mL/phút, 240nm, isocratic ở 23%/77% MeCN/H_3PO_4 0,1%): 3,99 phút (96,4%). HPLC (LC5 grad):4,69 phút (95,5%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 6H, $_2CH_3$), 1,91 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,40 - 2,48 (m, 5H, CH_2, CH_2, CHH), 2,52 - 2,64 (m, 3H, CHH, CH_2), 2,83 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,76 (s, 2H, CH_2), 4,21 - 4,47 (m, 3H, CH_2), 5,11 (dd, J = 5,2, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,23 (s, 2H, CH_2), 7,29 - 7,38 (m, 4H, Ar), 7,41 - 7,53 (m, 3H, Ar), 8,21 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 11,53, 22,38, 28,21, 31,20, 34,96, 45,09, 46,17, 51,58, 52,12, 69,33, 115,00, 115,23, 127,77, 128,90, 129,78, 129,95, 133,31, 135,10, 138,67, 153,46, 163,65(từ HCOOH), 167,99, 170,95, 172,82. LC/MS m/e=496. Tính toán theo phân tích đối với $C_{27}H_{33}N_3O_4S$: C, 65,43; H, 6,71; N, 8,48.

CÁC THỬ NGHIỆM

Thử nghiệm ức chế TNFα trong hPMBC

Thu các tế bào bạch cầu đơn nhân trong máu ngoại vi ở người (Human peripheral blood mononuclear cells - hPBMC) từ những người bình thường hiến máu bằng cách ly tâm tỷ trọng Ficoll Hypaque (Pharmacia, Piscataway, NJ, USA). Nuôi cấy tế bào trong môi trường RPMI 1640 (Life Technologies, Grand Island, NY, USA) có bổ sung 10% AB+huyết thánh người (Gemini Bio-products, Woodland, CA, USA), 2mM L-glutamin, 100U/mL penixilin và 100µg/mL streptomyxin (Life Technologies).

PBMC (2 x 10^5 tế bào) được cấy trải lên các đĩa nuôi cấy mô Costar đáy bằng có 96 giếng (Corning, NY, USA), lặp ba đĩa. Kích thích tế bào bằng LPS (của hãng Salmonella abortus equi, Sigma cat.no. L-1887, St.Louis, MO, USA) ở nồng độ cuối 1ng/mL khi có hoặc không có mặt hợp chất. Hòa tan các hợp chất theo sáng chế trong DMSO (Sigma) và tiến hành pha loãng hơn nữa trong môi trường nuôi cấy ngay trước khi sử dụng. Nồng độ DMSO cuối cùng trong tất cả các thử nghiệm có thể là khoảng 0,25%. Bổ sung các hợp chất vào tế bào 1 giờ trước khi kích thích bằng LPS. Sau đó, ủ tế bào trong 18-20 giờ ở nhiệt độ 37°C trong 5% CO_2 và sau đó thu lấy dịch nổi, pha loãng bằng môi trường nuôi cấy và phân tích về nồng độ TNFα bằng ELISA (Endogen, Boston,

MA, USA). Tính trị số IC_{50}s nhờ sử dụng phép hồi quy không tuyến tính, đáp ứng liều lượng dạng xích ma, có giới hạn đỉnh là 100% và đáy là 0%, cho phép độ dốc biến thiên được (GraphPad Prism v3.02).

Sự sản sinh IL-2 và MIP-3α bằng các tế bào T

PBMC được loại bỏ các bạch cầu đơn nhân bám dính bằng cách cho 1 x 10^8 PBMC vào trong 10mL môi trường đầy đủ (RPMI 1640 được bổ sung 10% huyết thanh bào thai bò được bất hoạt bởi nhiệt, 2mM L-glutamin, 100U/mL penixilin và 100µg/mL streptomyxin) trên mỗi đĩa nuôi cấy mô 10cm, trong tủ ấm 37°C, 5% CO_2 trong 30-60 phút. Rửa đĩa bằng môi trường để loại toàn bộ PBMC không bám dính. Tinh sạch các tế bào T bằng cách chọn lọc âm tính nhờ sử dụng kháng thể sau (Pharmingen) và hỗn hợp Dynabead (Dynal) cho mỗi 1 x 10^8 PBMC không bám dính: 0,3mL các hạt IgG của cừu kháng chuột, 15µL kháng-CD16, 15µL kháng-CD33, 15µL kháng-CD56, 0,23mL hạt kháng-CD19, 0,23mL hạt kháng-HLA lớp II và 56µL hạt kháng-CD14. Tếb bào và hỗn hợp hạt/kháng thể được đảo lộn đầu cuối trong 30-60 phút ở nhiệt độ 4°C. Tế bào T sạch được lấy ra từ các hạt nhờ sử dụng nam châm Dynal. Hiệu suất thông thường khoảng 50% tế bào T, 87-95% $CD3^+$ theo bộ đếm tế bào theo dòng chảy.

Phủ lên các đĩa nuôi cấy mô đáy bằng 96 giếng bằng kháng thể OKT3 kháng-CD3 ở nông độ 5µg/mL trong PBS, 100µL mỗi giếng, ủ ở nhiệt độ 37°C trong 3-6 giờ, sau đó rửa bốn lần bằng môi trường đầy đủ 100µL/giếng ngay trước khi bổ sung tế bào T. Pha loãng hợp chất 20 lần để đạt nồng độ cuối trong các đĩa nuôi cấy mô đáy bằng 96 giếng. Nồng độ cuối từ 10µm đến 0,00064µm. Mỗi 10mM hợp chất gốc theo sáng chế được pha loãng theo tỷ lệ 1:50 hoàn toàn cho độ pha loãng đầu tiên 20x nồng độ 200µm trong 2% DMSO và được pha loãng theo dãy với tỷ lệ 1:5 trong 2% DMSO. Bổ sung hợp chất ở nồng độ 10µL trên 200µL dịch nuôi cấy, để tạo ra nồng độ DMSO cuối cùng là 0,1%. Các dịch nuôi cấy được ủ ở nhiệt độ 37°C, 5% CO_2 trong 2-3 ngày và phân tích dịch nổi về IL-2 và MIP-3α bằng ELISA (R&D Systems). Nồng độ IL-2 và MIP-3α được chuẩn hóa theo lượng được sản sinh khi có mặt của một lượng hợp chất được đề xuất theo sáng chế và tính trị số EC_{50}s nhờ sử dụng phép hồi quy không tuyến tính, đáp ứng liều lượng dạng xích ma, được giới hạn đỉnh là 100 % và đáy là 0 %, cho phép độ dốc biến thiên được (GraphPad Prism v3.02).

Thử nghiệm tăng sinh tế bào

Các dòng tế bào (ví dụ Namalwa, MUTZ-5, UT-7 và các dòng tế bào NHL khác) được thu nhận từ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (Braunschweig, Germany). Dòng tế bào KG-1 được thu nhận từ American Type Culture Collection (Manassas, VA, USA). Định lượng sự tăng sinh tế bào như được biểu thị bởi sự hợp nhất ^{3}H-thymiđin ở tất cả các dòng tế bào như sau.

Cấy trải tế bào lên các đĩa 96 giếng ở nồng độ 6000 tế bào trên mỗi giếng trong môi trường. Tế bào được xử lý trước với các hợp chất ở nồng độ cuối 100, 10, 1, 0,1, 0,01, 0,001, 0,0001 và 0μM trong 0,25% DMSO, lặp lại ba lần ở nhiệt độ 37°C trong tủ ấm giữ ẩm ở nồng độ 5% CO_2 trong 72 giờ. Sau đó, bổ sung một microcuri ^{3}H-thymidin (Amersham) vào mỗi giếng và ủ tế bào lại ở nhiệt độ 37°C trong tủ ấm giữ ẩm ở nồng độ 5% CO_2 trong 6 giờ. Thu các tế bào trên đĩa lọc UniFilter GF/C (Perkin Elmer) nhờ sử dụng dụng cụ thu tế bào (Tomtec) và các đĩa được để khô qua đêm. Bổ sung Microscint 20 (Packard) (25μL/giếng) và phân tích đĩa trong TopCount NXT (Packard). Mỗi giếng được đếm trong 1 phút. Tỷ lệ phần trăm ức chế sự tăng sinh tế bào được tính bằng cách lấy trung bình 3 lần lặp và chuẩn hóa theo đối chứng DMSO (ức chế 0%). Mỗi hợp chất được thử nghiệm trong mỗi dòng tế bào trong ba thử nghiệm riêng. Trị số IC_{50}s cuối cùng được tính nhờ sử dụng phép hồi quy không tuyến tính, đáp ứng liều lượng dạng xích ma, có giới hạn đỉnh là 100 % và đáy là 0 %, cho phép độ dốc biến thiên được. (GraphPad Prism v3.02).

Kết tủa miễn dịch và thấm miễn dịch

Các tế bào (ví dụ các dòng tế bào NHL) được xử lý với DMSO hoặc một lượng hợp chất được đề xuất theo sáng chế trong 1 giờ, sau đó được kích thích bằng 10U/mL Epo (R&D Systems) trong 30 phút. Các dịch tan tế bào được chuẩn bị và được kết tủa miễn dịch với thụ thể Ab của Epo hoặc được tách ngay bằng SDS-PAGE. Sự thấm miễn dịch được dò bằng Akt, phospo-Akt (Ser473 hoặc Thr308), phospho-Gab1 (Y627), Gab1, IRS2, actin và IRF-1 Abs và được phân tích trên bộ tạo ảnh Storm 860 nhờ sử dụng phần mềm ImageQuant (Động lực học phân tử).

Phân tích chu kỳ tế bào

Xử lý các tế bào bằng DMSO hoặc lượng hợp chất theo sáng chế qua đêm. Tiến hành nhuộm propidi iodua cho chu kỳ tế bào nhờ sử dụng CycleTEST PLUS (Becton Dickinson) theo quy trình hướng dẫn của nhà sản xuất. Sau khi nhuộm xong, phân tích tế

bào bằng thiết bị đếm tế bào theo dòng FACSCalibur nhờ sử dụng phần mềm ModFit LT (Becton Dickinson).

Phân tích sự chết tế bào theo chương trình

Xử lý các tế bào bằng DMSO hoặc lượng hợp chất theo sáng chế ở các thời điểm khác nhau, sau đó rửa bằng dung dịch đệm rửa anexin-V (BD Biosciences). Ủ tế bào với protein liên kết anexin-V và propidi iodua (BD Biosciences) trong 10 phút. Các mẫu được phân tích nhờ sử dụng kỹ thuật phân tích tế bào theo dòng

Thử nghiệm luxiferaza

Tế bào Namalwa được chuyển nhiễm với 4μg AP1-luciferaza (Stratagene) trên 1 x 10^6 tế bào và 3μL thuốc thử Lipofectamin 2000 (Invitrogen) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Sau khi chuyển nhiễm 6 giờ, xử lý tế bào với DMSO hoặc lượng hợp chất được đề xuất theo sáng chế. Phân tích hoạt tính luciferaza bằng cách sử dụng đệm ly giải và cơ chất của luciferaza (Promega) và đo bằng thiết bị đo nhạy sáng (Turner Designs). Ức chế TNFα

Sử dụng các quy trình cơ bản là giống với các quy trình được đề cập trong phần Thử nghiệm ức chế TNFα trong hPMBC nêu trên, trị số IC_{50} của mỗi hợp chất nhất định theo sáng chế đối với sự ức chế TNFα được xác định. Các hợp chất được thử nghiệm bao gồm các hợp chất của ví dụ 5.2, 5.6-5.24, 5.29-5.46, 5.48-5.69, 5.71-5.133, 5.136-5.143, 5.151-5.155, 5.158-5.188, 5.193-5.201, 5.207, 5.224-5.289, 5.293-5.296 và 5.299-5.308.

Các trị số IC_{50} xác định được nằm trong khoảng từ 0,02nM đến 2μM. Các kết quả này cho thấy rằng các hợp chất theo sáng chế là hữu dụng làm các chất ức chế TNFα.

Sự sản sinh IL-2

Sử dụng các quy trình cơ bản là giống như các quy trình đã được mô tả trong phần Sự sản sinh IL-2 và MIP-3α bằng các tế bào T trên đây, các trị số EC_{50} của mỗi hợp chất nhất định theo sáng chế đối với sự sản sinh IL-2 cũng được xác định. Các hợp chất được thử nghiệm bao gồm các hợp chất của ví dụ 5.2, 5.6-5.24, 5.30-5.46, 5.48-5.57, 5.59-5.69, 5.71-5.133, 5.136-5.137, 5.139-5.143, 5.151-5.188, 5.194-5.201, 5.207, 5.216-5.289, 5.293-5.296, 5.300 và 5.303-5.308.

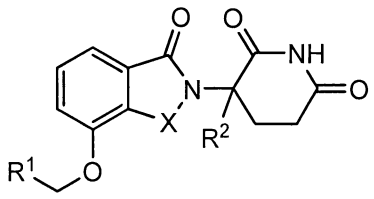
Các trị số EC_{50} xác định được nằm trong khoảng từ 0,01nM đến 1,4μM. Các kết quả này cho thấy rằng các hợp chất theo sáng chế là hữu dụng làm các chất kích thích sự sản sinh IL-2.

Các phương án được mô tả trên đây chỉ đơn thuần nhằm minh hoạ cho sáng chế, do đó người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu, hoặc có thể xác định được các dạng tương đương của các hợp chất, nguyên liệu và phương pháp cụ thể chỉ bằng cách sử dụng thử nghiệm thông thường.

Tất cả các patent, đơn yêu cầu cấp patent và các công bố được đề cập trong bản mô tả được kết hợp bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của chúng. Việc trích dẫn hoặc xác định tài liệu tham khảo bất kỳ trong bản mô tả này không nên được hiểu là tài liệu tham khảo này là tình trạng kỹ thuật của đối tượng yêu cầu bảo hộ. Phạm vi bảo hộ đầy đủ của sáng chế được hiểu rõ hơn thông qua yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

X là C=O hoặc CH_2;

R^1 là -Y-R^3;

R^2 là H hoặc (C_1-C_6)alkyl;

Y là: aryl có 6 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

R^3 là:

-$(CH_2)_n$-aryl, -O-$(CH_2)_n$-aryl hoặc -$(CH_2)_n$-O-aryl, trong đó aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều: (C_1-C_6)alkyl, chính gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen; (C_1-C_6)alkoxy, chính gốc này được thế bằng một hoặc nhiều halogen; oxo; amino; carboxyl; xyano; hydroxyl; halogen; aryl hoặc heteroaryl có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy hoặc halogen; -$CONH_2$; hoặc -COO-(C_1-C_6)alkyl, trong đó alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

-$(CH_2)_n$-dị vòng, -O-$(CH_2)_n$-dị vòng hoặc -$(CH_2)_n$-O-dị vòng, trong đó dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều: (C_1-C_6)alkyl, chính gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen; (C_1-C_6)alkoxy, chính gốc này được thế bằng một hoặc nhiều halogen; oxo; amino; carboxyl; xyano; hydroxyl; halogen; aryl hoặc heteroaryl có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy hoặc halogen; -$CONH_2$; hoặc -COO-(C_1-C_6)alkyl, trong đó alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen; hoặc

-$(CH_2)_n$-heteroaryl, -O-$(CH_2)_n$-heteroaryl hoặc -$(CH_2)_n$-O-heteroaryl, trong đó heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều: (C_1-C_6)alkyl, chính gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen; (C_1-C_6)alkoxy, chính gốc này được thế bằng một hoặc nhiều halogen; oxo; amino; carboxyl; xyano;

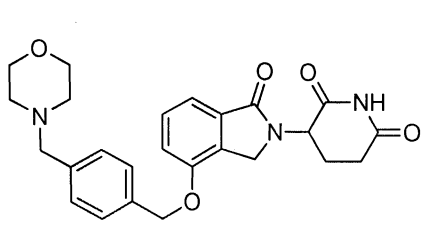
hydroxyl; halogen; aryl hoặc heteroaryl có 6 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy hoặc halogen; -$CONH_2$; hoặc -COO-(C_1-C_6)alkyl, trong đó alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen; và

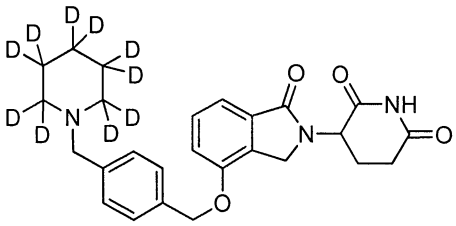
n là 0, 1, 2 hoặc 3.

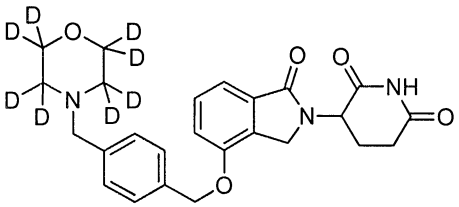
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X là CH_2.

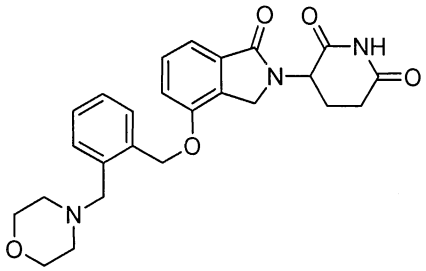
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Y là phenyl, và R^3 là -$(CH_2)_n$-dị vòng.

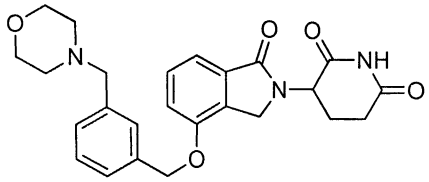
4. Hợp chất theo điểm 1, hợp chất này là:

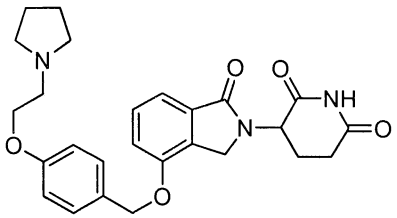


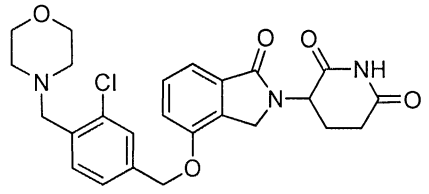


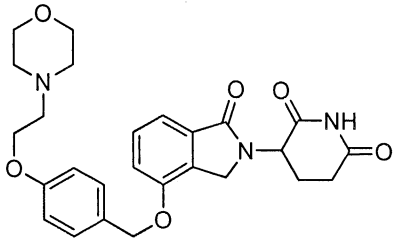


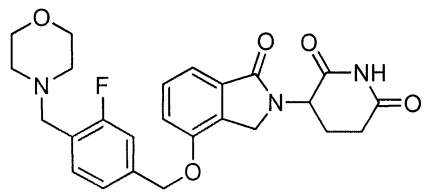


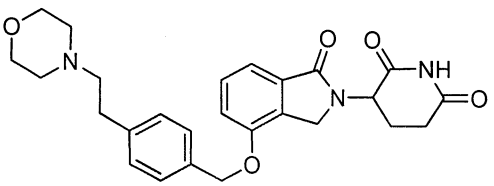


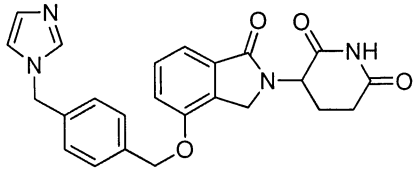


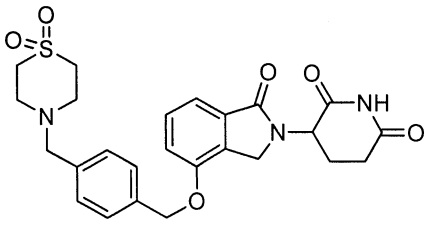


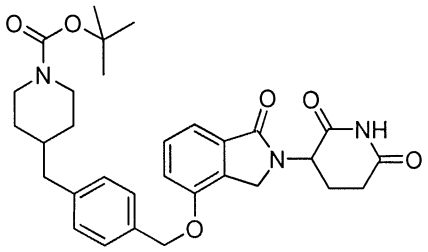


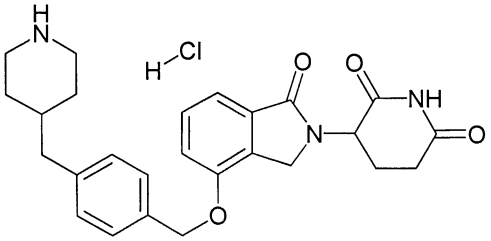


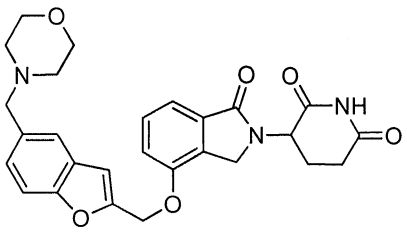


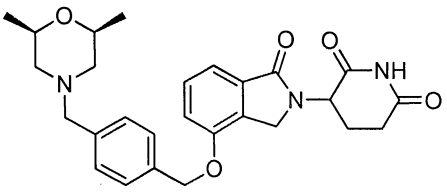


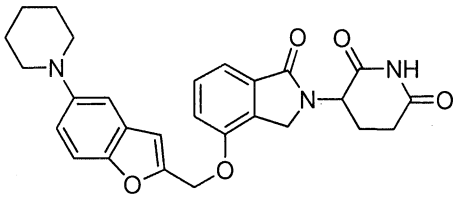


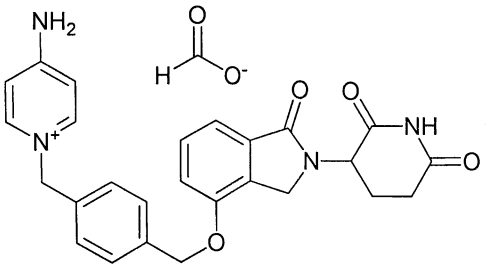


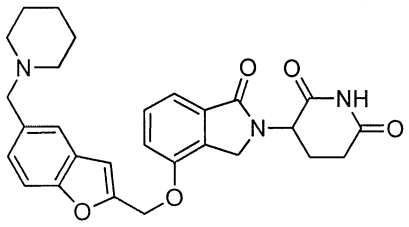


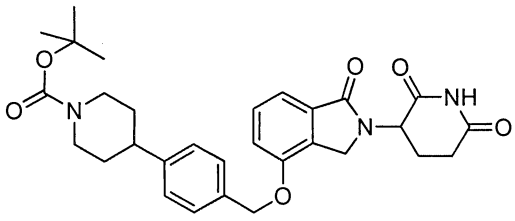


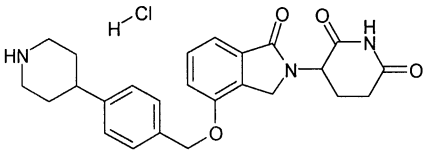


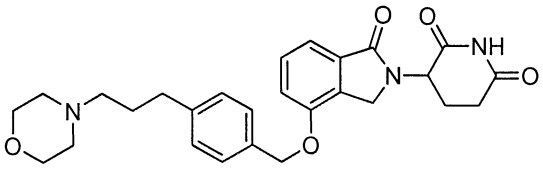


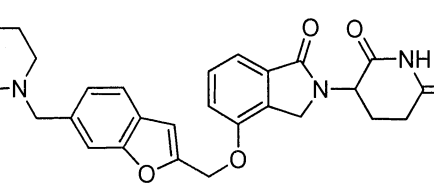


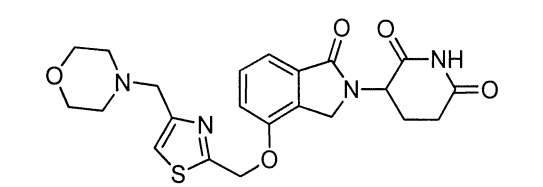


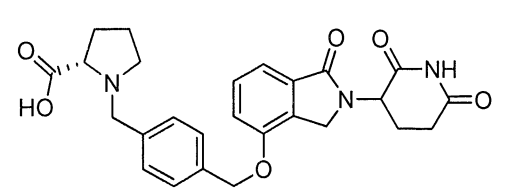


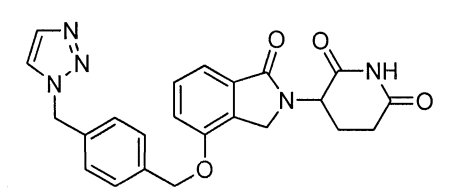


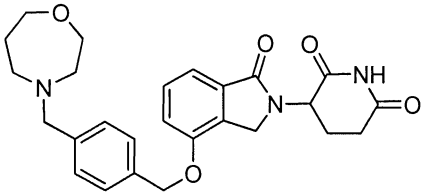


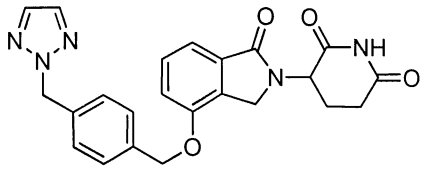


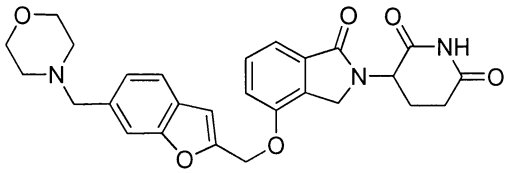


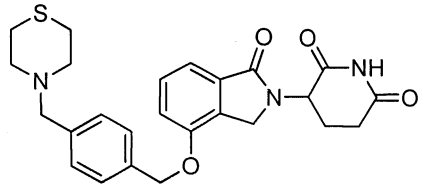


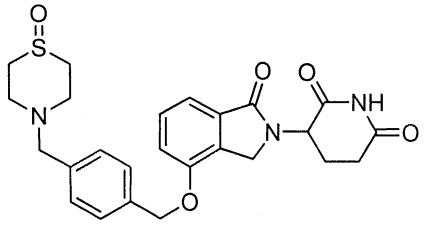


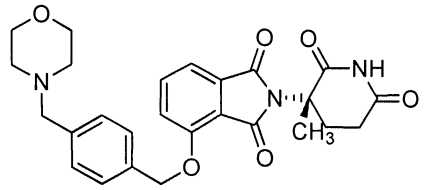


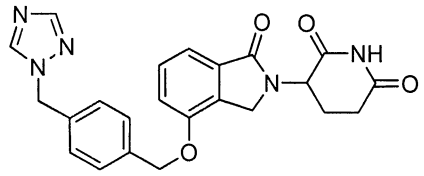


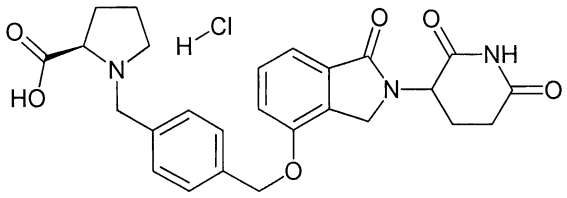


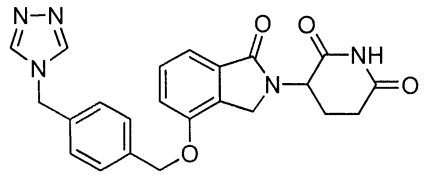


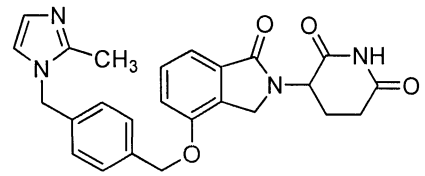


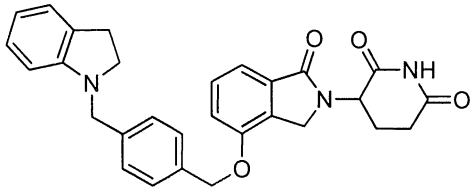


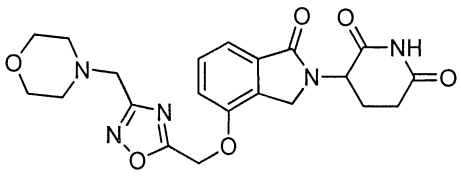


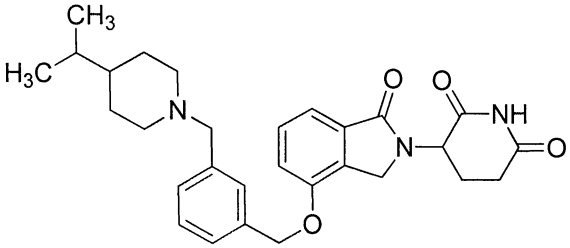


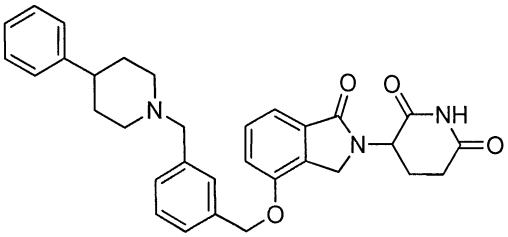


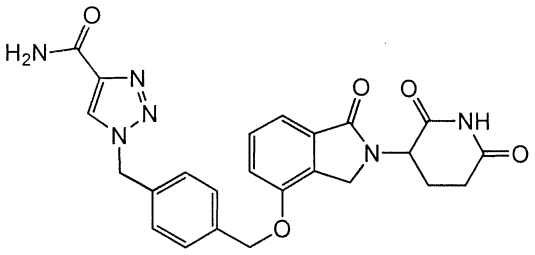


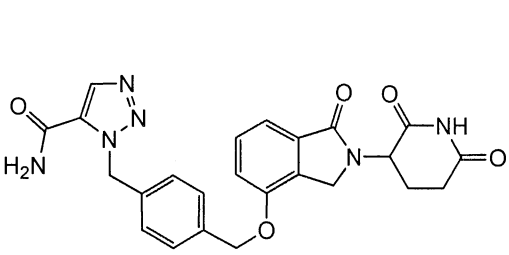


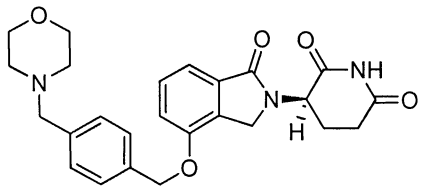


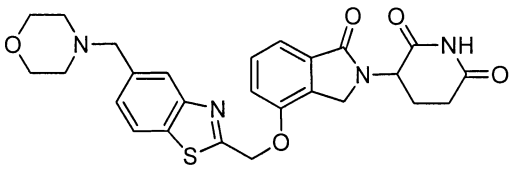


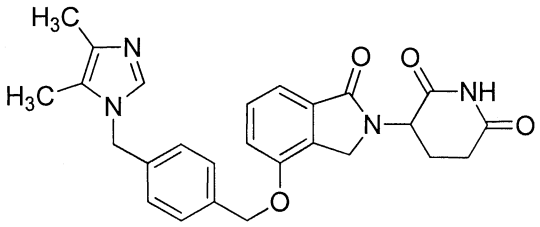


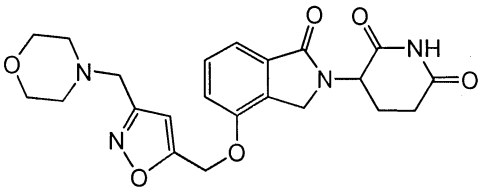


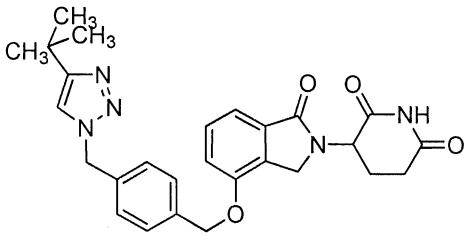


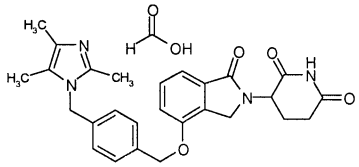


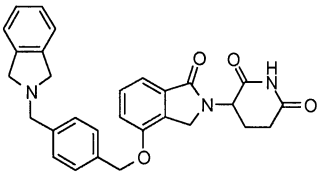


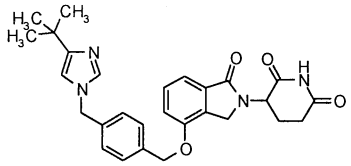


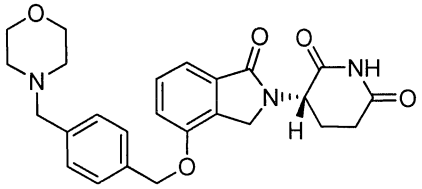


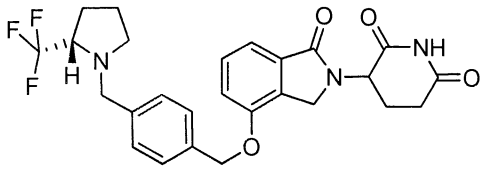


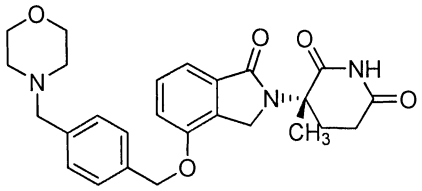


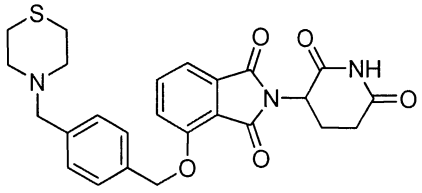


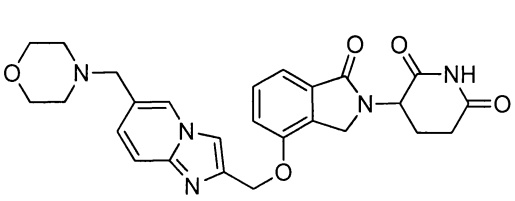


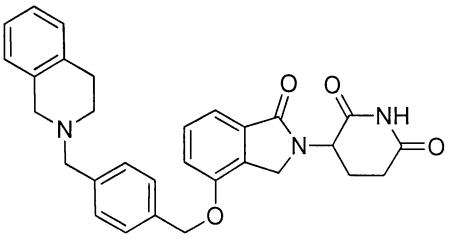


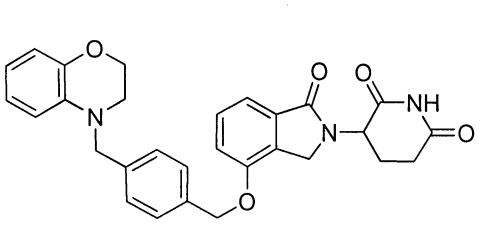


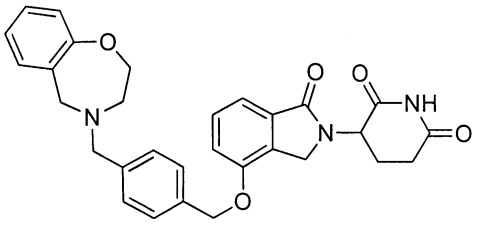


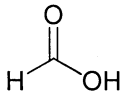


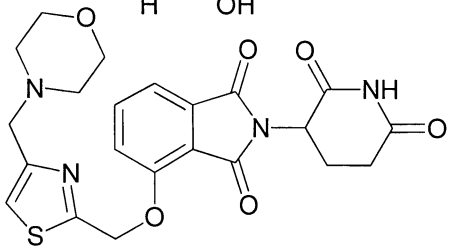


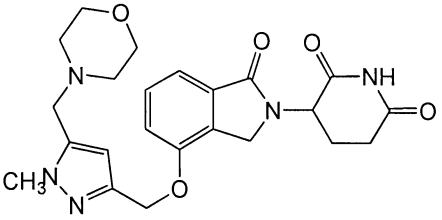


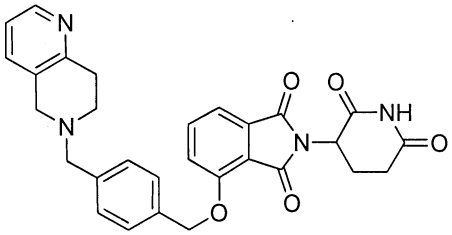


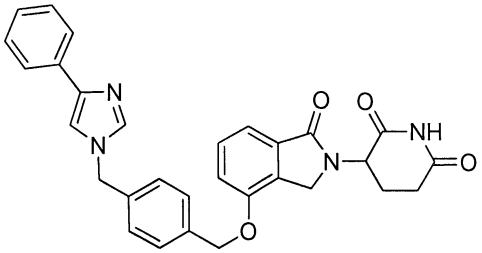


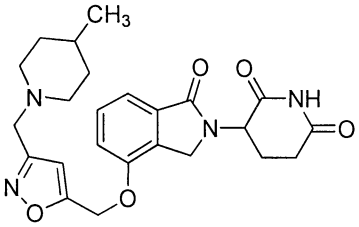


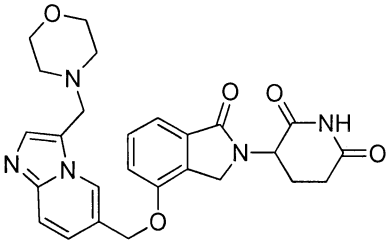


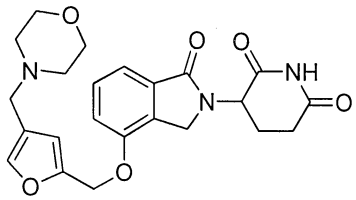


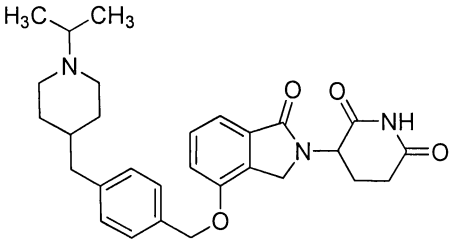


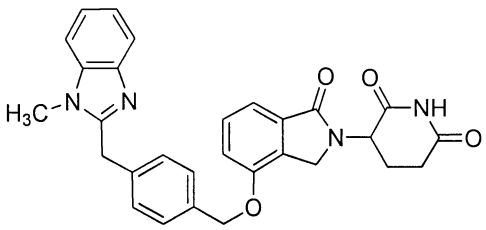


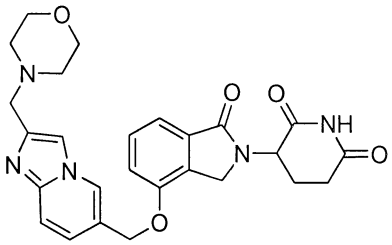


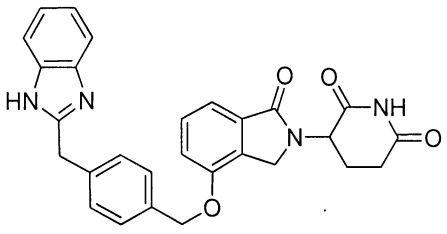


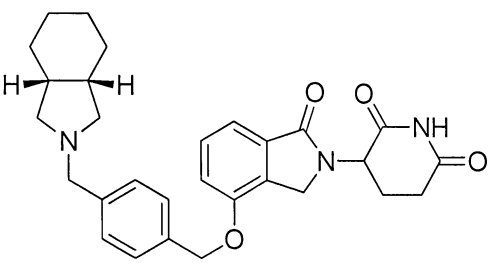


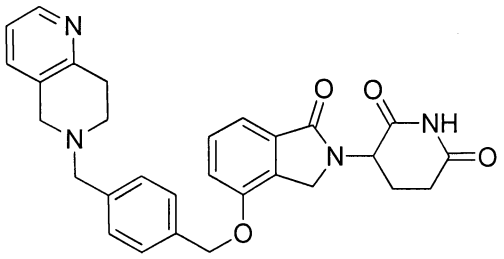


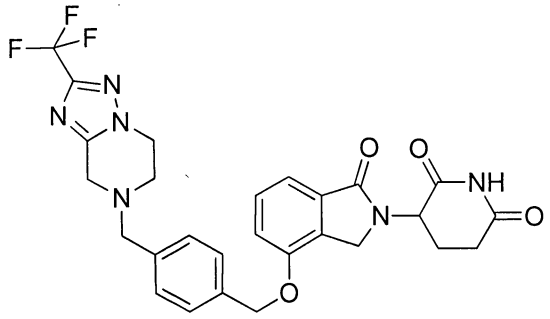


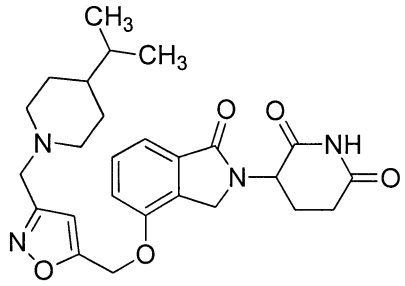


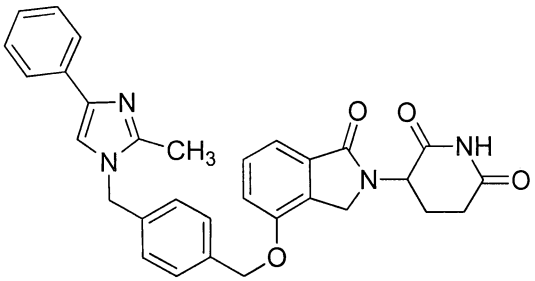


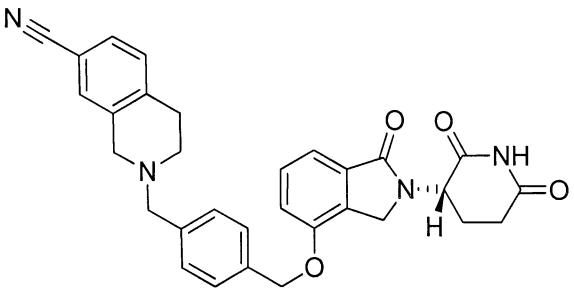


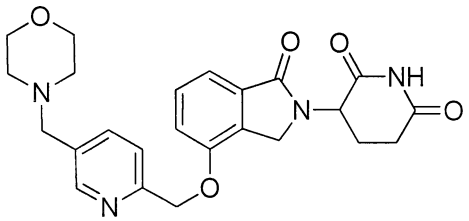


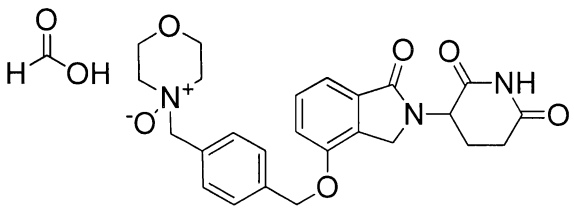


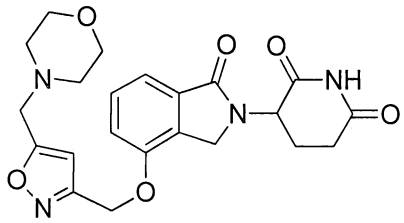


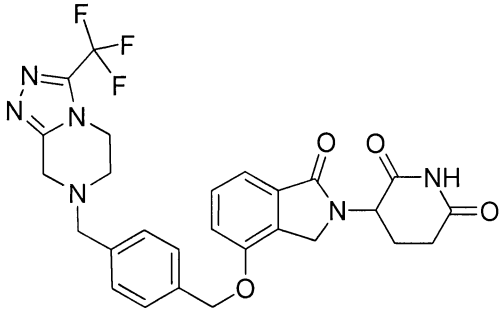


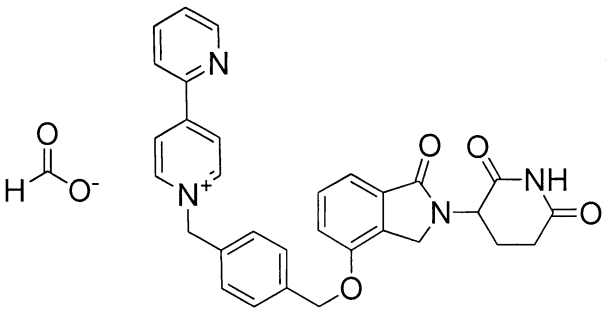


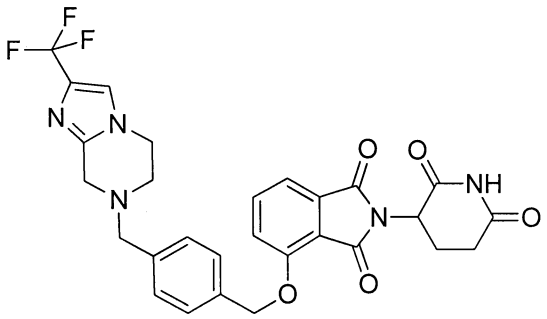


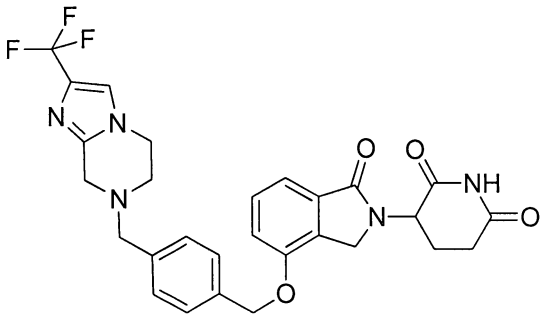


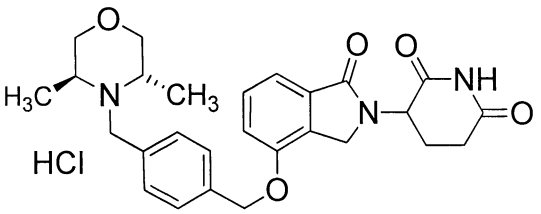


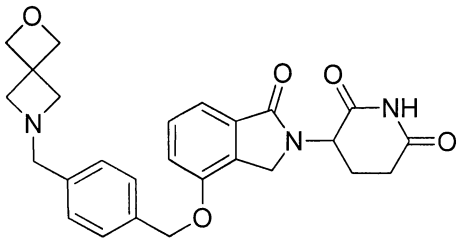


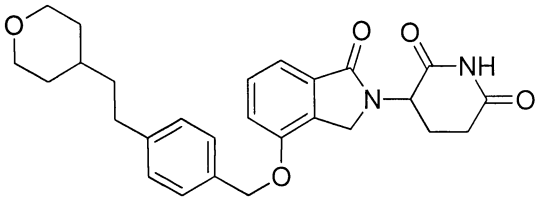


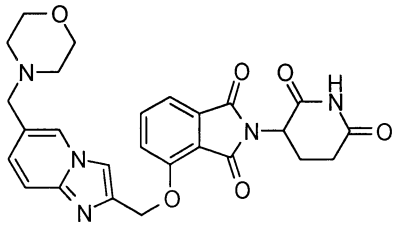


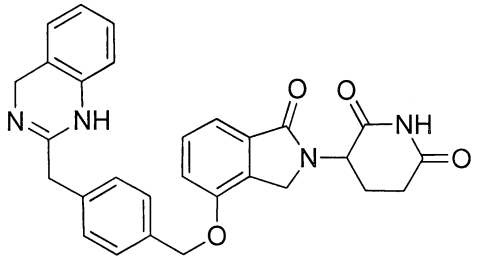


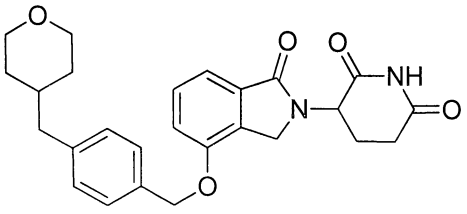

HCl

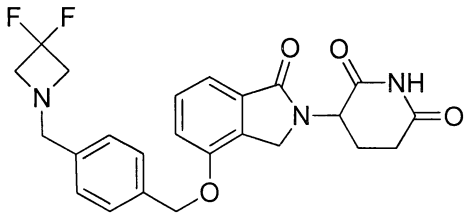


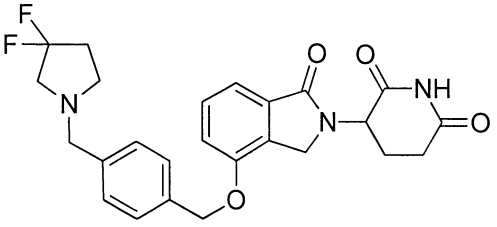


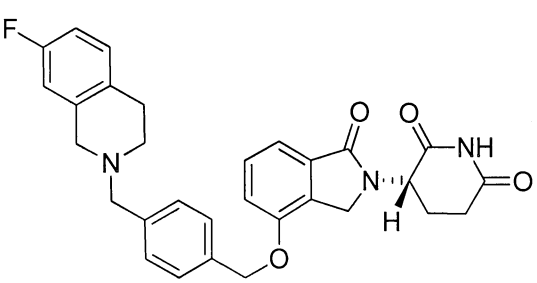


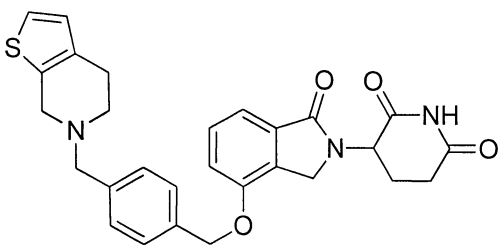


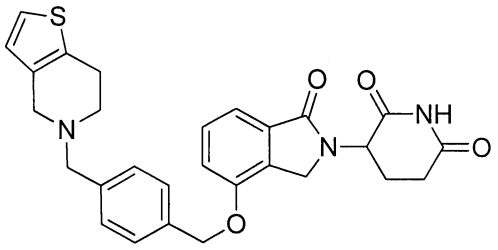


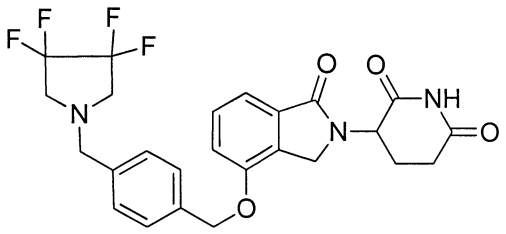


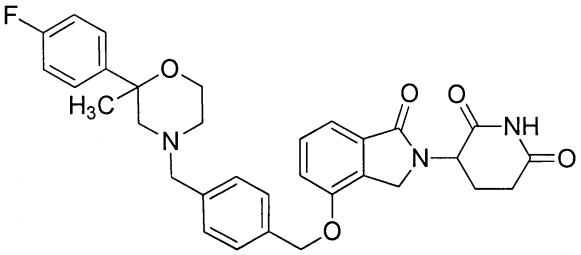


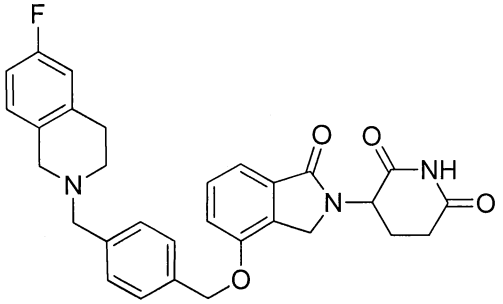


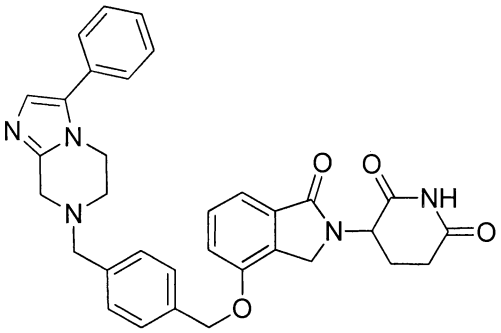


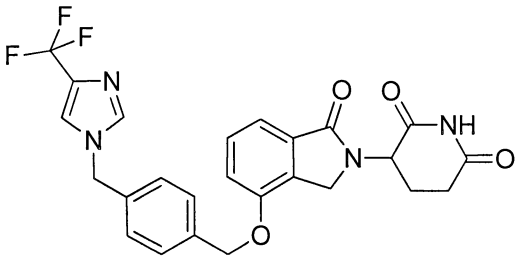


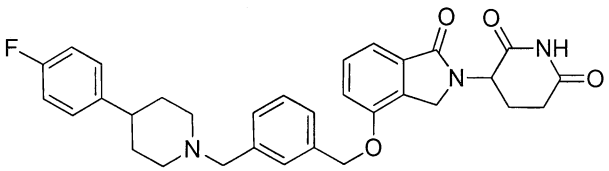


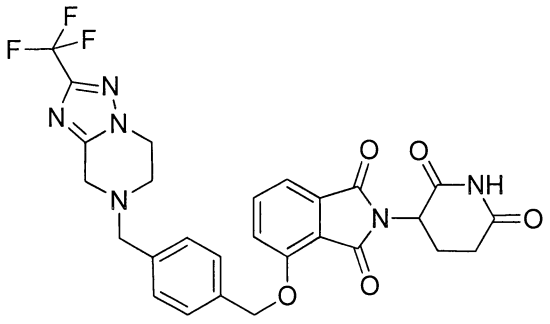


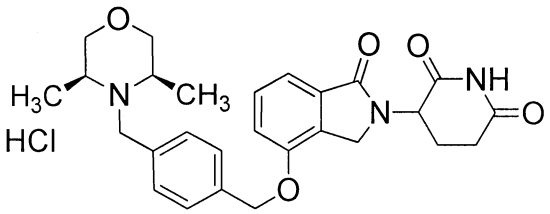


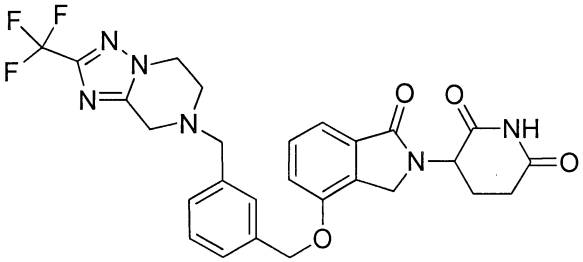


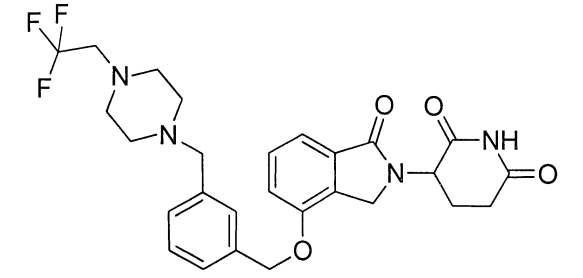


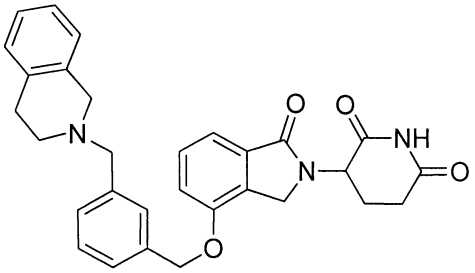
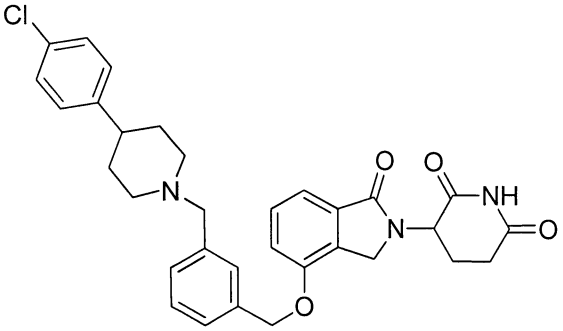
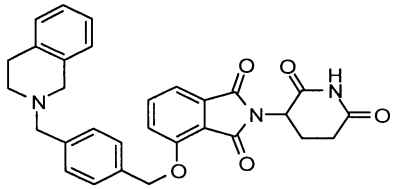
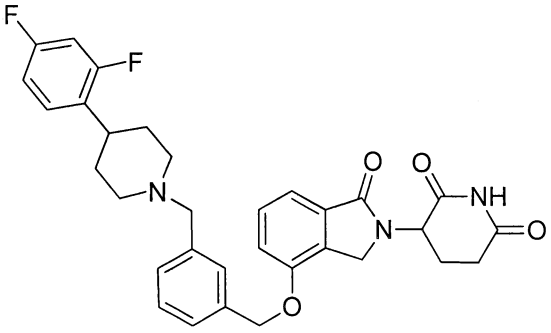
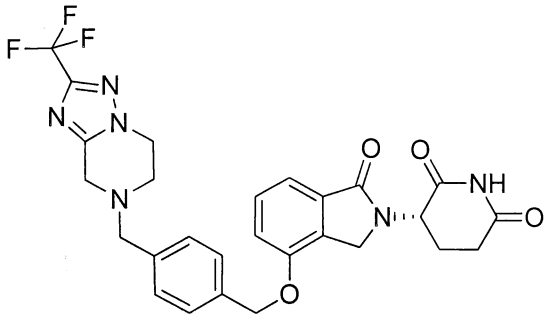
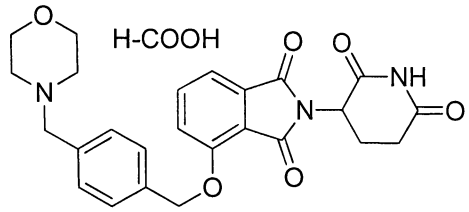
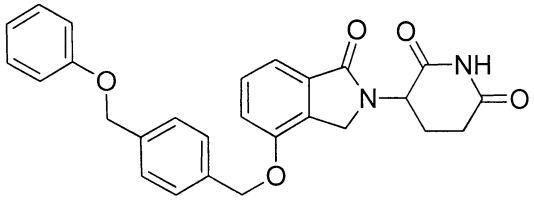
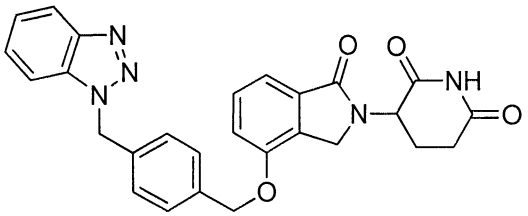






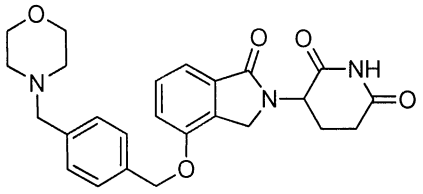




hoặc muối dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

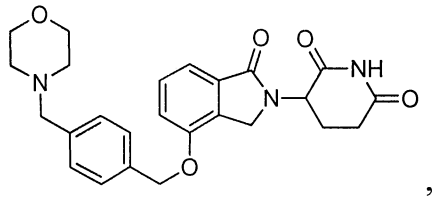
5. Hợp chất có công thức:



,

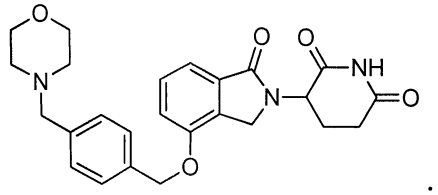
hoặc muối dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

6. Hợp chất theo điểm 5, hợp chất này là:

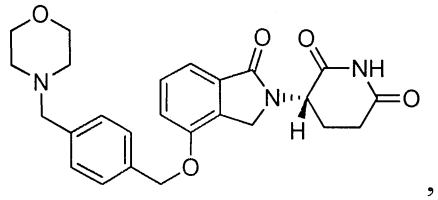


hoặc muối dược dụng của nó.

7 Hợp chất theo điểm 6, hợp chất này là:

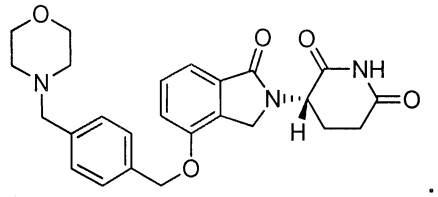


8. Hợp chất theo điểm 5, hợp chất này là:

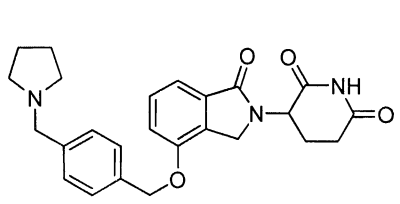


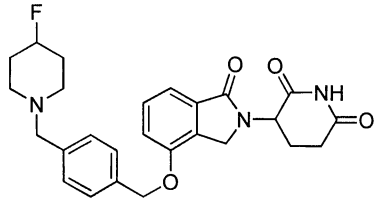
hoặc muối dược dụng của nó.

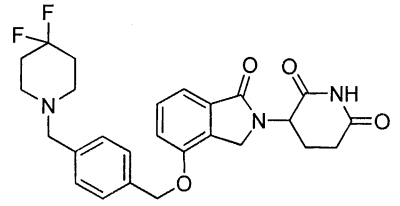
9. Hợp chất theo điểm 8, hợp chất này là:

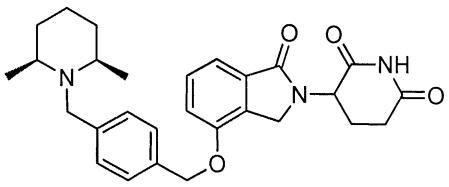


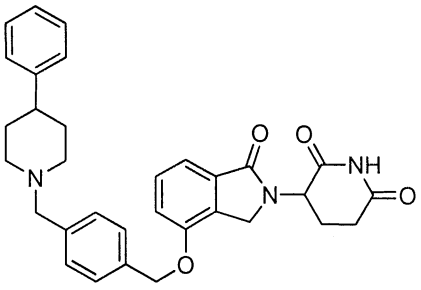
10. Hợp chất theo điểm 1, hợp chất này là:

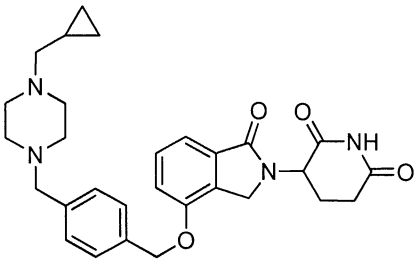


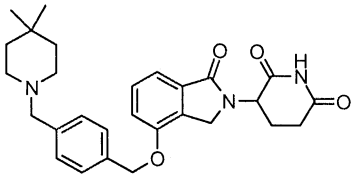


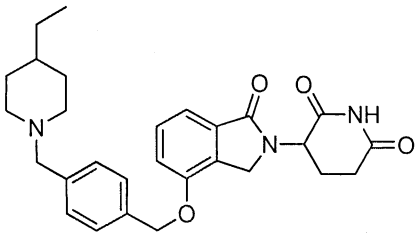


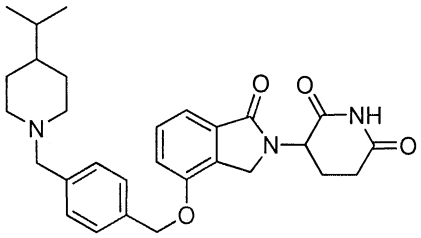


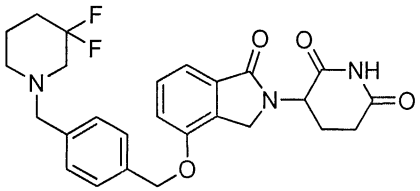


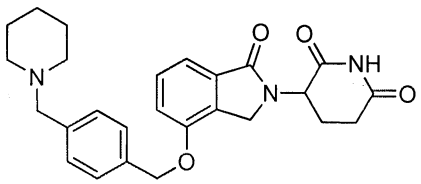


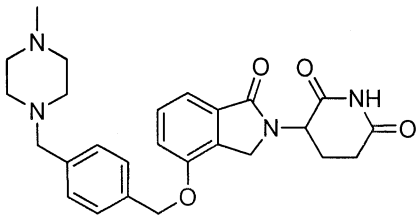


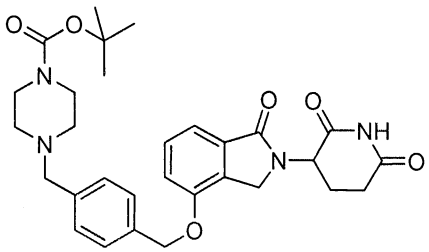


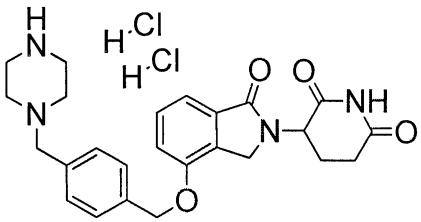


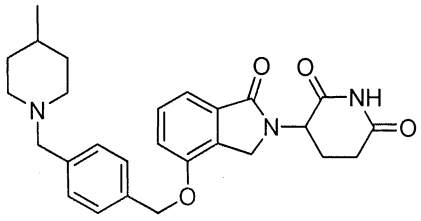


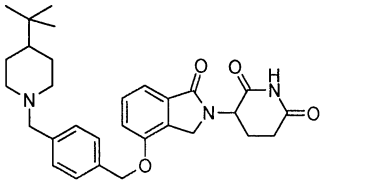


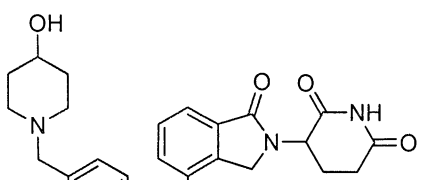


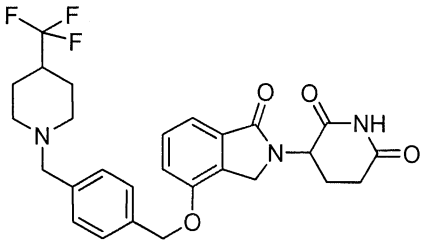


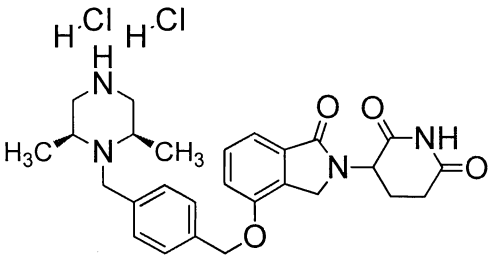


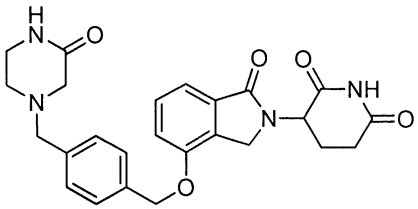


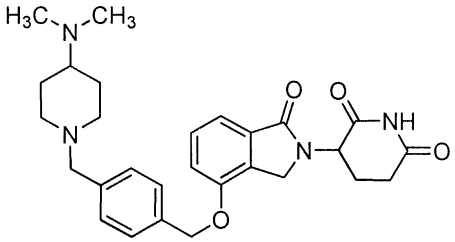


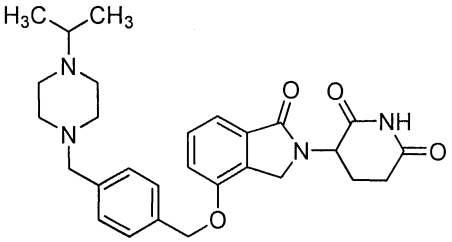


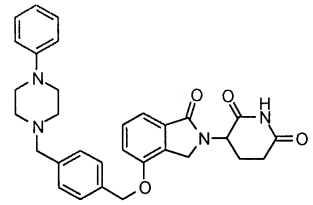


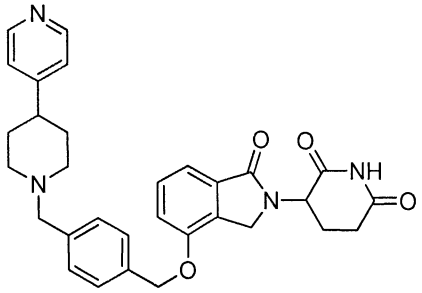


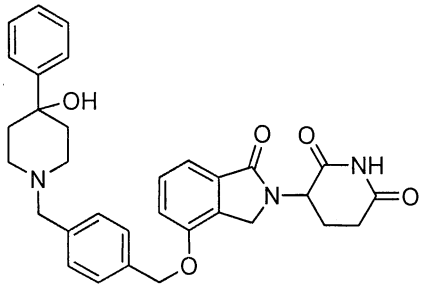


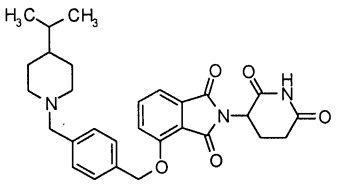


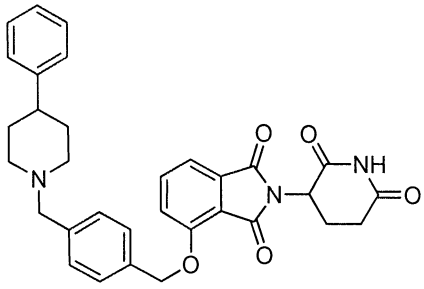


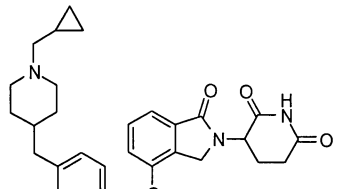


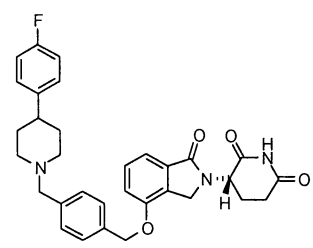


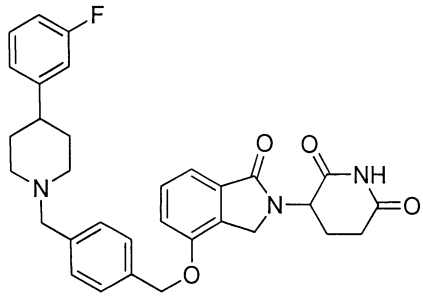


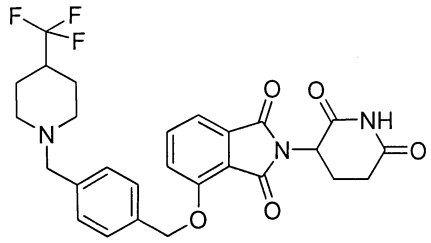


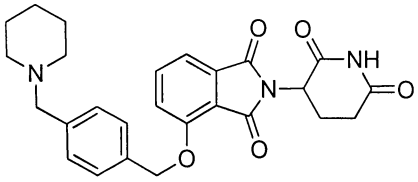


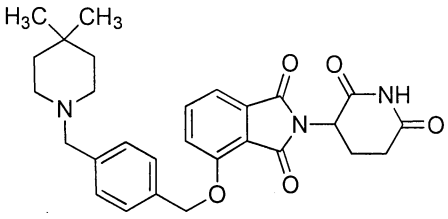


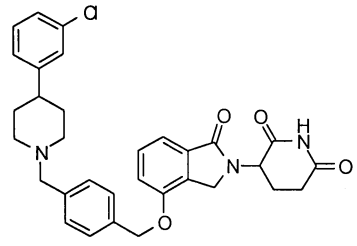


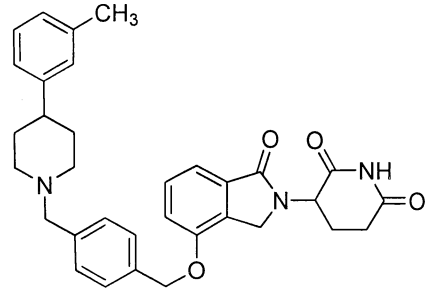


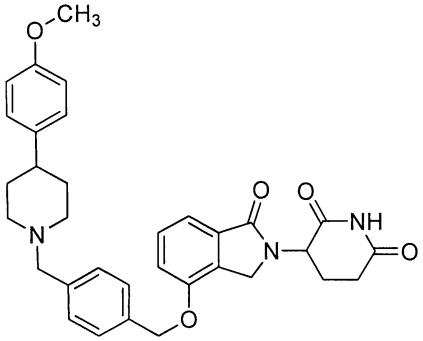


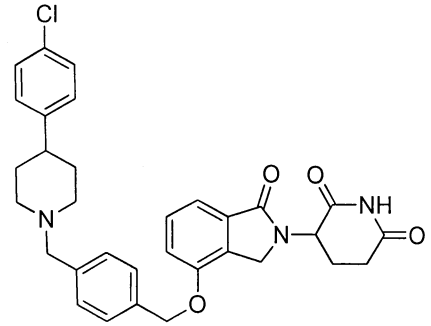


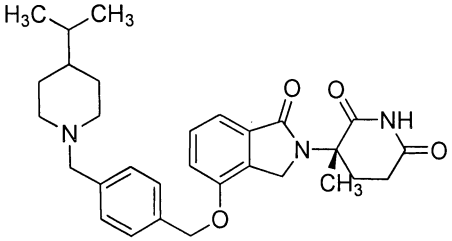


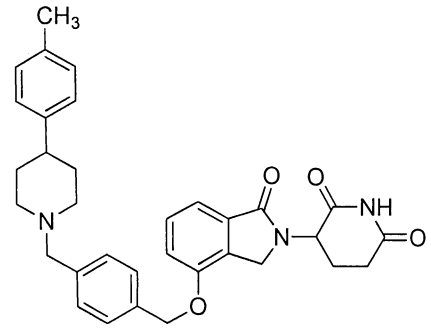


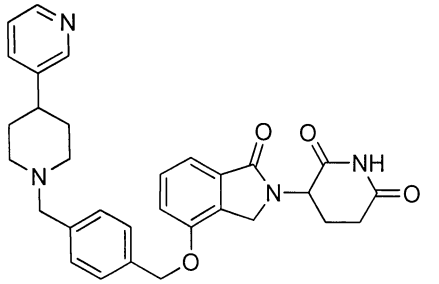


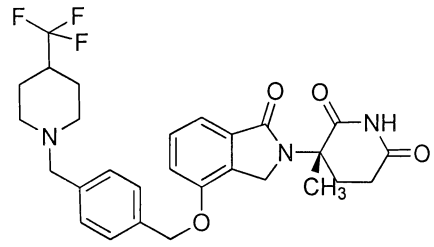


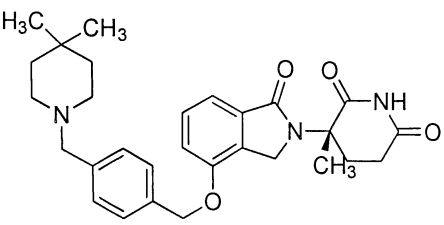


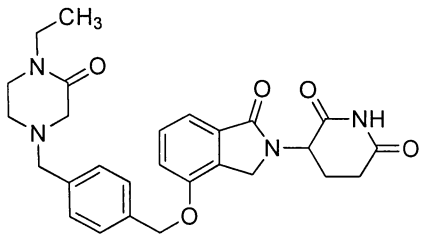


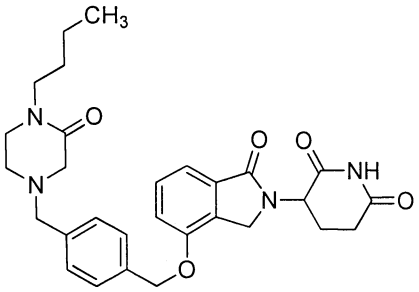


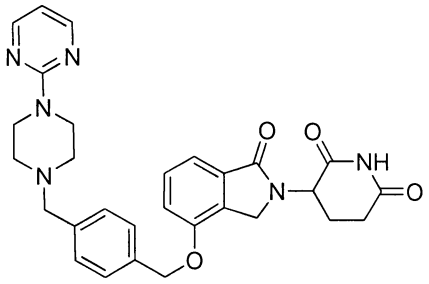


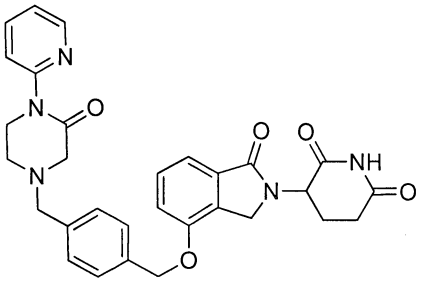


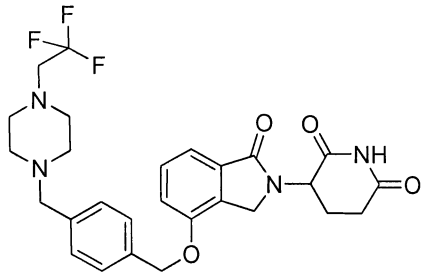


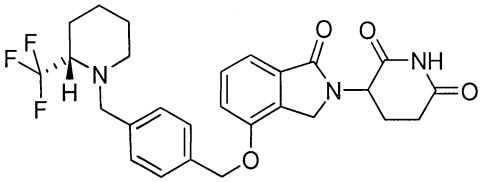


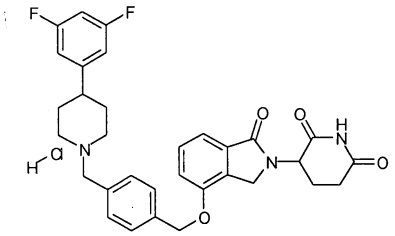


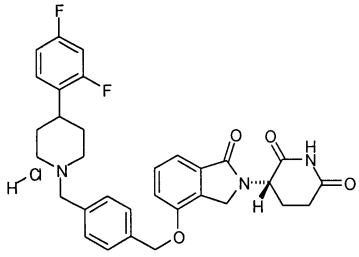


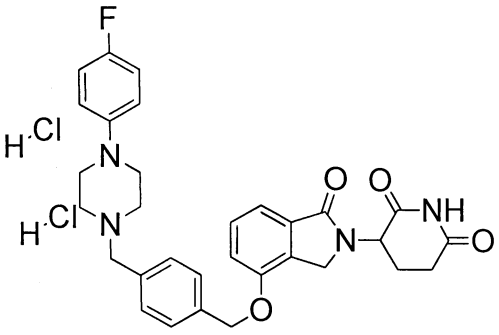


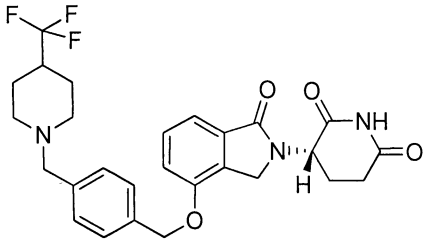


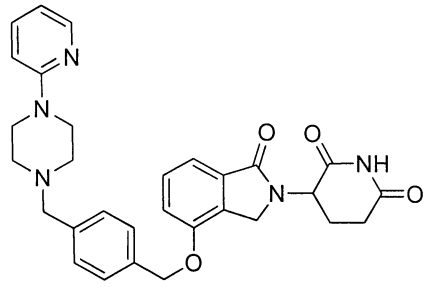


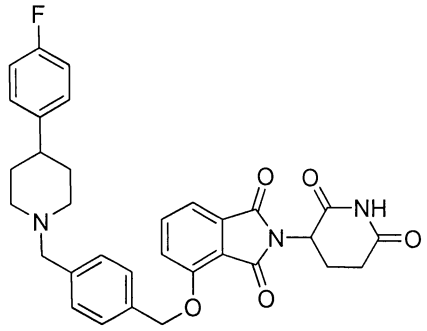


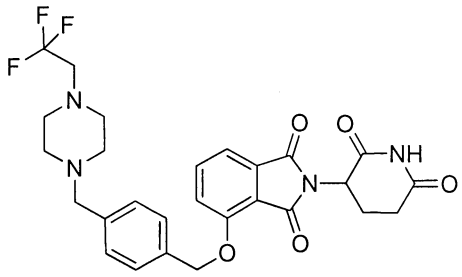
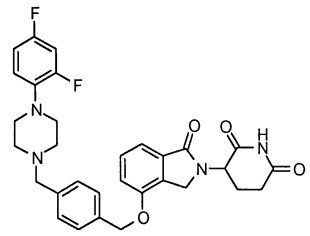
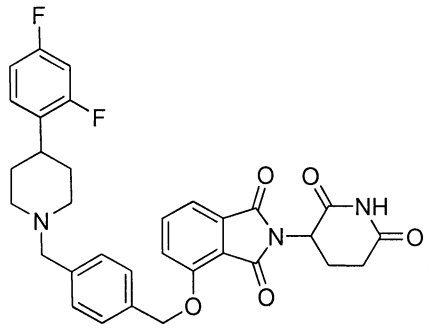
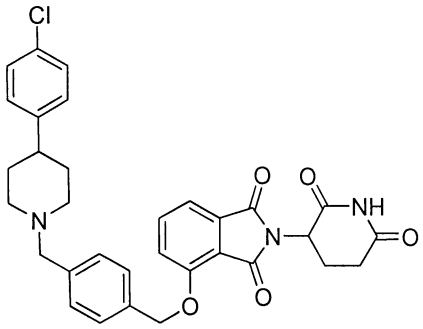
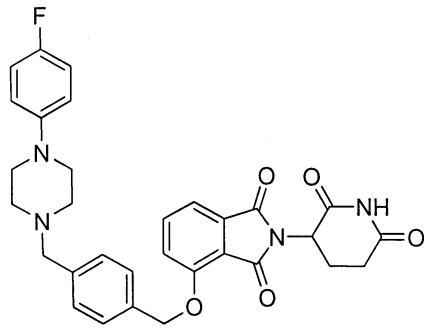
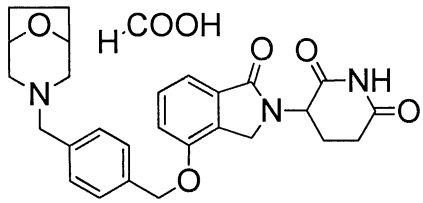
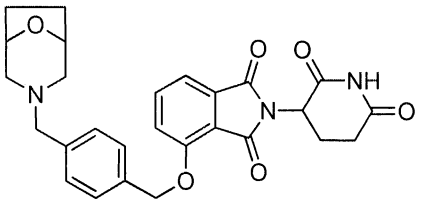
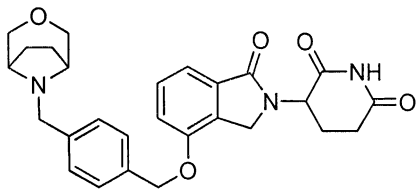






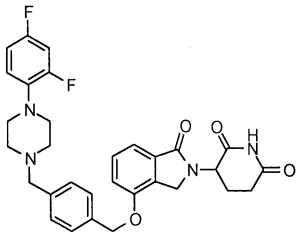




hoặc muối dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

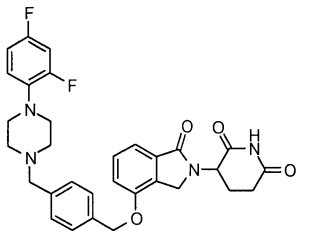
11. Hợp chất theo điểm 10, hợp chất này là:



,

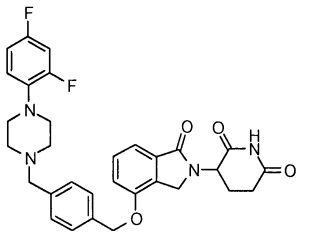
hoặc muối dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

12. Hợp chất theo điểm 11, hợp chất này là:



hoặc muối dược dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 12, hợp chất này là:



14. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

15. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 5 và một hoặc nhiều tá dược.

16. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 6 và một hoặc nhiều tá dược.

17. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 7 và một hoặc nhiều tá dược.

18. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 8 và một hoặc nhiều tá dược.

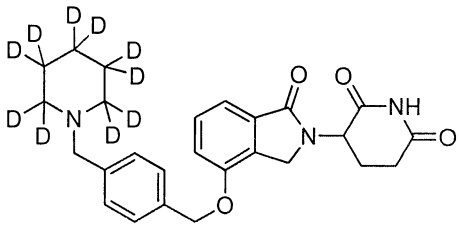
19. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 9 và một hoặc nhiều tá dược.

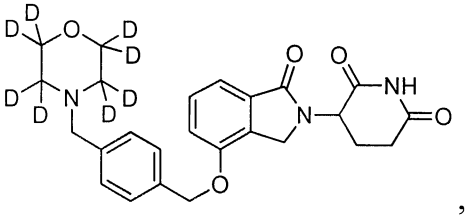
20. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 11 và một hoặc nhiều tá dược.

21. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 12 và một hoặc nhiều tá dược.

22. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 13 và một hoặc nhiều tá dược.

23. Hợp chất được làm giàu đơteri có công thức:





hoặc muối dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

24. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 23, hoặc muối dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.