



(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) 
1-0020603

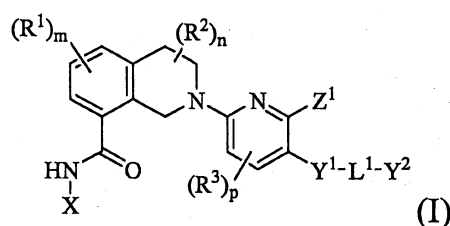
(51)⁷ C07D 417/14, A61K 31/4725, A61P
35/00, C07D 471/04, 487/04, 513/04

(13) B

-
- (21) 1-2014-01541 (22) 11.10.2012
(86) PCT/US2012/059720 11.10.2012 (87) WO2013/055897 18.04.2013
(30) 61/547,162 14.10.2011 US
PCT/CN2012/079012 23.07.2012 CN
(45) 25.03.2019 372 (43) 25.08.2014 317
(73) ABBVIE INC. (US)
1 North Waukegan Road North Chicago, IL 60064, United States of America
(72) WANG, Le (US), WANG, Xilu (US), TAO, Zhi-Fu (CN), BRUNKO, Milan (US),
KUNZER, Aaron R. (US), WENDT, Michael D. (US), SONG, Xiaohong (CN),
FREY, Robin, R. (US), HANSEN, Todd M. (US), SULLIVAN, Gerard M. (US),
JUDD, Andrew (US), SOUERS, Andrew J. (US), DOHERTY, George (US)
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)
-

(54) HỢP CHẤT GÂY CHẾT TẾ BÀO THEO CHƯƠNG TRÌNH VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH UNG THU VÀ CÁC BỆNH MIỄN DỊCH VÀ TỰ MIỄN DỊCH

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế hoạt tính của các protein Bcl-xL chống sự chết tế bào theo chương trình, dược phẩm chứa hợp chất này để điều trị các bệnh mà trong đó có sự biểu hiện của protein Bcl-xL chống sự chết tế bào theo chương trình.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế hoạt tính của các protein chống sự chết tế bào theo chương trình Bcl-xL, được phẩm chứa hợp chất này, và hợp chất này được dùng trong phương pháp điều trị bệnh trong đó có sự biểu hiện của các protein Bcl-xL chống sự chết tế bào theo chương trình.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự chết tế bào theo chương trình được hiểu là quy trình sinh học cần thiết cho sự cân bằng nội môi của mô của tất cả các loài sinh vật sống. Cụ thể là ở loài động vật có vú, việc điều hòa sự phát triển phôi sớm đã được thể hiện. Sau đó, sự chết tế bào là cơ chế mặc định nhờ đó các tế bào có khả năng có hại (ví dụ, các tế bào mang bệnh ung thư) được loại bỏ. Một số quá trình chết tế bào theo chương trình đã được phát hiện, và một trong các quá trình chết tế bào theo chương trình quan trọng nhất có liên quan đến họ các protein Bcl-2, các protein này là các chất điều hòa chính đối với quá trình ty thể (còn gọi là "bản năng") của sự chết tế bào theo chương trình. Xem Danial, N.N. và Korsmeyer, S.J. *Cell* (2004) 116, 205-219. Các vùng tương đồng cấu trúc BH1, BH2, BH3 và BH4 là đặc trưng của họ các protein này. Họ các protein Bcl-2 có thể còn được phân loại thành ba phân họ tùy thuộc vào việc có bao nhiêu vùng tương đồng mà mỗi protein chứa và tùy thuộc vào hoạt tính sinh học của nó (tức là nó có hay không chức năng tiền chết tế bào theo chương trình hoặc chức năng chống chết tế bào theo chương trình).

Phân nhóm thứ nhất chứa các protein có tất cả 4 vùng tương đồng, tức là, BH1, BH2, BH3 và BH4. Tác dụng chung của chúng là chống chết tế bào theo chương trình, nghĩa là bảo toàn tế bào tránh bắt đầu quá trình chết tế bào. Các protein như, ví dụ, Bcl-2, Bcl-w, Bcl-xL, Mcl-1 và Bfl-1/A1 là các thành viên của phân nhóm thứ nhất này. Các protein thuộc phân nhóm thứ hai chứa ba vùng

tương đồng BH1, BH2 và BH3, và có tác dụng tiền chết tế bào theo chương trình. Hai protein chính đại diện cho phân nhóm thứ hai này là Bax và Bak. Cuối cùng là, phân nhóm thứ ba bao gồm các protein chỉ chứa vùng BH3 và các thành viên của phân nhóm này thường được gọi là "các protein chỉ có BH3". Tác dụng sinh học của chúng đối với tế bào là sự tiền chết tế bào theo chương trình. Bim, Bid, Bad, Bik, Noxa, Hrk, Bmf, và Puma là các ví dụ về các protein thuộc phân nhóm thứ ba này. Cơ chế chính xác mà qua đó các protein họ Bcl-2 điều hòa sự chết tế bào vẫn chưa được biết hoàn toàn và việc hiểu rõ cơ chế này là lĩnh vực nghiên cứu thiết thực trong ngành khoa học. Theo một giả thuyết về sự điều hòa sự chết tế bào bởi các protein họ Bcl-2, các protein chỉ chứa BH3 còn được phân loại là các protein "hoạt hóa" (ví dụ, Bim và Bid) hoặc "nhạy hóa" (ví dụ, Bad, Bik, Noxa, Hrk, Bmf, và Puma) tùy thuộc vào chức năng điều hòa của chúng.

Chìa khóa đối với sự cân bằng nội môi của mô là đạt được sự cân bằng nhẹ đối với các tương tác giữa ba phân nhóm protein trong tế bào. Các nghiên cứu gần đây đã cố gắng giải thích các cơ chế mà qua đó các phân nhóm protein họ Bcl-2 tiền chết tế bào theo chương trình và chống chết tế bào theo chương trình tương tác để cho phép tế bào được chết theo chương trình. Sau khi nhận các tín hiệu nội hoặc ngoại bào ở các tế bào, sự hoạt hóa sau dịch mã hoặc phiên mã của các protein chỉ chứa BH3 diễn ra. Các protein chỉ chứa BH3 là các tác nhân gây cảm ứng chủ yếu của bước chết tế bào theo chương trình mà bao gồm, dưới dạng một bước, sự hoạt hóa các protein tiền chết tế bào theo chương trình Bax và Bak trên màng ty thể ở các tế bào. Khi hoạt hóa Bax và/hoặc Bak mà chúng đã bám chặt vào màng ty thể hoặc chuyển đến màng này, Bax và/hoặc Bak oligome hóa dẫn đến việc làm thấm thấu hóa màng ngoài ty thể (MOMP), giải phóng sắc tố tế bào C, và hoạt hóa tiếp các caspaza (cysteine-aspartic proteaza) tác động, cuối cùng dẫn đến sự chết tế bào theo chương trình. Một số nhà nghiên cứu đã giả định rằng các protein chỉ chứa BH3 nhất định (ví dụ, Puma, Bim, Bid) là "các chất hoạt hóa" trong đó các protein này trực tiếp tác động đến các protein tiền chết tế bào theo chương trình Bax và Bak để bắt đầu MOMP, trong khi các protein chỉ chứa BH3 khác (ví dụ, Bad, Bik và Noxa) là

"các chất nhạy hóa" và gây ra sự oligome hóa Bax và Bak gián tiếp bằng cách liên kết các protein chống chết tế bào theo chương trình (ví dụ, Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1) và thay thế và "giải thoát" "chất ức chế" protein chỉ chứa BH3, chất này sau đó liên kết và hoạt hóa các protein chống chết tế bào theo chương trình (ví dụ, Bax, Bak) gây ra sự chết tế bào. Các nhà nghiên cứu khác gọi ý rằng các protein chống chết tế bào theo chương trình tác động và cô lập Bax và Bak một cách trực tiếp và tất cả các protein chỉ chứa BH3 điều hòa sự tương tác này bằng cách liên kết với các protein chống chết tế bào theo chương trình (ví dụ, Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1) điều này dẫn đến sự giải phóng Bax và Bak. Xem, Adams, J.M. và Cory S. *Oncogene* (2007) 26, 1324-1337; Willis, S.N. *et al. Science* (2007) 315, 856-859. Mặc dù các tương tác chính xác qua đó các protein họ Bcl-2 chống chết tế bào theo chương trình và tiền chết tế bào theo chương trình điều hòa sự chết tế bào theo chương trình vẫn đang được bàn cãi nhưng có một số lượng lớn bằng chứng khoa học thể hiện rằng các hợp chất mà ức chế sự liên kết của các protein chỉ chứa BH3 với các protein họ Bcl-2 chống chết tế bào theo chương trình làm thúc đẩy sự chết tế bào theo chương trình.

Các quá trình chết tế bào theo chương trình mất điều hòa đã được ám chỉ trong bệnh lý của nhiều bệnh đáng kể như các bệnh thoái hóa thần kinh (sự chết tế bào theo chương trình được điều hòa tăng), ví dụ như, bệnh Alzheimer; và các bệnh tăng sinh (sự chết tế bào theo chương trình được điều hòa giảm) ví dụ như, bệnh ung thư, các bệnh tự miễn và các tình trạng bệnh tiền huyết khối.

Theo một khía cạnh, việc ám chỉ rằng sự chết tế bào theo chương trình được điều hòa giảm (và cụ thể hơn là các protein họ Bcl-2) có liên quan đến sự tấn công của bệnh ung thư đã tiết lộ một cách mới để hướng đến căn bệnh vẫn còn khó chữa này. Ví dụ, nghiên cứu đã thể hiện rằng các protein chống chết tế bào theo chương trình, Bcl-2 và Bcl-xL, được biểu hiện quá mức ở nhiều loại tế bào ung thư. Xem, Zhang J.Y., *Nature Reviews/Drug Discovery*, (2002) 1, 101; Kirkin, V. *et al. Biochimica et Biophysica Acta* (2004) 1644, 229-249; và Amundson, S.A. *et al. Cancer Research* (2000) 60, 6101-6110. Tác dụng của sự

mất điều hòa này là sự sống sót của các tế bào đã biến đổi mà đáng lẽ các tế bào này sẽ bị chết tế bào theo chương trình trong các điều kiện thông thường. Sự lặp lại của các khuyết điểm này kết hợp với sự tăng sinh không được điều hòa được cho là dấu hiệu bắt đầu của sự tiến triển bệnh ung thư. Ngoài ra, nghiên cứu đã thể hiện rằng các protein chỉ chứa BH3 có thể có tác dụng như là các chất chống khối u khi được biểu hiện ở các động vật mắc bệnh.

Các phát hiện này cũng như một số phát hiện khác khiến có thể nảy ra chiến lược mới trong việc phát hiện thuốc mới để điều trị bệnh ung thư. Nếu một phân tử nhỏ mà có thể bắt chước tác dụng của các protein chỉ chứa BH3 có thể đi vào tế bào và khắc phục được sự biểu hiện quá mức protein chống chết tế bào theo chương trình, thì nó có thể điều chỉnh lại quá trình chết tế bào theo chương trình. Chiến lược này có thể có ưu điểm là nó có thể làm giảm vấn đề kháng thuốc mà thường là hệ quả của sự mất điều hòa sự chết tế bào theo chương trình (sự sống sót bất thường).

Các nhà nghiên cứu cũng đã chứng minh rằng các tiểu cầu cũng chứa cơ cấu chết tế bào theo chương trình cần thiết (ví dụ, Bax, Bak, Bcl-xL, Bcl-2, sắc tố tế bào c, caspaza-9, caspaza-3 và APAF-1) để thực hiện sự chết tế bào theo chương trình qua quá trình chết tế bào theo chương trình bản năng. Mặc dù sự sản sinh tiểu cầu tuần hoàn là quy trình sinh lý bình thường nhưng một số bệnh có nguyên nhân hoặc bị tăng nặng bởi sự dư thừa hoặc sự hoạt hóa không mong muốn của tiểu cầu. Các điều trên gợi ý rằng các thuốc chữa bệnh có khả năng ức chế các protein chống chết tế bào theo chương trình ở các tiểu cầu và giảm số lượng tiểu cầu ở động vật có vú có thể hữu dụng trong việc điều trị các tình trạng bệnh tiền huyết khối và các bệnh mà được đặc trưng bởi sự dư thừa hoặc sự hoạt hóa không mong muốn của các tiểu cầu.

Các tác giả sáng chế đã phát triển nhóm các chất bắt chước protein chỉ chứa BH3 phân tử nhỏ, tức là ABT-737 và ABT-263, các chất này liên kết một cách mạnh mẽ với phân nhóm các protein Bcl-2 chống chết tế bào theo chương trình bao gồm Bcl-2, Bcl-w và Bcl-xL, nhưng chỉ liên kết yếu với Mcl-1 và A1,

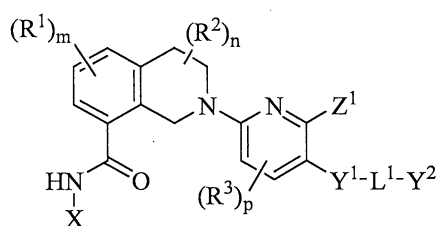
và biểu hiện tính gây độc tế bào dựa trên cơ chế. Các hợp chất này được thử nghiệm bằng các nghiên cứu trên động vật và đã chứng minh hoạt tính gây độc tế bào ở một số mô hình ghép ngoại lai nhất định như là các chất đơn lẻ, cũng như là làm tăng cường tác dụng của một số chất điều trị hóa học ở các mô hình ghép ngoại lai khác khi được dùng kết hợp. Xem, Tse, C. *et al. Cancer Res* (2008) 68, 3421-3428; và van Delft, M.F. *et al. Cancer Cell* (2006) 10, 389-399. Các nghiên cứu *in vivo* này gợi ý tính hữu dụng tiềm năng của các chất ức chế các protein họ Bcl-2 chống chết tế bào theo chương trình để điều trị các bệnh có liên quan đến quá trình chết tế bào theo chương trình bị mất điều hòa.

Các mức biểu hiện tự nhiên của các protein họ Bcl-2 chống chết tế bào theo chương trình thay đổi ở các loại tế bào khác nhau. Ví dụ, ở các tiểu cầu non trẻ, các protein Bcl-xL được biểu hiện ở mức cao và đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa sự chết tế bào (quăng đời) tiểu cầu. Tương tự, ở các loại tế bào ung thư nhất định, sự sống sót của các tế bào ung thư được cho là do sự mất điều hòa quá trình chết tế bào theo chương trình do sự biểu hiện quá mức của một hoặc nhiều thành viên họ protein Bcl-2 chống chết tế bào theo chương trình. Xét về vai trò quan trọng của các protein họ Bcl-2 trong việc điều hòa sự chết tế bào theo chương trình ở cả tế bào ung thư và tế bào thường (tức là tế bào không ung thư), và tính biến đổi typ giữa tế bào được thừa nhận của sự biểu hiện protein họ Bcl-2, sẽ là có lợi nếu có chất ức chế phân tử nhỏ mà hướng đích một cách chọn lọc và tốt hơn là liên kết với một loại hoặc một phân nhóm các protein Bcl-2 chống chết tế bào theo chương trình, ví dụ, với thành viên họ Bcl-2 chống chết tế bào theo chương trình mà được biểu hiện quá mức ở một loại ung thư nhất định. Hợp chất chọn lọc này cũng có thể có các ưu điểm nhất định trên lâm sàng, bằng cách cung cấp, ví dụ, tính linh hoạt để lựa chọn chế độ dùng liều, tác dụng gây hại đối với đích giảm ở các tế bào thường, v.v. (ví dụ, sự giảm lympho bào đã được phát hiện ở chuột thiếu Bcl-2). Xem, Nakayama, K. *et al. PNAS* (1994) 91, 3700-3704.

Từ những điều nêu trên, cần có các chất điều trị bệnh phân tử nhỏ mà có thể ức chế một cách chọn lọc hoạt tính của một loại hoặc một phân nhóm các protein Bcl-2 chống chết tế bào theo chương trình, ví dụ, protein chống chết tế bào theo chương trình Bcl-xL. Sáng chế ít nhất đã đáp ứng được nhu cầu này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc các muối được dụng của nó hữu ích để làm các chất ức chế các protein Bcl-xL chống sự chết tế bào theo chương trình, hợp chất này có công thức (I):



Công thức (I)

trong đó

X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl;;

Y¹ là pyrolyl, pyrazolyl, triazolyl hoặc pyridinyl; trong đó Y¹ tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R⁵, CN, F, Cl, Br và I;

L¹ được chọn từ nhóm bao gồm (CR⁶R⁷)_q, (CR⁶R⁷)_s-O-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-S-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-S(O)₂-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-NR^{6A}C(O)-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-C(O)NR^{6A}-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-NR^{6A}-(CR⁶R⁷)_r, và (CR⁶R⁷)_s-S(O)₂NR^{6A}-(CR⁶R⁷)_r;

Y² là C₈₋₁₄ xycloalkyl, hoặc C₈₋₁₄ heteroxycloalkyl; trong đó Y² tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R⁸, OR⁸, SO₂R⁸, CO(O)R⁸, OH, F, Cl, Br và I;

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{COOH}$, 1H-tetrazol-5-yl và $-\text{CONHSO}_2\text{R}^k$;

R^1 không có mặt;

R^2 , mỗi khi có mặt, độc lập là đơteri hoặc C_{1-6} alkyl;

R^3 không có mặt;

R^5 , mỗi khi có mặt, độc lập là C_{1-6} alkyl;

R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-6} alkyl;

mỗi R^6 và R^7 , mỗi khi có mặt, độc lập là hydro;

R^8 , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, heteroxyclyl và xycloalkyl; trong đó R^8 C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{16} , OR^{16} , SO_2R^{16} , và NHR^{16} ;

R^k , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl và C_{1-6} haloalkyl;

R^{16} , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, phenyl, và heteroxycloalkyl; trong đó R^{16} C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OCH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, và $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$;

q là 1 hoặc 2;

s là 0 hoặc 1;

r là 0 hoặc 1;

trong đó tổng của s và r là 0 hoặc 1;

m là 0;

n là 0, 1, hoặc 2; và

p là 0.

Theo phương án khác của công thức (I), Y^1 là pyrolyl, pyrazolyl, hoặc triazolyl.

Theo phương án khác của công thức (I), Y^1 là pyridinyl.

Theo phương án khác của công thức (I), Y^1 là pyridinyl; L^1 là $(CR^6R^7)_q$; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{8-14} xycloalkyl, và C_{8-14} heteroxycloalkyl; trong đó R^6 và R^7 , mỗi khi có mặt, là hydro; và q bằng 1 hoặc 2. Theo phương án khác của Công thức (I), Y^1 là pyrrolyl, pyrazolyl, hoặc triazolyl; L^1 là $(CR^6R^7)_q$; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{8-14} xycloalkyl, và C_{8-14} heteroxycloalkyl; trong đó R^6 và R^7 , mỗi khi có mặt, là hydro; và q bằng 1 hoặc 2.

Theo phương án khác của công thức (I), Y^1 là pyrrolyl, pyrazolyl, hoặc triazolyl; L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s-C(O)NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s-S(O)_2NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$; Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{8-14} xycloalkyl và C_{8-14} heteroxycloalkyl; s bằng 0; r bằng 0 hoặc 1; R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, và C_{1-6} alkyl; và R^6 và R^7 , mỗi khi có mặt, là hydro. Theo phương án khác của Công thức (I), Y^1 là pyridinyl; L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_s-O-(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s-S-(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}C(O)-(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s-C(O)NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s-S(O)_2NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$; Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{8-14} xycloalkyl, và C_{8-14} heteroxycloalkyl; s bằng 0; r bằng 0 hoặc 1; R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, và C_{1-6} alkyl; và R^6 và R^7 , mỗi khi có mặt, là hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các hợp chất tương tự trong đó Y^1 là phenyl, được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3,5-dimetyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(spiro[3.5]non-7-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3,5-dimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-hydroxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-methoxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(2-methoxyethoxy)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(3,5,7-trimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-bromotrixylo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(propan-2-yloxy)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxyli;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-4,4-dimetyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(morpholin-4-yl)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-metoxitrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{6-[(metylsulfonyl)carbamoyl]-5-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{6-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-5-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-(2H-tetrazol-5-yl)pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-4-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-xyano-2-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrol-3-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-([1,3]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2'-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({3-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}metyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-metyl-2'-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yloxy]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-xyano-1-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-([1,3]thiazolo[4,5-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-([1,3]thiazolo[4,5-c]pyridin-2-ylcarbamoyle)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyle)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3,5-dimetyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyle)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyle)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-xyano-2-metyl-1-[2-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)etyl]-1H-pyrol-3-yl}pyridin-2-carboxylic;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-[5-xyano-2-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrol-3-yl]-6-[(metylsulfonyl)carbamoyle]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-[5-xyano-2-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrol-3-yl]-6-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyle]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-(1-{[3-metoxyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-[(metylsulfonyl)carbamoyle]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyle)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-metoxyl-5,7-dimetyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-(1-{[3-methoxytrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-[(morpholin-4-ylsulfonyl)carbamoyl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-[5-(1-{[3-methoxytrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-[[triflometyl)sulfonyl]carbamoyl]pyridin-2-yl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{6-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-5-(1-{[3-methoxytrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-chloro-1-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-1-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-methyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)(1,1-²H₂)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-methyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(2-methoxyetoxy)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-methoxyetyl)xyclooctyl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-xyano-3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylamino]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-cyano-3-[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfanyl]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-methyl-3-{[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylcarbonyl]amino}phenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-methyl-3-[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfamoyl]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-methyl-3-{methyl[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylcarbonyl]amino}phenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-methyl-1-{[3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethoxy)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-methyl-3-[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylcarbamoyl]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-methyl-3-{methyl[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl]amino}phenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[2-(2-methoxyethyl)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-xyano-1-{[3-metoxytirixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-2-metyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(2-oxatirixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[2-xyano-3-(tirixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2'-[xyclooctyl(metyl)amino]-3'-metyl-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(tirixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({3-[2-(2-metoxyetoxy)etoxyl]tirixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{metyl[(tirixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]carbamoyl}phenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-({1-[2-(metylsulfonyl)etoxyl]xyclooctyl}metyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-methyl-1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 3-[5-methyl-1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-([1,3]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-methyl-3-[methyl(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylcarbonyl)amino]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-methyl-3-{methyl[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]sulfamoyl}phenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-methyl-2'-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfonyl)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-xyano-2-methyl-1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrol-3-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-xyano-2-methyl-1-[(3-methyl-2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)methyl]-1H-pyrol-3-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(imidazo[1,2-a]pyrazin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-methyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-methyl-2'-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfanyl)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

2-{6-[(methylsulfonyl)carbamoyl]-5-[5-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-yl}-N-([1,3]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-methyl-2'-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylamino)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(imidazo[1,2-b]pyridazin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 3-[5-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-([1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(5-metoxyspiro[2.5]oct-5-yl)methyl]-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-{2-[2-(2-methoxyetoxy)etoxy]etoxy}tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-methyl-1-{[3-(methylsulfonyl)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({3,5-dimethyl-7-[2-(methylamino)etoxy]tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}methyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-methyl-1-{[3-(2-{2-[2-(methylamino)etoxy]etoxy}etoxy)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({8-[(benzyloxy)carbonyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}methyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-6'-oxo-1'-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1',6'-dihydro-3,3'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3,5-dimethyl-7-(2-{2-(methylamino)ethoxy}ethoxy)ethoxy]tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

và các muối được dùng của nó.

Phương án khác đề cập đến được phẩm để điều trị bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tủy xương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, u lympho thể nang, các bệnh lý ác tính của tổ chức lympho có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u hắc sắc tố, bệnh bạch cầu tủy bào, u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, u tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc bệnh ung thư lá lách, được phẩm này chứa tá dược và lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức (I).

Phương án khác mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tủy xương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, u lympho thể nang, các bệnh lý ác tính của tổ chức lympho có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u hắc sắc tố, bệnh bạch cầu tủy bào, u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, u tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào

nhỏ hoặc bệnh ung thư lá lách ở bệnh nhân, phương pháp này bao gồm cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức (I).

Phương án khác mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tủy xương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, u lympho thể nang, các bệnh lý ác tính của tổ chức lympho có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u hắc sắc tố, bệnh bạch cầu tủy bào, u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, u tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc bệnh ung thư lá lách ở bệnh nhân, phương pháp này bao gồm cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức (I) và lượng hữu hiệu trong điều trị của một chất điều trị khác hoặc nhiều hơn một chất điều trị khác.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các chữ viết tắt và định nghĩa

Trừ khi có quy định khác ở đây, các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được dùng trong sáng chế có nghĩa như thường được hiểu bởi chuyên gia trong lĩnh vực này. Tuy nhiên, ý nghĩa và phạm vi của các thuật ngữ sẽ trở nên rõ ràng trong trường hợp có thể có nhiều nghĩa, các định nghĩa được cung cấp ở đây được quyết định dựa trên định nghĩa của từ điển hoặc định nghĩa bên ngoài. Trong đơn sáng chế này, việc dùng từ "hoặc" có nghĩa là "và/hoặc" trừ khi có quy định khác. Hơn nữa, việc dùng từ "bao gồm" là không giới hạn. Việc dùng từ "chứa" trong đơn sáng chế này được hiểu là, trừ trường hợp có yêu cầu khác, bao gồm, thay vì chỉ chứa. Đối với tham biến mà có mặt nhiều hơn một lần trong phần tử thể bất kỳ hoặc trong hợp chất theo sáng chế hoặc trong công thức bất kỳ khác ở đây, ý nghĩa của nó ở mỗi lần có mặt là độc lập với ý nghĩa của nó ở các lần có mặt khác. Kết hợp các phần tử thể là chấp nhận được chỉ khi các kết

hợp này dẫn đến hợp chất bền. Các hợp chất bền là các hợp chất mà có thể được tách với mức độ tinh khiết hữu dụng ra khỏi hỗn hợp phản ứng.

Cần phải hiểu rằng các hóa trị thích hợp được duy trì cho tất cả các kết hợp ở đây, các gốc hóa trị một có nhiều hơn một nguyên tử được liên kết qua đầu bên trái của chúng, và các gốc hóa trị hai được vẽ từ trái đến phải.

Như được sử dụng trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ đi kèm, trừ khi được quy định ngược lại, các thuật ngữ sau có nghĩa như sau:

Thuật ngữ "alkyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là phần tử thể hydrocarbyl no mạch thẳng hoặc mạch nhánh thường chứa từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon; hoặc theo phương án khác, từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon; theo phương án khác, từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon; và theo phương án khác, từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về phần tử thể này bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, iso-amyl, và hexyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkenyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là phần tử thể hydrocarbyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một hoặc nhiều liên kết đôi và thường từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon; hoặc theo phương án khác, từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon; theo phương án khác, từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon; và theo phương án khác, từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về phần tử thể này bao gồm etenyl (vinyl), 2-propenyl, 3-propenyl, 1,4-pentadienyl, 1,4-butadienyl, 1-butenyl, 2-butenyl, và 3-butenyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkynyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là phần tử thể hydrocarbyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một hoặc nhiều liên kết ba và thường từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon; hoặc theo phương án khác, từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon; theo phương án khác, từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon; và theo phương án khác, từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về phần tử thể này bao gồm etynyl, 2-propynyl, 3-propynyl, 2-butynyl, và 3-butynyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "carboxyclyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là phần tử thể hydrocarbyl vòng bão hòa (tức là, "xycloalkyl"), vòng bão hòa một phần (tức là, "xycloalkenyl"), hoặc vòng không bão hòa hoàn toàn (tức là, "aryl") có từ 3 đến 14 nguyên tử trên vòng cacbon ("nguyên tử trên vòng" là các nguyên tử liên kết với nhau tạo thành vòng hoặc các vòng của phần tử thể vòng). Carboxyclyl có thể có cấu trúc đơn vòng (một vòng) hoặc cấu trúc đa vòng.

Carboxyclyl có thể có cấu trúc đơn vòng, cấu trúc này thường chứa từ 3 đến 8 nguyên tử trên vòng, thông thường hơn là từ 3 đến 6 nguyên tử trên vòng, và thông thường hơn là 5 hoặc 6 nguyên tử trên vòng. Ví dụ về các carboxyclyl đơn vòng bao gồm xyclopropyl (xyclopropanyl), xyclobutyl (xyclobutanyl), xyclopentyl (xyclopentanyl), xyclopentenyl, xyclopentadienyl, xyclohexyl (xyclohexanyl), xyclohexenyl, xyclohexadienyl, xyclooctanyl, và phenyl. Carboxyclyl có thể cũng có cấu trúc đa vòng (tức là, có thể có nhiều hơn một vòng). Ví dụ về các carboxyclyl đa vòng bao gồm các carboxyclyl liên kết cầu, ngưng tụ và vòng xoắn. Trong carboxyclyl vòng xoắn, hai vòng khác nhau có một nguyên tử chung. Ví dụ về các carboxyclyl vòng xoắn bao gồm spiropentanyl, spiro[3.5]nonanyl, và spiro[2.5]octanyl. Trong carboxyclyl liên kết cầu, các vòng chung nhau ít nhất hai nguyên tử không liền kề. Ví dụ về các carboxyclyl liên kết cầu bao gồm bixyclo[2.2.1]heptanyl, bixyclo[2.2.1]hept-2-enyl, và adamantanyl (trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decanyl). Trong hệ carboxyclyl vòng ngưng tụ, hai hoặc nhiều vòng có thể được ngưng tụ với nhau, sao cho hai vòng chung nhau một liên kết. Ví dụ về các carboxyclyl hai hoặc ba vòng ngưng tụ bao gồm naphtalenyl, tetrahydronaphtalenyl (tetralinyl), indenyl, indanyl (dihydroindenyl), antraxenyl, phenantrenyl, và decalinyl.

Thuật ngữ "xycloalkyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là phần tử thể hydrocarbyl vòng bão hòa có từ 3 đến 14 nguyên tử trên vòng cacbon. Xycloalkyl có thể là vòng cacbon đơn mà thường có từ 3 đến 8 nguyên tử trên vòng cacbon và thông thường hơn là từ 3 đến 6 nguyên tử trên

vòng. Ví dụ về xycloalkyl đơn vòng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptanyl, và xyclooctanyl. Xycloalkyl có thể có cấu trúc đa vòng hoặc có nhiều hơn một vòng. Ví dụ về các xycloalkyl đa vòng bao gồm các carboxyclyl liên kết cầu, ngưng tụ và vòng xoắn. Ví dụ về xycloalkyl liên kết cầu bao gồm adamantanyl (trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decanyl), và bixyclo[3.1.1]heptanyl.

Thuật ngữ " C_x - C_y xycloalkyl" có nghĩa là hệ vòng xycloalkyl có từ x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ " C_3 - C_7 xycloalkyl" có nghĩa là hệ vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "xycloalkenyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là phần tử thể hydrocarbyl vòng bão hòa một phần có từ 3 đến 14 nguyên tử trên vòng cacbon. Xycloalkenyl có thể là vòng cacbon đơn mà thường có từ 3 đến 8 nguyên tử trên vòng cacbon và thông thường hơn là từ 4 đến 6 nguyên tử trên vòng. Ví dụ về các xycloalkenyl đơn vòng bao gồm xyclopentenyl, và xyclohexenyl. Xycloalkenyl cũng có thể có cấu trúc đa vòng hoặc có nhiều hơn một vòng. Ví dụ về các xycloalkenyl đa vòng bao gồm các carboxyclyl liên kết cầu, ngưng tụ, và vòng xoắn. Ví dụ về xycloalkenyl liên kết cầu bao gồm bixyclo[2.2.1]hept-2-enyl.

Thuật ngữ " C_x - C_y xycloalkenyl" có nghĩa là hệ vòng xycloalkenyl có từ x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ, " C_4 - C_7 xycloalkenyl" có nghĩa là hệ vòng xycloalkenyl có từ 4 đến 7 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "aryl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là carboxyclyl thơm có từ 6 đến 14 nguyên tử trên vòng cacbon. Aryl có thể có cấu trúc đơn vòng hoặc đa vòng (tức là, có thể có nhiều hơn một vòng). Trong trường hợp vòng thơm đa vòng, chỉ một vòng trong hệ đa vòng cần là không bão hòa trong khi các vòng còn lại có thể là bão hòa, bão hòa một phần hoặc không bão hòa. Ví dụ về các aryl bao gồm phenyl, naphtalenyl, indenyl, indanyl, và tetrahydronaptyl.

Thuật ngữ "arylen" có nghĩa là aren hóa trị hai.

Thuật ngữ “phenylen” có nghĩa là benzen hóa trị hai.

Trong một số trường hợp, số nguyên tử cacbon trong phần tử thế (ví dụ, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, heteroaryl, và aryl) được biểu thị bằng tiền tố " C_x-C_y ", trong đó x là số nguyên tử cacbon tối thiểu và y là số nguyên tử cacbon tối đa. Do đó, ví dụ, " C_1-C_6 -alkyl" chỉ alkyl có từ 1 to 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ khác, " C_3-C_8 -xycloalkyl" có nghĩa là vòng hydrocarbyl bão hòa có từ 3 đến 8 nguyên tử trên vòng cacbon.

Thuật ngữ " C_{x-y} alkyl mạch nhánh" có nghĩa là phần tử thế hydrocarbyl bão hòa có từ x đến y nguyên tử cacbon trong đó việc liên kết là qua gốc cacbon hóa trị ba dialkyl hoặc gốc cacbon hóa trị bốn trialkyl. Ví dụ về phần tử thế này bao gồm isopentanyl (pentan-3-yl), neopentanyl (2,2-dimetylpropan-2-yl), heptan-4-yl, và 2,6-dimetylheptan-4-yl.

Thuật ngữ, " C_{3-11} alkyl mạch nhánh" có nghĩa là phần tử thế hydrocarbyl bão hòa có từ 3 đến 11 nguyên tử cacbon trong đó việc liên kết là qua gốc cacbon hóa trị ba dialkyl hoặc gốc cacbon hóa trị bốn trialkyl.

Thuật ngữ "hydro" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là gốc hydro, và có thể được biểu thị là -H.

Thuật ngữ "hydroxy" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là -OH.

Thuật ngữ "carboxy" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là -C(O)-OH.

Thuật ngữ "amino" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là -NH₂.

Thuật ngữ "halogen" hoặc "halo" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là gốc flo (mà có thể được biểu thị là -F), gốc clo (mà có thể được biểu thị là -Cl), gốc brom (mà có thể được biểu thị là -Br), hoặc gốc iot (mà có thể được biểu thị là -I).

Nếu phần tử thế được mô tả là "được thế" thì gốc không phải hydro sẽ ở vị trí của gốc hydro trên nguyên tử cacbon hoặc nitơ của phần tử thế này. Do đó, ví dụ, phần tử thế alkyl được thế là phần tử thế alkyl trong đó ít nhất một gốc không phải hydro nằm ở vị trí của gốc hydro trên phần tử thế alkyl. Ví dụ, monofloalkyl là alkyl được thế bằng gốc flo, và difloalkyl là alkyl được thế bằng hai gốc flo. Cần hiểu rõ là nếu phần tử thế được thế nhiều hơn một lần thì mỗi gốc không phải hydro có thể là giống nhau hoặc khác nhau (trừ khi có quy định khác).

Nếu phần tử thế được mô tả là "tùy ý được thế", thì phần tử thế này có thể (1) không được thế hoặc (2) được thế. Nếu phần tử thế được mô tả là tùy ý được thế bằng tối đa một số cụ thể các gốc không phải hydro thì phần tử thế này có thể (1) không được thế; hoặc (2) được thế bằng tối đa một số cụ thể các gốc không phải hydro hoặc bằng một số tối đa số các vị trí có thể thế trên phần tử thế. Do đó, ví dụ, nếu phần tử thế được mô tả là heteroaryl tùy ý được thế bằng tối đa 3 gốc không phải hydro thì heteroaryl bất kỳ với dưới 3 vị trí có thể thế sẽ tùy ý được thế bằng tối đa số gốc không phải hydro tương ứng với số vị trí có thể thế mà heteroaryl có. Ví dụ, tetrazolyl (mà chỉ có một vị trí có thể thế) sẽ tùy ý được thế bằng tối đa một gốc không phải hydro. Ví dụ khác, nếu nitơ amino được mô tả là tùy ý được thế bằng tối đa 2 gốc không phải hydro thì nitơ amino bậc một sẽ tùy ý được thế bằng tối đa 2 gốc không phải hydro, trong khi đó nitơ amino bậc hai sẽ tùy ý được thế bằng tối đa chỉ 1 gốc không phải hydro.

Sáng chế này sử dụng thuật ngữ "phần tử thế" và "gốc" có thể thay thế cho nhau.

Tiền tố "halo" có ý nghĩa là phần tử thế mà gắn với tiền tố này được thế bằng một hoặc nhiều gốc halogen được chọn một cách độc lập. Ví dụ, haloalkyl có nghĩa là phần tử thế alkyl trong đó ít nhất một gốc hydro được thay thế bằng gốc halogen. Ví dụ về các haloalkyl bao gồm clometyl, 1-bromoetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, và 1,1,1-trifloetyl. Cần hiểu rõ rằng nếu phần tử thế

được thế bằng nhiều hơn một gốc halogen thì các gốc halogen này sẽ giống nhau hoặc khác nhau (trừ khi có quy định khác).

Tiền tố "perhalo" có nghĩa là tất cả các gốc hydro trên phần tử thế gắn với tiền tố này được thay thế bằng gốc halogen được chọn một cách độc lập, tức là, mỗi gốc hydro trên phần tử thế này được thay thế bằng gốc halogen. Nếu tất cả các gốc halogen là giống nhau thì tiền tố này thường sẽ nhận dạng gốc halogen. Do đó, ví dụ, thuật ngữ "perflo" có nghĩa là tất cả các gốc hydro trên phần tử thế gắn với tiền tố này sẽ được thế bằng gốc flo. Ví dụ, thuật ngữ "perfloalkyl" có nghĩa là phần tử thế alkyl trong đó gốc flo thay thế cho mỗi gốc hydro.

Thuật ngữ "carbonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là -C(O)- .

Thuật ngữ "aminocarbonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là -C(O)-NH_2 .

Thuật ngữ "oxo" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là $(=\text{O})$.

Thuật ngữ "oxy" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là phần tử thế ete, và có thể được biểu thị là -O- .

Thuật ngữ "hydroxyalkyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là -alkyl-OH .

Thuật ngữ "alkylamino" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là -alkyl-NH_2 .

Thuật ngữ "alkyloxy" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là phần tử thế alkylete, tức là, -O-alkyl . Ví dụ về phần tử thế này bao gồm metoxy (-O-CH_3), etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, và tert-butoxy.

Thuật ngữ "alkylcarbonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là -C(O)-alkyl .

Thuật ngữ "aminoalkylcarbonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là $-C(O)-alkyl-NH_2$.

Thuật ngữ "alkyloxycarbonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là $-C(O)-O-alkyl$.

Thuật ngữ "carboxycylcarbonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là $-C(O)-carboxycyl$.

Tương tự, thuật ngữ "heteroxycylcarbonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là $-C(O)-heteroxycyl$.

Thuật ngữ "carboxycylalkylcarbonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là $-C(O)-alkyl-carboxycyl$.

Tương tự, thuật ngữ "heteroxycylalkylcarbonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là $-C(O)-alkyl-heteroxycyl$.

Thuật ngữ "carboxycyloxycarbonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là $-C(O)-O-carboxycyl$.

Thuật ngữ "carboxycylalkyloxycarbonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là $-C(O)-O-alkyl-carboxycyl$.

Thuật ngữ "thio" hoặc "thia" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là thay thế bằng gốc lưu huỳnh, tức là phần tử thế thiaete có nghĩa là phần tử thế ete trong đó nguyên tử lưu huỳnh hóa trị hai thay cho nguyên tử oxy ete. Phần tử thế này có thể được biểu thị là $-S-$. Ví dụ, "alkyl-thio-alkyl" có nghĩa là $alkyl-S-alkyl$ ($alkyl-sulfanyl-alkyl$).

Thuật ngữ "thiol" hoặc "sulfhydryl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là phần tử thế sulfhydryl, và có thể được biểu thị là $-SH$.

Thuật ngữ "(thiocarbonyl)" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là carbonyl trong đó nguyên tử oxy được thay thế bằng lưu huỳnh. Phần tử thế này có thể được biểu thị là $-C(S)-$.

Thuật ngữ "sulfonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là $-S(O)_2-$.

Thuật ngữ "aminosulfonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là $-S(O)_2-NH_2$.

Thuật ngữ "sulfinyl" hoặc "sulfoxido" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là $-S(O)-$.

Thuật ngữ "heteroxyclyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là cấu trúc bão hòa (tức là, "heteroxycloalkyl"), bão hòa một phần (tức là, "heteroxycloalkenyl"), hoặc không bão hòa hoàn toàn (tức là, "heteroaryl") chứa tổng số từ 3 đến 14 nguyên tử trên vòng. Ít nhất một nguyên tử trên vòng là nguyên tử khác loại (tức là, oxy, nitơ, hoặc lưu huỳnh), với nguyên tử trên vòng còn lại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm cacbon, oxy, nitơ, và lưu huỳnh. Heteroxyclyl có thể có cấu trúc đơn vòng (một vòng) hoặc đa vòng.

Heteroxyclyl có thể là đơn vòng, mà thường có từ 3 đến 7 nguyên tử trên vòng, thông thường hơn là từ 3 đến 6 nguyên tử trên vòng, và thông thường hơn là 5 hoặc 6 nguyên tử trên vòng. Ví dụ về heteroxyclyl đơn vòng bao gồm furanyl, dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, thiophenyl (thiofuranyl), dihydrothiophenyl, tetrahydrothiophenyl, pyranyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiazolinyl, isothiazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, thiodiazolyl, oxadiazolyl (bao gồm 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl (furazanyl), hoặc 1,3,4-oxadiazolyl), oxatriazolyl (bao gồm 1,2,3,4-oxatriazolyl hoặc 1,2,3,5-oxatriazolyl), dioxazolyl (bao gồm 1,2,3-dioxazolyl, 1,2,4-dioxazolyl, 1,3,2-dioxazolyl, hoặc 1,3,4-dioxazolyl), 1,4-dioxanyl, dioxothiomorpholinyl, oxathiazolyl, oxathieryl, oxathiolanyl, pyranyl, dihydropyranyl, thiopyranyl, tetrahydrothiopyranyl, pyridinyl (azinyl), piperidinyl, diazinyl (bao gồm pyridazinyl (1,2-diazinyl), pyrimidinyl (1,3-

diazinyl), hoặc pyrazinyl (1,4-diazinyl)), piperazinyl, triazinyl (bao gồm 1,3,5-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, và 1,2,3-triazinyl)), oxazinyl (bao gồm 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, hoặc 1,4-oxazinyl)), oxathiazinyl (bao gồm 1,2,3-oxathiazinyl, 1,2,4-oxathiazinyl, 1,2,5-oxathiazinyl, hoặc 1,2,6-oxathiazinyl)), oxadiazinyl (bao gồm 1,2,3-oxadiazinyl, 1,2,4-oxadiazinyl, 1,4,2-oxadiazinyl, hoặc 1,3,5-oxadiazinyl)), morpholinyl, azepinyl, oxepinyl, thiepinyl, diazepinyl, pyridonyl (bao gồm pyrid-2(1*H*)-onyl và pyrid-4(1*H*)-onyl), furan-2(5*H*)-onyl, pyrimidonyl (bao gồm pyramid-2(1*H*)-onyl và pyramid-4(3*H*)-onyl), oxazol-2(3*H*)-onyl, 1*H*-imidazol-2(3*H*)-onyl, pyridazin-3(2*H*)-onyl, và pyrazin-2(1*H*)-onyl.

Heteroxyclyl cũng có thể có cấu trúc đa vòng (tức là, có thể chứa nhiều hơn một vòng). Ví dụ về các heteroxyclyl đa vòng bao gồm các heteroxyclyl liên kết cầu, ngưng tụ, và vòng xoắn. Trong heteroxyclyl vòng xoắn, hai vòng khác nhau có chung một nguyên tử. Trong heteroxyclyl liên kết cầu, các vòng có chung ít nhất hai nguyên tử không liền kề. Ví dụ về heteroxyclyl liên kết cầu bao gồm 2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan. Heteroxyclyl vòng ngưng tụ, hai hoặc nhiều vòng có thể được ngưng tụ với nhau sao cho hai vòng có chung một liên kết. Ví dụ về heteroxyclyl vòng ngưng tụ có hai hoặc ba vòng bao gồm imidazopyrazinyl (bao gồm imidazo[1,2-*a*]pyrazinyl), imidazopyridinyl (bao gồm imidazo[1,2-*a*]pyridinyl), imidazopyridazinyl (bao gồm imidazo[1,2-*b*]pyridazinyl), thiazolopyridinyl (bao gồm thiazolo[5,4-*c*]pyridinyl, thiazolo[5,4-*b*]pyridinyl, thiazolo[4,5-*b*]pyridinyl, và thiazolo[4,5-*c*]pyridinyl), indolizinyl, pyranopyrolyl, 4*H*-quinolizinyl, purinyl, naphthyridinyl, pyridopyridinyl (bao gồm pyrido[3,4-*b*]-pyridinyl, pyrido[3,2-*b*]-pyridinyl, hoặc pyrido[4,3-*b*]-pyridinyl), và pteridinyl. Ví dụ khác về heteroxyclyl vòng ngưng tụ bao gồm các heteroxyclyl ngưng tụ benzo, như dihydrochromenyl, tetrahydroisoquinolinyl, indolyl, isoindolyl (isobenzazolyl, pseudoisoindolyl), indoleninyl (pseudoindolyl), isoindazolyl (benzpyrazolyl), benzazinyl (bao gồm quinolinyl (1-benzazinyl) hoặc isoquinolinyl (2-benzazinyl)), phtalazinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, benzodiazinyl (bao gồm xinolinyl (1,2-

benzodiazinyl) hoặc quinazolinyl (1,3-benzodiazinyl)), benzopyranyl (bao gồm chromanyl hoặc isochromanyl), benzoxazinyl (bao gồm 1,3,2-benzoxazinyl, 1,4,2-benzoxazinyl, 2,3,1-benzoxazinyl, hoặc 3,1,4-benzoxazinyl), benzo[d]thiazolyl, và benzisoxazinyl (bao gồm 1,2-benzisoxazinyl hoặc 1,4-benzisoxazinyl).

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là heteroxyclyl bão hòa.

Thuật ngữ " C_x - C_y heteroxycloalkyl" có nghĩa là hệ vòng heteroxycloalkyl có từ x đến y nguyên tử trên vòng. Ví dụ " C_3 - C_7 heteroxycloalkyl" có nghĩa là hệ vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 7 nguyên tử trên vòng.

Thuật ngữ "heteroxycloalkenyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là heteroxyclyl bão hòa một phần.

Thuật ngữ " C_x - C_y heteroxycloalkenyl" có nghĩa là hệ vòng heteroxycloalkenyl có từ x đến y nguyên tử trên vòng. Ví dụ " C_3 - C_7 heteroxycloalkenyl" có nghĩa là hệ vòng heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 7 nguyên tử trên vòng.

Thuật ngữ "heteroaryl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) có nghĩa là heteroxyclyl thơm có từ 5 đến 14 nguyên tử trên vòng. Heteroaryl có thể là vòng đơn hoặc 2 hoặc 3 vòng ngưng tụ. Ví dụ về các heteroaryl bao gồm phần tử thể vòng 6 cạnh như pyridyl, pyrazyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, và 1,3,5-, 1,2,4- hoặc 1,2,3-triazinyl; phần tử thể vòng 5 cạnh như triazolyl, pyrrolyl, imidazyl, furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, hoặc 1,3,4-oxadiazolyl và isothiazolyl; phần tử thể vòng ngưng tụ 6/5 cạnh như imidazopyrazinyl (bao gồm imidazo[1,2-a]pyrazinyl) imidazopyridinyl (bao gồm imidazo[1,2-a]pyridinyl), imidazopyridazinyl (bao gồm imidazo[1,2-b]pyridazinyl), thiazolopyridinyl (bao gồm thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, và thiazolo[4,5-c]pyridinyl), benzo[d]thiazolyl, benzothiofuranyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, purinyl, và antranilyl; và các vòng ngưng tụ 6/6 cạnh như benzopyranyl,

quinoliny, isoquinoliny, xinoliny, quinazoliny, và benzoxaziny. Các heteroaryl cũng có thể là các dị vòng có các phần góp cộng hưởng ($4N+2$ electron pi) như pyridonyl (bao gồm pyrid-2(1*H*)-onyl và pyrid-4(1*H*)-onyl), pyrimidonyl (bao gồm pyrimid-2(1*H*)-onyl và pyrimid-4(3*H*)-onyl), pyridazin-3(2*H*)-onyl và pyrazin-2(1*H*)-onyl.

Thuật ngữ " C_x - C_y heteroaryl" có nghĩa là hệ vòng heteroaryl có từ x đến y nguyên tử trên vòng. Ví dụ " C_5 - C_6 heteroaryl" có nghĩa là hệ vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 nguyên tử trên vòng.

Thuật ngữ "heteroarylen" có nghĩa là heteroaren hóa trị hai.

Tiền tố gắn với phần tử thể nhiều thành phần chỉ áp dụng cho thành phần thứ nhất. Ví dụ, thuật ngữ "alkylxycloalkyl" chứa hai thành phần: alkyl và xycloalkyl. Do đó, tiền tố C_1 - C_6 - trên C_1 - C_6 -alkylxycloalkyl có nghĩa là thành phần alkyl của alkylxycloalkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon; tiền tố C_1 - C_6 - không mô tả thành phần xycloalkyl. Ví dụ khác, tiền tố "halo" trên haloalkyloxyalkyl nghĩa là chỉ thành phần alkyloxy của phần tử thể alkyloxyalkyl được thế bằng một hoặc nhiều gốc halogen. Nếu việc thế halogen có thể diễn ra theo cách khác hoặc bổ sung trên thành phần alkyl thì phần tử thể sẽ được mô tả là "alkyloxyalkyl được thế halogen" thay vì "haloalkyloxyalkyl" và cuối cùng là, nếu việc thế halogen có thể chỉ xảy ra trên thành phần alkyl thì phần tử thể sẽ được mô tả là "alkyloxyhaloalkyl."

Thuật ngữ "điều trị" chỉ phương pháp làm giảm nhẹ hoặc loại bỏ bệnh và/hoặc các triệu chứng đi kèm với nó.

Thuật ngữ "phòng ngừa" chỉ phương pháp phòng ngừa sự tấn công của bệnh và/hoặc các triệu chứng đi kèm nó hoặc giúp đối tượng tránh mắc bệnh. Như được dùng ở đây, "phòng ngừa" cũng bao gồm việc làm trì hoãn sự tấn công của bệnh và/hoặc các triệu chứng đi kèm nó và làm giảm nguy cơ mắc phải bệnh.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu trong điều trị" chỉ lượng hợp chất được dùng đủ để ngăn ngừa sự tiến triển của hoặc làm giảm đến mức độ nhất định đối với một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng bệnh hoặc rối loạn được điều trị.

Thuật ngữ "điều biến" chỉ khả năng của hợp chất trong việc làm tăng hoặc giảm chức năng, hoặc hoạt tính của kinaza. "Sự điều biến", như được dùng ở đây, được dự tính là bao gồm sự đối kháng, sự chủ vận, sự đối kháng một phần và/hoặc sự chủ vận một phần hoạt tính đi kèm với kinaza. Các chất ức chế kinaza là các hợp chất mà, ví dụ, liên kết, một phần hoặc hoàn toàn phong bế sự kích thích, làm giảm, ngăn chặn, làm cản trở sự hoạt hóa, vô hoạt, khử nhạy, hoặc điều chỉnh giảm sự tải nạp tín hiệu. Các chất hoạt hóa kinaza là các hợp chất mà, ví dụ, liên kết, kích thích, làm tăng, mở, hoạt hóa, thúc đẩy, tăng cường sự hoạt hóa, làm nhạy hoặc điều chỉnh tăng sự tải nạp tín hiệu.

Thuật ngữ "dược phẩm" như được dùng ở đây được dự tính là bao gồm sản phẩm chứa các thành phần xác định với lượng xác định, cũng như sản phẩm bất kỳ mà thu được, một cách trực tiếp hoặc gián tiếp, từ sự kết hợp các thành phần xác định với các lượng xác định. Thuật ngữ "dược dụng" có nghĩa là chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược phải tương thích với các thành phần khác trong dược phẩm và không gây hại đến người dùng nó.

"Đối tượng" được định nghĩa ở đây là bao gồm động vật như động vật có vú, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, loài linh trưởng (ví dụ, con người), bò, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột, chuột nhắt và các loài tương tự. Trong các phương án được ưu tiên, đối tượng là người.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ NH", như được dùng ở đây, có nghĩa là trichloetoxycarbonyl, tribromoetoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, para-nitrobenzylcarbonyl, ortho-bromobenzyloxycarbonyl, cloaxetyl, dicloaxetyl, trichloaxetyl, trifloaxetyl, phenylaxetyl, formyl, axetyl, benzoyl, tert-amyloxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, para-metoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-dimetoxybenzyl-oxycarbonyl, 4-(phenylazo)benzyloxycarbonyl, 2-furfuryl-oxycarbonyl, diphenylmetoxycarbonyl, 1,1-dimetylpropoxy-carbonyl,

isopropoxycarbonyl, phtaloyl, succinyl, alanyl, leucyl, 1-adamantyloxycarbonyl, 8-quinolyloxycarbonyl, benzyl, diphenylmetyl, triphenylmetyl, 2-nitrophenylthio, metansulfonyl, para-toluensulfonyl, N,N-dimetylaminometylen, benzyliden, 2-hydroxybenzyliden, 2-hydroxy-5-clobenzyliden, 2-hydroxy-1-naphtyl-metylen, 3-hydroxy-4-pyridylmetylen, xyclohexyliden, 2-etoxycarbonylxyclohexyliden, 2-etoxycarbonylxyclopentylidene, 2-axetylxcyclohexylidene, 3,3-dimetyl-5-oxyxyclo-hexyliden, diphenylphosphoryl, dibenzylphosphoryl, 5-metyl-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-yl-metyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, và triphenylsilyl.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ C(O)OH", như được dùng ở đây, có nghĩa là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, 1,1-dimetylpropyl, n-butyl, tert-butyl, phenyl, naphtyl, benzyl, diphenylmetyl, triphenylmetyl, para-nitrobenzyl, para-metoxymetyl, bis(para-metoxymetyl)metyl, axetylmetyl, benzoylmetyl, para-nitrobenzoylmetyl, para-bromobenzoylmetyl, para-metansulfonylbenzoylmetyl, 2-tetrahydropyranyl 2-tetrahydrofuranyl, 2,2,2-triclo-etyl, 2-(trimetylsilyl)etyl, axetoxymetyl, propionyloxymetyl, pivaloyloxymetyl, phtalimidometyl, succinimidometyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, metoxymetyl, metoxyetoxymetyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, benzyloxymetyl, metylthiometyl, 2-metylthioetyl, phenylthiometyl, 1,1-dimetyl-2-propenyl, 3-metyl-3-butenyl, alyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, dietylisopropylsilyl, tert-butyl dimetylsilyl, tert-butyl diphenylsilyl, diphenylmetylsilyl, và tert-butyl metoxyphenylsilyl.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ OH hoặc SH", như được dùng ở đây, có nghĩa là benzyloxycarbonyl, 4-nitrobenzyloxycarbonyl, 4-bromobenzyloxycarbonyl, 4-metoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-dimetoxymetoxycarbonyl, metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, 1,1-dimetylpropoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, isobutyloxycarbonyl, diphenylmetoxycarbonyl, 2,2,2-tricloetoxycarbonyl, 2,2,2-tribromoetoxycarbonyl, 2-(trimetylsilyl)etoxycarbonyl, 2-(phenylsulfonyl)etoxycarbonyl, 2-

(triphenylphosphonio)etoxycarbonyl, 2-furfuryloxycarbonyl, 1-adamantyloxycarbonyl, vinyloxycarbonyl, alyloxycarbonyl, S-benzylthiocarbonyl, 4-etoxy-1-naphtyloxycarbonyl, 8-quinolyloxycarbonyl, axetyl, formyl, cloaxetyl, dicloaxetyl, tricloaxetyl, trifloaxetyl, metoxyaxetyl, phenoxyaxetyl, pivaloyl, benzoyl, metyl, tert-butyl, 2,2,2-tricloetyl, 2-trimetylsilyletyl, 1,1-dimetyl-2-propenyl, 3-metyl-3-butenyl, alyl, benzyl (phenylmetyl), para-metoxybenzyl, 3,4-dimetoxymetyl, diphenylmetyl, triphenylmetyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, metoxymetyl, metylthiometyl, benzyloxymetyl, 2-metoxymetyl, 2,2,2-triclo-etoxy-metyl, 2-(trimetylsilyl)etoxy-metyl, 1-etoxyetyl, metansulfonyl, para-toluensulfonyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, diethylisopropylsilyl, tert-butyldimetylsilyl, tert-butyldiphenylsilyl, diphenylmetylsilyl, và tert-butylmetoxyphenylsilyl.

Hợp chất

Các chất đồng phân hình học có thể tồn tại đối với các hợp chất theo sáng chế. Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa các liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc các liên kết đôi cacbon-nitơ ở cấu hình E hoặc Z, trong đó thuật ngữ "E" biểu thị các phần tử thế thứ tự cao hơn nằm ở các phía đối diện nhau qua liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc liên kết đôi cacbon-nitơ và thuật ngữ "Z" biểu thị các phần tử thế thứ tự cao hơn nằm ở cùng phía đối với liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc liên kết đôi cacbon-nitơ như được xác định bởi quy tắc ưu tiên Cahn-Ingold-Prelog. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại dưới dạng hỗn hợp các hợp chất đồng phân "E" và "Z". Phần tử thế xung quanh xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl đôi khi được quy định là cấu hình cis hoặc trans.

Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa nguyên tử cacbon được thế không đối xứng trong cấu hình R hoặc S, trong đó các thuật ngữ "R" và "S" được định nghĩa bằng IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Các hợp chất có nguyên tử cacbon được thế không đối xứng với lượng cấu hình R và S như nhau là

raxemic ở các nguyên tử cacbon này. Các nguyên tử có lượng một cấu hình cao hơn so với lượng cấu hình còn lại được quy cho cấu hình có lượng cao hơn, tốt hơn là lượng này khoảng 85%-90%, tốt hơn nữa là lượng này khoảng 95%-99%, và tốt hơn nữa là với lượng trên 99%. Do đó, sáng chế bao gồm hỗn hợp raxemic, các chất đồng phân lập thể tương đối và tuyệt đối, và các hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể tương đối và tuyệt đối.

Các hợp chất được đánh dấu hoặc được làm giàu đồng vị

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng được làm giàu hoặc được đánh dấu đồng vị chứa một hoặc nhiều nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường thấy trong tự nhiên. Các chất đồng vị có thể là các chất đồng vị phóng xạ hoặc không phóng xạ. Các chất đồng vị của các nguyên tử như hydro, cacbon, phospho, lưu huỳnh, flo, clo, và iot bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , và ^{125}I . Các hợp chất mà chứa các chất đồng vị khác trong số này và/hoặc các nguyên tử khác là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Theo phương án khác, các hợp chất được đánh dấu đồng vị chứa các chất đồng vị đơteri (^2H), triti (^3H) hoặc ^{14}C . Các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp chung đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị này có thể được điều chế một cách thuận tiện bằng cách thực hiện các quy trình được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế và phần Sơ đồ được bộc lộ ở đây bằng cách thay thế chất không được đánh dấu bằng chất được đánh dấu đồng vị sẵn có. Trong một số trường hợp, các hợp chất có thể được xử lý bằng các chất được đánh dấu đồng vị để trao đổi nguyên tử bình thường bằng nguyên tử đồng vị của nó, ví dụ, hydro được đổi bằng đơteri bằng cách dùng axit đơteric như $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$. Ngoài cách trên, các quy trình và các chất trung gian có liên quan được mô tả, ví dụ, trong tài liệu của Lizondo, J et al., *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J et al., *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B et al., *Org Lett*, 5(7), 963 (2003); các công bố đơn quốc tế số WO1997010223, WO2005099353,

WO1995007271, WO2006008754; các patent Mỹ số 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; và các công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; và 20090082471, các phương pháp này được đính kèm theo đây bằng cách viện dẫn.

Các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế có thể được dùng làm chuẩn để xác định hiệu lực của các chất ức chế Bcl-xL trong các thử nghiệm liên kết. Các hợp chất chứa đồng vị đã được sử dụng trong nghiên cứu dược lý để kiểm tra tính chuyển hóa *in vivo* của các hợp chất bằng cách đánh giá cơ chế tác dụng và quá trình chuyển hóa của hợp chất gốc không được đánh dấu đồng vị (Blake et al. *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975)). Các nghiên cứu chuyển hóa này là quan trọng về sự an toàn, và hiệu quả của dược chất chữa bệnh, vì hợp chất hoạt tính *in vivo* được dùng cho bệnh nhân hoặc vì các chất chuyển hóa được tạo ra từ hợp chất gốc chứng tỏ là gây độc hoặc gây ung thư (Foster et al., *Advances in Drug Research* Vol. 14, pp. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al., *J. Labelled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999)).

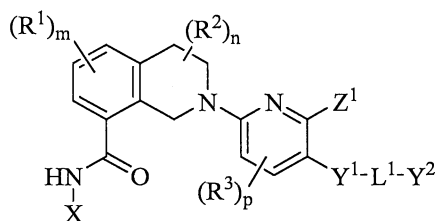
Ngoài ra, các dược chất chứa đồng vị không có hoạt tính phóng xạ, như các dược chất được đơteri hóa được gọi là “các dược chất nặng” cũng có thể được dùng để điều trị các bệnh và các tình trạng bệnh có liên quan đến hoạt tính Bcl-xL. Việc tăng lượng đồng vị có trong hợp chất lên trên mức có trong tự nhiên của nó được gọi là việc làm giàu. Ví dụ về lượng làm giàu bao gồm khoảng từ 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96, đến khoảng 100mol%. Việc thay thế đến khoảng 15% nguyên tử bình thường bằng nguyên tử đồng vị nặng đã được thực hiện và duy trì trong khoảng vài ngày đến vài tuần ở động vật có vú, bao gồm loài gặm nhấm và chó, với tác dụng phụ quan sát được là tối thiểu (Czajka D M và Finkel A J, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1960 84: 770; Thomson J F, *Ann.*

New York Acad. Sci 1960 84: 736; Czakja D M et al., Am. J. Physiol. 1961 201: 357). Việc thay thế cấp cao đến mức 15%-23% trong dịch cơ thể người bằng đoteri được phát hiện là không gây độc hại (Blagojevic N et al. in "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G và Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp.125-134; Diabetes Metab. 23: 251 (1997)).

Việc đánh dấu đồng vị bền của dược chất có thể thay đổi các tính chất hóa lý của nó như pKa và độ tan trong lipid. Các tác dụng và các biến đổi này có thể tác động đến đáp ứng dược động lực học của phân tử dược chất nếu việc thế đồng vị tác động đến vùng liên quan đến tương tác phối tử-thụ thể. Mặc dù một số tính chất vật lý của phân tử được đánh dấu đồng vị bền là khác với các tính chất vật lý của phân tử không được đánh dấu, nhưng các tính chất hóa học và sinh học là giống, với một ngoại lệ quan trọng: vì khối lượng nguyên tử đồng vị nặng gia tăng nên liên kết bất kỳ có liên quan đến nguyên tử đồng vị nặng này và nguyên tử khác sẽ trở nên mạnh hơn so với liên kết tương tự giữa nguyên tử đồng vị nhẹ và nguyên tử đó. Do đó, việc kết hợp nguyên tử đồng vị ở vị trí chuyển hóa hoặc biến đổi enzym sẽ làm chậm các phản ứng, có khả năng làm thay đổi biên dạng dược động học hoặc hiệu quả so với hợp chất không được đánh dấu đồng vị.

Các nhóm thích hợp đối với X , Y^1 , L^1 , Y^2 , Z^1 , R^1 , R^2 , R^3 , m , n , và p trong các hợp chất có công thức (I) được chọn một cách độc lập. Các phương án được mô tả trong sáng chế có thể được kết hợp. Kết hợp này được dự tính và nằm trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ, dự tính là các phương án đối với nhóm bất kỳ trong số X , Y^1 , L^1 , Y^2 , Z^1 , R^1 , R^2 , R^3 , m , n , và p có thể được kết hợp với các phương án các phương án được định nghĩa cho nhóm bất kỳ khác trong số X , Y^1 , L^1 , Y^2 , Z^1 , R^1 , R^2 , R^3 , m , n , và p .

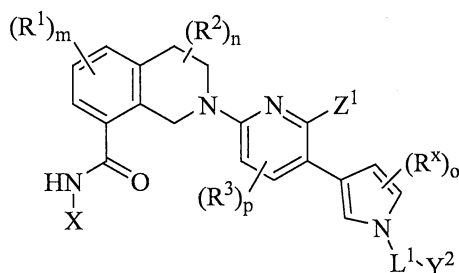
Do đó, một phương án của sáng chế đề cập đến các hợp chất và các muối được dụng của nó, mà hữu dụng làm các chất ức chế các protein Bcl-xL chống sự chết tế bào theo chương trình, các hợp chất này có công thức (I):



Công thức (I),

như được xác định trên đây.

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



Công thức (II)

và các muối được dụng của nó, trong đó X, L¹, Y², Z¹, R¹, R², R³, m, n, và p là như được mô tả ở đây cho Công thức (I); R^x là như được mô tả ở đây cho phần tử thế trên Y¹, và o bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất, và các muối được dụng của nó, hữu dụng làm các chất ức chế các protein Bcl-xL chống sự chết tế bào theo chương trình, hợp chất này có công thức (II) như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II) được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-xyano-2-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrol-3-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-xyano-2-metyl-1-[2-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)etyl]-1H-pyrol-3-yl}pyridin-2-carboxylic;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-[5-cyano-2-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrrol-3-yl]-6-[(methylsulfonyl)carbamoyl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamid;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-[5-cyano-2-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrrol-3-yl]-6-[(cyclopropylsulfonyl)carbamoyl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamid;

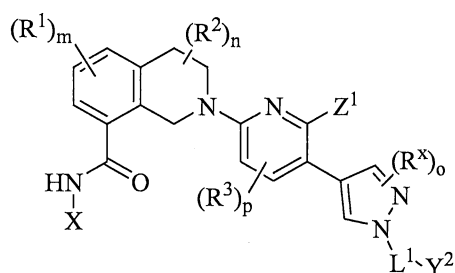
axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-cyano-1-{[3-methoxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-2-methyl-1H-pyrrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-cyano-2-methyl-1-(2-oxatriacyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrrol-3-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-cyano-2-methyl-1-[(3-methyl-2-oxatriacyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)methyl]-1H-pyrrol-3-yl}pyridin-2-carboxylic;

và các muối được dụng của nó.

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



Công thức (III)

và các muối được dụng của nó, trong đó X, L¹, Y², Z¹, R¹, R², R³, m, n, và p là như được mô tả ở đây cho Công thức (I); R^x là như được mô tả ở đây cho phần tử thế trên Y¹, và o bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất, và các muối được dụng của nó, hữu dụng làm các chất ức chế các protein Bcl-xL chống sự chết tế bào theo chương trình, hợp chất này có công thức (III) như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III) được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[trixyclo[3.3.1.¹₃,⁷]_{dec}-1-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3,5-dimetyl-1-(trixyclo[3.3.1.¹₃,⁷]_{dec}-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.¹₃,⁷]_{dec}-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(spiro[3.5]non-7-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3,5-dimetyltrixyclo[3.3.1.¹₃,⁷]_{dec}-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-hydroxytrixyclo[3.3.1.¹₃,⁷]_{dec}-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-metoxyltrixyclo[3.3.1.¹₃,⁷]_{dec}-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(2-methoxyethoxy)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(3,5,7-trimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-bromotrixylo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(propan-2-yloxy)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-oxatrixylo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-4,4-dimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(morpholin-4-yl)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-methoxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{6-[(methylsulfonyl)carbamoyl]-5-[5-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{6-[(cyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-5-[5-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-[5-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-(2H-tetrazol-5-yl)pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

axit 3-[5-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-([1,3]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({3-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}methyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-cyano-1-[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 3-[5-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-([1,3]thiazolo[4,5-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 3-[5-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-([1,3]thiazolo[4,5-c]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3,5-dimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-(1-{[3-methoxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-[(methylsulfonyl)carbamoyl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-methoxy-5,7-dimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-(1-{[3-methoxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-[(morpholin-4-ylsulfonyl)carbamoyl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-[5-(1-{[3-methoxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-[[trifluoromethyl)sulfonyl]carbamoyl]pyridin-2-yl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{6-[(cyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-5-(1-{[3-methoxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-clo-1-[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-1-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)(1,1-²H₂)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(2-methoxyethoxy)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-methoxyethyl)cyclooctyl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-methyl-1-{[3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethoxy)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[2-(2-methoxyethyl)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-methyl-1-(2-oxatriacyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({3-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}methyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-methyl-1-({1-[2-(methylsulfonyl)ethoxy]cyclooctyl}methyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 3-[5-metyl-1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-([1,3]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyle)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(imidazo[1,2-a]pyrazin-2-ylcarbamoyle)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

2-{6-[(metylsulfonyl)carbamoyle]-5-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-yl}-N-([1,3]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

axit 6-[8-(imidazo[1,2-b]pyridazin-2-ylcarbamoyle)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-([1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-ylcarbamoyle)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyle)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(5-metoxyspiro[2.5]oct-5-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyle)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-{2-[2-(2-metoxietoxy)etoxy]etoxy}trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyle)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{[3-(metylsulfonyl)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyle)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({3,5-dimetyl-7-[2-(metylamino)etoxy]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

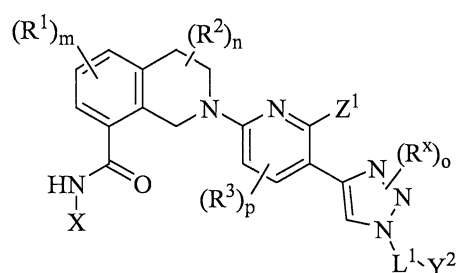
axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{[3-(2-{2-[2-(metyl-amino)etoxy]etoxy}etoxy)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({8-[(benzyloxy)carbonyl]-8-azabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}metyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3,5-dimetyl-7-(2-{2-[2-(metyl-amino)etoxy]etoxy}etoxy)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

và các muối được dụng của nó.

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



Công thức (IV)

và các muối được dụng của nó, trong đó X, L¹, Y², Z¹, R¹, R², R³, m, n, và p là như được mô tả ở đây cho Công thức (I); R^x là như được mô tả ở đây cho phần tử thế trên Y¹, và o bằng 0 hoặc 1.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất, và các muối được dụng của nó, hữu dụng làm các chất ức chế các protein Bcl-xL chống sự chết tế bào theo chương trình, hợp chất này có công thức (IV) như được xác định trên đây.

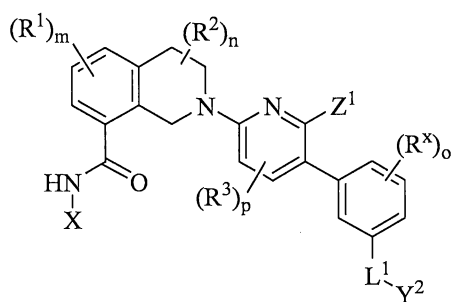
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IV) được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

và các muối được dụng của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến một số hợp chất cụ thể có công thức (V):



Công thức (V)

và các muối được dụng của nó như được liệt kê dưới đây.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến một số hợp chất cụ thể, và các muối được dụng của nó, hữu dụng làm các chất ức chế các protein Bcl-xL chống sự chết tế bào theo chương trình, các hợp chất này được liệt kê dưới đây.

Các hợp chất cụ thể có công thức (V) được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-4-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-methyl-3-[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethoxy]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{3-[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethoxy]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-methyl-3-[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yloxy]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-cyano-3-[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylamino]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-cyano-3-[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfanyl]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-methyl-3-{[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylcarbonyl]amino}phenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-methyl-3-[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfamoyl]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-methyl-3-{methyl[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylcarbonyl]amino}phenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-methyl-3-[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylcarbamoyl]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{metyl[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl]amino}phenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[2-xyano-3-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-carboxylic;

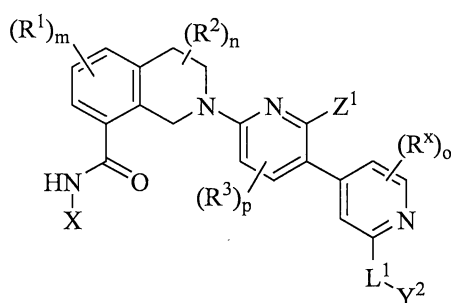
axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{metyl[(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]carbamoyl}phenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-3-[metyl(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylcarbonyl)amino]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{metyl[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]sulfamoyl}phenyl)pyridin-2-carboxylic;

và các muối được dụng của nó.

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



Công thức (VI)

và các muối được dụng của nó, trong đó X, L¹, Y², Z¹, R¹, R², R³, m, n, và p là như được mô tả ở đây cho Công thức (I); R^x là như được mô tả ở đây cho phần tử thế trên Y¹, và o bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất, và các muối được dụng của nó, hữu dụng làm các chất ức chế các protein Bcl-xL chống sự chết tế bào theo chương trình, hợp chất này có công thức (VI) như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (VI) được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2'-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethoxy)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-methyl-2'-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethoxy)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2'-[xyclooctyl(methyl)amino]-3'-methyl-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-methyl-2'-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfonyl)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-methyl-2'-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfonyl)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-methyl-2'-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylamino)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

và các muối được dụng của nó.

Dược phẩm, liệu pháp kết hợp, phương pháp điều trị và việc dùng thuốc

Phương án khác của sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và tá dược.

Phương án khác của sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư ở động vật có vú bao gồm việc cho đối tượng này dùng lượng chấp nhận được trong điều trị của hợp chất có công thức (I).

Phương án khác của sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh tự miễn ở động vật có vú bao gồm việc cho đối tượng này dùng lượng chấp nhận được trong điều trị của hợp chất có công thức (I).

Phương án khác của sáng chế đề cập đến các dược phẩm để điều trị các bệnh trong đó có sự biểu hiện của các protein Bcl-xL chống sự chết tế bào theo chương trình, các dược phẩm này chứa tá dược và lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức (I).

Phương án khác của sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ở bệnh nhân trong đó có sự biểu hiện của các protein Bcl-xL chống sự chết tế bào theo chương trình, phương pháp này bao gồm cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức (I).

Phương án khác của sáng chế mô tả dược phẩm để điều trị bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tủy xương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, u lympho thể nang, các bệnh lý ác tính của tổ chức lympho có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u hắc sắc tố, bệnh bạch cầu tủy bào, u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc bệnh ung thư lá lách, dược phẩm này chứa tá dược và lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức (I).

Phương án khác của sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tủy xương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, u lympho thể nang, các bệnh lý ác tính của tổ chức lympho có

nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u hắc sắc tố, bệnh bạch cầu tủy bào, u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc bệnh ung thư lá lách ở bệnh nhân, phương pháp này bao gồm cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức (I).

Phương án khác của sáng chế mô tả các dược phẩm để điều trị các bệnh mà trong đó có sự biểu hiện của các protein Bcl-xL chống sự chết tế bào theo chương trình, các dược phẩm này chứa tá dược và lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức (I) và lượng hữu hiệu trong điều trị của một chất điều trị khác hoặc nhiều hơn một chất điều trị khác.

Phương án khác của sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ở bệnh nhân trong đó có sự biểu hiện của các protein Bcl-xL chống sự chết tế bào theo chương trình, phương pháp này bao gồm cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức (I) và lượng hữu hiệu trong điều trị của một chất điều trị khác hoặc nhiều hơn một chất điều trị khác.

Phương án khác của sáng chế mô tả dược phẩm để điều trị bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tủy xương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, u lympho thể nang, các bệnh lý ác tính của tổ chức lympho có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u hắc sắc tố, bệnh bạch cầu tủy bào, u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, u tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc bệnh ung thư lá lách, dược phẩm này chứa tá dược và lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức (I) và lượng hữu hiệu trong điều trị của một chất điều trị khác hoặc nhiều hơn một chất điều trị khác.

Phương án khác của sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tủy xương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, bệnh ung thư đại trực

tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, u lympho thể nang, các bệnh lý ác tính của tổ chức lympho có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u hắc sắc tố, bệnh bạch cầu tủy bào, u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, u tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc bệnh ung thư lá lách ở bệnh nhân, phương pháp này bao gồm cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức (I) và lượng hữu hiệu trong điều trị của một chất điều trị khác hoặc nhiều hơn một chất điều trị khác.

Chất chuyển hóa của hợp chất có công thức (I), được tạo ra bằng quy trình chuyển hóa in vitro hoặc in vivo, cũng có thể hữu dụng để điều trị các bệnh liên quan đến các protein Bcl-xL chống sự chết tế bào theo chương trình.

Các hợp chất tiền chất nhất định mà có thể được chuyển hóa in vitro hoặc in vivo để tạo thành các hợp chất có công thức (I) cũng có thể hữu dụng để điều trị các bệnh có liên quan đến sự biểu hiện của các protein Bcl-xL chống sự chết tế bào theo chương trình.

Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại dưới dạng các muối cộng axit, các muối cộng bazơ hoặc các ion lưỡng tính. Các muối của hợp chất này được điều chế trong quá trình tách hoặc sau khi tinh chế hợp chất. Các muối cộng axit của hợp chất là các muối thu được từ phản ứng của hợp chất với axit. Ví dụ, các muối axetat, adipat, alginat, bicacbonat, xitrat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, digluconat, format, fumarat, glyxerophosphat, glutamat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactobionat, lactat, maleat, mesitylensulfonat, metansulfonat, naphtylensulfonat, nicotinat, oxalat, pamoat, pectinat, persulfat, phosphat, picrat, propionat, succinat, tartrat, thioxyanat, tricloaxetic, trifloaxetic, para-toluensulfonat, và undecanoat của hợp chất được dự tính là nằm trong phạm vi của sáng chế. Các muối cộng bazơ của hợp chất là

các muối thu được từ phản ứng của hợp chất với hydroxit, cacbonat hoặc bicarbonat của các cation như lithi, natri, kali, canxi, và magie.

Hợp chất có công thức (I) có thể được dùng, ví dụ, trong má, trong mắt, qua đường miệng, bằng cách thẩm thấu, ngoài đường tiêu hóa (trong bắp, trong màng bụng, trong xương ức, trong tĩnh mạch, dưới da), qua trực tràng, khu trú, qua chân bì hoặc qua âm đạo.

Lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức (I) tùy thuộc vào đối tượng nhận việc điều trị, rối loạn được điều trị và độ nặng của nó, dược phẩm chứa hợp chất, thời gian dùng, cách dùng, khoảng thời gian điều trị, hiệu lực của hợp chất, tốc độ thanh thải của nó và có hay không dùng đồng thời thuốc khác. Lượng hợp chất có công thức (I) theo sáng chế được dùng để bào chế được phẩm để dùng hàng ngày cho bệnh nhân dưới dạng liều đơn hoặc các phân liều là nằm trong khoảng từ 0,03 đến 200mg/kg thể trọng. Các dược phẩm đơn liều chứa các lượng này hoặc kết hợp các phân lượng của chúng.

Hợp chất có công thức (I) có thể được dùng cùng hoặc không cùng với tá dược. Tá dược bao gồm, ví dụ, chất bao nang hoặc chất phụ gia như các chất gia tăng sự hấp thụ, chất chống oxy hóa, chất kết dính, chất đệm, chất phủ, chất màu, chất pha loãng, chất gây rã, chất nhũ hóa, chất độn, hương liệu, chất làm ẩm, chất làm trơn, chất tạo mùi, chất bảo quản, chất đẩy, chất làm giải phóng, chất khử trùng, chất làm ngọt, chất làm hòa tan, chất làm ướt, và các hỗn hợp của chúng.

Các tá dược để bào chế các dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) để dùng qua đường miệng dưới dạng liều rắn bao gồm, ví dụ, aga, axit alginic, nhôm hydroxit, rượu benzylic, benzyl benzoat, 1,3-butylen glycol, carbomer, dầu thầu dầu, xenluloza, xenluloza axetat, bơ cacao, tinh bột ngô, dầu ngô, dầu hạt bông, cross-povidon, diglyxerit, etanol, etyl xenluloza, etyl laureat, etyl oleat, các este của axit béo, gelatin, dầu mầm, glucoza, glyxerol, dầu lạc, hydroxypropylmetyl xenluloza, isopropanol, nước muối đẳng trương, lactoza, magie hydroxit, magie stearat, malt, manitol, monoglyxerit, dầu ôliu, dầu lạc,

các muối kali phosphat, tinh bột khoai tây, povidon, propylen glycol, dung dịch Ringer, dầu cây rum, dầu vừng, natri carboxymetyl xenluloza, các muối natri phosphat, natri lauryl sulfat, natri sorbitol, dầu đậu nành, axit stearic, stearyl fumarat, sucroza, các chất hoạt động bề mặt, talc, tragacan, rượu tetrahydrofurfuryl, triglyxerit, nước, và các hỗn hợp của chúng. Các tá dược để điều chế dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo sáng chế để dùng trong mắt hoặc qua đường miệng dưới dạng liều lỏng bao gồm, ví dụ, 1,3-butylen glycol, dầu thầu dầu, dầu ngô, dầu hạt bông, etanol, các este của axit béo và sorbitan, dầu mầm, dầu lạc, glyxerol, isopropanol, dầu ôliu, các polyetylen glycol, propylen glycol, dầu vừng, nước và các hỗn hợp của chúng. Các tá dược để bào chế dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo sáng chế để dùng bằng cách thẩm thấu bao gồm, ví dụ, cloflohydrocarbon, etanol, nước và các hỗn hợp của chúng. Các tá dược để bào chế dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo sáng chế để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm, ví dụ, 1,3-butandiol, dầu thầu dầu, dầu ngô, dầu hạt bông, dextroza, dầu mầm, dầu lạc, liposom, axit oleic, dầu ôliu, dầu lạc, dung dịch Ringer, dầu cây rum, dầu vừng, dầu đậu nành, U.S.P. hoặc dung dịch natri clorua đẳng trương, nước và các hỗn hợp của chúng. Các tá dược để bào chế dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo sáng chế để dùng qua trực tràng hoặc qua âm đạo bao gồm, ví dụ, bơ cacao, polyetylen glycol, sáp và các hỗn hợp của chúng.

Hợp chất có công thức (I) có biểu hiện là hữu dụng khi được dùng với các chất alkyl hóa, các chất ức chế sự tạo mạch, các kháng thể, các chất chống chuyển hóa, các chất chống gián phân, các chất chống tăng sinh, các chất kháng virus, các chất ức chế aurora kinaza, các chất ức chế chất thúc đẩy sự chết tế bào theo chương trình khác (ví dụ, Bcl-xL, Bcl-w và Bfl-1), các chất hoạt hóa quá trình thụ thể chết, các chất ức chế Bcr-Abl kinaza, các kháng thể BiTE (chất đàn xếp tế bào T đặc hiệu kép: Bi-Specific T cell Engager), các chất liên hợp dược chất kháng thể, các chất cải biến đáp ứng sinh học, các chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin, các chất ức chế chu trình tế bào, các chất ức chế xyclooxygenaza-2, các DVD, các chất ức chế thụ thể tương tự gen gây ung thư virus bệnh bạch

cầu (ErbB2), các chất ức chế yếu tố tăng trưởng, các chất ức chế protein sốc nhiệt (heat shock protein: HSP)-90, các chất ức chế histon deacetylaza (HDAC), các liệu pháp hormon, các chất miễn dịch, các chất ức chế các protein chết tế bào theo chương trình (IAPs), các chất kháng sinh xen giữa, các chất ức chế kinaza, các chất ức chế kinesin, các chất ức chế Jak2, các chất ức chế đích của rapamycin ở động vật có vú, các microRNA, các chất ức chế kinaza được điều hòa bằng tín hiệu ngoại bào được hoạt hóa bằng chất gây gián phân, các protein liên kết đa hóa trị, các thuốc chống viêm không steroid (NSAID), các chất ức chế poly ADP (adenosin diphosphat)-riboza polymeraza (PARP), các chất điều trị hóa học platin, các chất ức chế kinaza giống polo (polo-like kinase: Plk), các chất ức chế phosphoinositit-3 kinaza (PI3K), các chất ức chế proteasom, các chất tương tự purin, các chất tương tự pyrimidin, các chất ức chế thụ thể tyrosin kinaza, các alkaloid thực vật retinoid/deltaoid, các axit ribonucleic ức chế nhỏ (siRNA), các chất ức chế topoisomeraza, các chất ức chế ubiquitin ligaza, và các chất tương tự, và kết hợp với một hoặc nhiều chất này.

Các kháng thể BiTE là các kháng thể đặc hiệu kép hướng các tế bào T tấn công các tế bào ung thư bằng cách liên kết đồng thời hai tế bào này. Sau đó tế bào tấn công tế bào ung thư đích. Ví dụ về các kháng thể BiTE bao gồm adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) và các chất tương tự. Không giới hạn bởi giả thuyết bất kỳ, một trong số các cơ chế mà qua đó các tế bào T gây ra sự chết tế bào theo chương trình của tế bào ung thư đích là bằng cách xuất ra khỏi tế bào (exocytosis) các thành phần hạt hủy tế bào, mà bao gồm perforin và granzym B.

Các siRNA là các phân tử có các chất nền ARN nội sinh hoặc các nucleotit được cải biến hóa học. Các cải biến này không hủy hoại hoạt tính tế bào mà làm tăng độ ổn định và/hoặc tăng hiệu lực tế bào. Ví dụ về các cải biến hóa học bao gồm các nhóm phosphorothioat, 2'-deoxynucleotit, các ribonucleotit chứa 2'-OCH₃-, các 2'-F-ribonucleotit, các 2'-metoxyetyl ribonucleotit, các kết hợp của chúng và các chất tương tự. siRNA có thể có chiều dài thay đổi (ví dụ,

10-200 bps) và cấu trúc thay đổi (ví dụ, cặp tóc, các chuỗi đơn/kép, cấu trúc phòng, cấu trúc khóa/ngắt quãng, cấu trúc ghép đôi không xứng) và được xử lý trong các tế bào để gây ra sự bất hoạt gen hoạt tính. siRNA sợi kép (dsRNA) có thể có một số nucleotit giống nhau trên mỗi sợi (các đầu bằng) hoặc các đầu không đối xứng (các phần nhô ra). Phần nhô ra của 1-2 nucleotit có thể có trên sợi có nghĩa và/hoặc sợi đối nghĩa, cũng như có trên các đầu 5'- và/hoặc 3'- của sợi nhất định. Ví dụ, các siRNA hướng đích Mcl-1 đã được chứng minh là làm gia tăng hoạt tính của ABT-263, (tức là, N-(4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetyl-1-xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)benzensulfonamit) hoặc ABT-737 (tức là, N-(4-(4-((4'-clo(1,1'-biphenyl)-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(dimethylamino)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-nitrobenzensulfonamit) trong nhiều dòng tế bào khối u (Tse et. al, *Cancer Research* 2008, 68(9), 3421 và các viện dẫn trong đó).

Các protein liên kết đa hóa trị là các protein liên kết chứa hai hoặc nhiều vị trí liên kết kháng nguyên. Các protein liên kết đa hóa trị được cấu trúc để có ba hoặc nhiều vị trí liên kết kháng nguyên và thường là các kháng thể không có trong tự nhiên. Thuật ngữ “protein liên kết đa hiệu” có nghĩa là protein liên kết có thể liên kết hai hoặc nhiều đích có liên quan hoặc không liên quan. Các protein liên kết vùng biến đổi kép (Dual variable domain: DVD) là các protein liên kết hóa trị bốn hoặc đa hóa trị chứa hai hoặc nhiều vị trí liên kết kháng nguyên. Các DVD này có thể là đặc hiệu đơn (tức là, có khả năng liên kết một antigen) hoặc đa hiệu (tức là, có khả năng liên kết hai hoặc nhiều kháng nguyên). Các protein liên kết DVD chứa hai polypeptit DVD chuỗi nặng và hai polypeptit DVD chuỗi nhẹ được gọi là DVD Ig. Mỗi nửa của DVD Ig chứa polypeptit DVD chuỗi nặng, polypeptit DVD chuỗi nhẹ, và hai vị trí liên kết kháng nguyên. Mỗi vị trí liên kết chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ với tổng cộng 6 CDR tham gia trong liên kết kháng nguyên trên một vị trí liên kết kháng nguyên.

Các chất alkyl hóa bao gồm altretamin, AMD-473, AP-5280, apaziquon, bendamustin, brostallicin, busulfan, carboquon, carmustin (BCNU), chlorambucil, CLORETAZINE® (laromustin, VNP 40101M), xyclophosphamit, decarbazin, estramustin, fotemustin, glufosfamid, ifosfamid, KW-2170, lomustin (CCNU), mafosfamid, melphalan, mitobronitol, mitolactol, nimustin, N-oxit khói nitơ, ranimustin, temozolomit, thiotepa, TREANDA® (bendamustin), treosulfan, rofosfamid và các chất tương tự.

Các chất ức chế sự tạo mạch bao gồm các chất ức chế thụ thể tyrosin kinaza đặc hiệu nội mô (Tie-2), các chất ức chế thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (EGFR), các chất ức chế thụ thể yếu tố phát triển insulin-2 (IGFR-2), các chất ức chế chất nền metalloproteinaza-2 (MMP-2), các chất ức chế chất nền metalloproteinaza-9 (MMP-9), các chất ức chế thụ thể yếu tố phát triển có nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGFR), các chất tương tự thrombospondin, các chất ức chế thụ thể tyrosin kinaza yếu tố phát triển nội mô mạch (VEGFR) và các chất tương tự.

Các chất chống chuyển hóa bao gồm ALIMTA® (pemetrexed dinatri, LY231514, MTA), 5-azacitidin, XELODA® (capecitabin), carmofur, LEUSTAT® (cladribin), clofarabin, cytarabin, cytarabin ocfosfat, cytosin arabinosit, decitabin, deferoxamin, doxifluridin, eflornithin, EICAR (5-etynyl-1-β-D-ribofuranosylimidazol-4-carboxamid), enocitabin, ethnylcytidin, fludarabin, 5-flouraxil một mình hoặc kết hợp với leucovorin, GEMZAR® (gemcitabin), hydroxyure, ALKERAN®(melphalan), mercaptopurin, 6-mercaptopurin ribosit, methotrexat, axit mycophenolic, nelarabin, nolatrexed, ocfosfat, pelitrexol, pentostatin, raltitrexed, Ribavirin, triapin, trimetrexat, S-1, tiazofurin, tegafur, TS-1, vidarabin, UFT và các chất tương tự.

Các chất kháng virus bao gồm ritonavir, hydroxycloquin và các chất tương tự.

Các chất ức chế aurora kinaza bao gồm ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, các chất ức chế kinaza đặc hiệu aurora A, các chất ức chế kinaza đặc hiệu aurora B và các chất ức chế kinaza pan-Aurora và các chất tương tự.

Các chất ức chế protein Bcl-2 bao gồm AT-101 ((-)-gossypol), GENASENSE® (G3139 hoặc oblimersen (oligonucleotit đối nghĩa hướng đích Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-clo(1,1'-biphenyl)-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(dimethylamino)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-nitrobenzensulfonamit (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetyl-1-xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)benzensulfonamit (ABT-263), GX-070 (obatoclax) và các chất tương tự.

Các chất ức chế Bcr-Abl kinaza bao gồm DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) và các chất tương tự.

Các chất ức chế CDK bao gồm AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopyridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitin), ZK-304709 và các chất tương tự.

Các chất ức chế COX-2 bao gồm ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX® (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metyl-2-(3,4-dimetylphenyl)-1-(4-sulfamoylphenyl-1H-pyrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) và các chất tương tự.

Các chất ức chế EGFR bao gồm ABX-EGF, anti-EGFR immunoliposom, EGF-vacxin, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, các kháng thể IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib hoặc OSI-774), TP-38, protein dung hợp EGFR, TYKERB® (lapatinib) và các chất tương tự.

Các chất ức chế thụ thể ErbB2 bao gồm CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, pertuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vắc xin HER2), APC-8024 (vắc xin HER-2), kháng thể đặc hiệu kép kháng HER/2neu, B7.her2IgG3, các kháng thể đặc hiệu kép ba chức năng AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 và các chất tương tự.

Các chất ức chế histon deacetylaza bao gồm depsipeptit, LAQ-824, MS-275, trapoxin, axit suberoylanilic hydroxamic (SAHA), TSA, axit valproic và các chất tương tự.

Các chất ức chế HSP-90 bao gồm 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamycin, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB® (kháng thể tái tổ hợp của người đối với HSP-90), NCS-683664, PU24FcI, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 và các chất tương tự.

Các chất ức chế protein chết tế bào theo chương trình bao gồm HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 và các chất tương tự.

Các liên hợp dược chất kháng thể bao gồm anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 và các chất tương tự.

Các chất hoạt hóa quá trình thụ thể chết bao gồm TRAIL, các kháng thể hoặc các chất khác mà hướng đích TRAIL hoặc các thụ thể chết (ví dụ, DR4 và DR5) như Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145 (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 và trastuzumab.

Các chất ức chế kinesin bao gồm các chất ức chế Eg5 như AZD4877, ARRY-520; các chất ức chế CENPE như GSK923295A và các chất tương tự.

Các chất ức chế JAK-2 bao gồm CEP-701 (lesaurtinib), XL019 và INCB018424 và các chất tương tự.

Các chất ức chế MEK bao gồm ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 và các chất tương tự.

Các chất ức chế mTOR bao gồm AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamycin, temsirolimus, các chất ức chế TORC1/TORC2 cạnh tranh ATP, bao gồm PI-103, PP242, PP30, Torin 1 và các chất tương tự.

Các thuốc chống viêm không steroid bao gồm AMIGESIC[®] (salsalate), DOLOBID[®] (diflunisal), MOTRIN[®] (ibuprofen), ORUDIS[®] (ketoprofen), RELAFEN[®] (nabumeton), FELDENE[®] (piroxicam), kem ibuprofen, ALEVE[®] (naproxen) và NAPROSYN[®] (naproxen), VOLTAREN[®] (diclofenac), INDOCIN[®] (indomethacin), CLINORIL[®] (sulindac), TOLECTIN[®] (tolmetin), LODINE[®] (etodolac), TORADOL[®] (ketorolac), DAYPRO[®] (oxaprozin) và các nhóm thuốc tự.

Các chất ức chế PDGFR bao gồm C-451, CP-673, CP-868596 và các chất tương tự.

Các chất điều trị hóa học platin bao gồm cisplatin, ELOXATIN[®] (oxaliplatin) eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, PARAPLATIN[®] (carboplatin), satraplatin, picoplatin và các chất tương tự.

Các chất ức chế kinaza giống polo bao gồm BI-2536 và các chất tương tự.

Các chất ức chế phosphoinositit-3 kinaza (PI3K) bao gồm wortmannin, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 và các chất tương tự.

Các chất tương tự thrombospondin bao gồm ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 và các chất tương tự.

Các chất ức chế VEGFR bao gồm AVASTIN[®] (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME[™] (ribozym ức chế sự tạo mạch (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) và Chiron, (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR[®] (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib

(PTK-787, ZK-222584), SUTENT[®] (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA[™] (vandetanib, ZD-6474) và các chất tương tự.

Các chất kháng sinh bao gồm các chất kháng sinh xen giữa aclarubixin, actinomycin D, amrubixin, annamycin, adriamycin, BLENOXANE[®] (bleomycin), daunorubixin, CAELYX[®] hoặc MYOCET[®] (liposomal doxorubixin), elsamitruxin, epirbuxin, glarbuixin, ZAVEDOS[®] (idarubixin), mitomycin C, nemorubixin, neocarzinostatin, peplomycin, pirarubixin, rebeccamycin, stimalamer, streptozoxin, VALSTAR[®] (valrubixin), zinostatin và các chất tương tự.

Các chất ức chế topoisomeraza bao gồm aclarubixin, 9-aminocamptothecin, amonafide, amsacrin, becatecarin, belotecan, BN-80915, CAMPTOSAR[®] (irinotecan hydroclorua), camptothecin, CARDIOXANE[®] (dexrazoxin), diflomotecan, edotecarin, ELLENCE[®] hoặc PHARMORUBICIN[®] (epirubixin), etoposide, exatecan, 10-hydroxycamptothecin, gimatecan, lurtotecan, mitoxantron, orathecin, pirarbuxin, pixantron, rubitecan, sobuzoxan, SN-38, tafluposide, topotecan và các chất tương tự.

Các kháng thể bao gồm AVASTIN[®] (bevacizumab), các kháng thể đặc hiệu CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX[®] (cetuximab), HUMAX-CD4[®] (zanolimumab), các kháng thể đặc hiệu IGF1R, lintuzumab, PANOREX[®] (edrecolomab), RENCAREX[®] (WX G250), RITUXAN[®] (rituximab), ticilimumab, trastuzumab, các kháng thể CD20 typ I và II và các chất tương tự.

Các liệu pháp hormon bao gồm ARIMIDEX[®] (anastrozol), AROMASIN[®] (exemestan), arzoxifen, CASODEX[®] (bicalutamit), CETROTIDE[®] (cetorelix), degarelix, deslorelin, DESOPAN[®] (trilostan), dexamethason, DROGENIL[®] (flutamit), EVISTA[®] (raloxifen), AFEMA[™] (fandrozol), FARESTON[®] (toremifen), FASLODEX[®] (fulvestrant), FEMARA[®] (letrozol), formestan, glucocorticoid, HECTOROL[®] (doxercalciferol), RENAGEL[®] (sevelamer cacbonat), lasofoxifen, leuprolide axetat, MEGACE[®] (megesterol), MIFEPREX[®] (mifepriston), NILANDRON[™] (nilutamit), NOLVADEX[®]

(tamoxifen xitrat), PLENAXIS™ (abarelix), prednison, PROPECIA® (finasteride), rilostan, SUPREFACT® (buserelin), TRELSTAR® (hormon giải phóng hormon lutein hóa (luteinizing hormone releasing hormone: LHRH)), VANTAS® (Histrelin implant), VETORYL® (trilostan hoặc modrastan), ZOLADEX® (fosrelin, goserelin) và các chất tương tự.

Các deltoit và retinoit bao gồm seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinit, PANRETIN® (aliretinoin), ATRAGEN® (liposomal tretinoin), TARGRETIN® (bexaroten), LGD-1550 và các chất tương tự.

Các chất ức chế PARP bao gồm ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 và các chất tương tự.

Các alkaloit thực vật bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vincristin, vinblastin, vindesin, vinorelbin và các chất tương tự.

Các chất ức chế proteasom bao gồm VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 và các chất tương tự.

Ví dụ về các chất miễn dịch bao gồm các interferon và các chất tăng cường miễn dịch khác. Các interferon bao gồm interferon alpha, interferon alpha-2a, interferon alpha-2b, interferon beta, interferon gama-1a, ACTIMMUNE® (interferon gama-1b) hoặc interferon gama-n1, các kết hợp của chúng và các chất tương tự. Các chất khác bao gồm ALFAFERONE®, (IFN-α), BAM-002 (glutathion được oxy hóa), BEROMUN® (tasonermin), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (kháng nguyên lympho bào độc hại tế bào 4 (cytotoxic lymphocyte antigen 4)), decarbazin, denileukin, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinan, interferon bạch cầu alpha, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), u hắc sắc tố vắc xin, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicin), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pentumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilan,

teceleukin, THERACYS® (Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (chất điều trị miễn dịch, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Specific Substance of Maruyama (SSM)), WF-10 (Tetraclo decoxide (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleukin), ZADAXIN® (thymalfasin), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetan) và các chất tương tự.

Các chất cải biến đáp ứng sinh học là các chất mà cải biến các cơ chế phòng vệ của sinh vật sống hoặc các đáp ứng sinh học, như khả năng sống sót, phát triển hoặc biệt hóa của các tế bào mô hướng chúng có hoạt tính kháng khối u và bao gồm krestin, lentinan, sizofiran, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex và các chất tương tự.

Các chất tương tự pyrimidin bao gồm xytarabin (ara C hoặc Arabinoside C), xytosin arabinosit, doxifluridin, FLUDARA® (fludarabin), 5-FU (5-flouraxil), floxuridin, GEMZAR® (gemcitabin), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triaxetyluridin troxacitabin) và các chất tương tự.

Các chất tương tự purin bao gồm LANVIS® (thioguanin) và PURINETHOL® (mercaptapurin).

Các chất chống gián phân bao gồm batabulin, epothilon D (KOS-862), N-(2-((4-hydroxyphenyl)amino)pyridin-3-yl)-4-metoxibenzen-sulfonamid, ixabepilon (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilon, XRP-9881 (larotaxel), vinflunin, ZK-EPO (epothilon tổng hợp) và các chất tương tự.

Các chất ức chế ubiquitin ligaza bao gồm các chất ức chế MDM2, như các nutlin, các chất ức chế NEDD8 như MLN4924 và các chất tương tự.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng dưới dạng các chất làm nhạy phóng xạ làm tăng cường hiệu quả của liệu pháp phóng xạ. Ví dụ về liệu pháp phóng xạ bao gồm liệu pháp phóng xạ chùm tia ngoài, liệu pháp radi xạ, liệu pháp dùng tia phóng xạ để gần và liệu pháp dùng tia X nguồn kín, không kín và các liệu pháp tương tự.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) có thể được kết hợp với các chất điều trị hóa học khác như ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (chất ức chế farnesyl transferaza), ADVEXIN® (vắc xin Ad5CMV-p53), ALTOCOR® hoặc MEVACOR® (lovastatin), AMPLIGEN® (poly I:poly C12U, ARN tổng hợp), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (axit pamidronic), arglabin, L-asparaginaza, atamestan (1-metyl-3,17-dion-androsta-1,4-dien), AVAGE® (tazaroten), AVE-8062 (dẫn xuất combreastatin), BEC2 (mitumomab), cachectin hoặc cachexin (tác nhân hoại tử khối u), canvaxin (vắc xin), CEAVAC® (vắc xin ung thư), CELEUK® (celmoleukin), CEPLENE® (histamin dihydroclorua), CERVARIX® (vắc xin virus papilloma cho người), CHOP® (C: CYTOXAN® (xyclophosphamit); H: ADRIAMYCIN® (hydroxydoxorubixin); O: Vincristin (ONCOVIN®); P: prednison), CYPAT™ (xyproteron axetat), combrestatin A4P, DAB(389)EGF (các vùng xúc tác và chuyển đoạn của độc tố bạch hầu được dung hợp qua liên kết His-Ala với yếu tố phát triển biểu bì của người) hoặc TransMID-107R™ (độc tố bệnh bạch hầu), dacarbazin, dactinomycin, axit 5,6-dimetyl-xantenon-4-axetic (DMXAA), eniluraxil, EVIZON™ (squalamin lactat), DIMERICINE® (T4N5 liposome lotion), discodermolit, DX-8951f (exatecan mesylat), enzastaurin, EPO906 (epithilon B), GARDASIL® (vắc xin tái tổ hợp virus papilloma người hóa trị bốn (Typ 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vắc xin liên hợp gangliosit), GVAX® (vắc xin ung thư tuyến tiền liệt), halofuginon, histerelin, hydroxycarbamit, axit ibandronic, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), IL-13-pseudomonas exotoxin, interferon- α , interferon- γ , JUNOVAN™ hoặc MEPACT™ (mifamurtit), lonafarnib, 5,10-metylentetrahydrofolat, miltefosin (hexadexylphosphocholin), NEOVASTAT®(AE-941), NEUTREXIN® (trimetrexat glucuronat), NIPENT® (pentostatin), ONCONASE® (enzym ribonucleaza), ONCOPHAGE® (điều trị vắc xin u hắc sắc tố), ONCOVAX® (vắc xin IL-2), ORATHECIN™ (rubitecan), OSIDEM® (thuốc tế bào dựa trên kháng thể), OVAREX® MAb (kháng thể đơn dòng của chuột), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponin aglycon từ nhân sâm chứa 20(S)protopanaxadiol

(aPPD) và 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vắc xin ung thư nghiên cứu), pegaspargaza, PEG Interferon A, phenoxodiol, procarbazin, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomit), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotit), SORIATANE® (acitretin), staurosporin (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroten), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamid, TLK286), temilifen, TEMODAR® (temozolomit), tesmilifen, thalidomit, THERATOPE® (STn-KLH), thymitaq (2-amino-3,4-dihydro-6-metyl-4-oxo-5-(4-pyridylthio)quinazolin dihydrocloua), TNFERADE™ (adenovector: chất mang AND chứa gen cho yếu tố hoại tử khối u- α), TRACLEER® hoặc ZAVESCA® (bosentan), tretinoin (Retin-A), tetrandrin, TRISENOX® (arsenic trioxit), VIRULIZIN®, ukrain (dẫn xuất của các alkaloit từ cây celandine lớn), vitaxin (kháng thể kháng alphavbeta3), XCYTRIN® (motexafin gadolinium), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedin), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxan), ZOMETA® (axit zolendronic), zorubixin và các chất tương tự.

Số liệu

Việc xác định tính hữu ích của hợp chất có công thức (I) để làm chất liên kết với và là chất ức chế các protein Bcl-xL chống sự chết tế bào theo chương trình được thực hiện bằng cách sử dụng thử nghiệm truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang được phân giải theo thời gian (Time Resolved-Fluorescence Resonance Energy Transfer: TR-FRET). Kháng thể Tb-kháng-GST được mua từ Invitrogen (Catalog No. PV4216).

Tổng hợp mẫu dò

Tất cả các chất phản ứng được sử dụng dưới dạng được mua từ nhà cung cấp trừ khi có quy định khác. Các chất phản ứng tổng hợp peptit bao gồm diisopropyletylamin (DIEA), diclometan (DCM), N-metylpyrrolidon (NMP), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (HBTU), N-hydroxybenzotriazol (HOBt) và piperidin được mua từ Applied Biosystems, Inc.

(ABI), Foster City, CA hoặc American Bioanalytical, Natick, MA. Các hợp axit amin 9-florenylmethoxycarbonyl (Fmoc) được nạp trước (Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH) được mua từ ABI hoặc Anaspec, San Jose, CA. Nhựa tổng hợp peptit (nhựa Fmoc-Rink amit MBHA) và Fmoc-Lys(Mtt)-OH được mua từ Novabiochem, San Diego, CA. Este 6-carboxyfluorescein succinimidyl một isome (6-FAM-NHS) được mua từ Anaspec. Axit trifloaxetic (TFA) được mua từ Oakwood Products, West Columbia, SC. Thioanisol, phenol, triisopropylsilan (TIS), 3,6-dioxa-1,8-octandithiol (DODT) và isopropanol được mua từ Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI. Phổ khối ion hóa khử hấp thụ bằng tia laze được hỗ trợ trên nền (Matrix-assisted laser desorption ionization mass-spectra: MALDI-MS) được ghi trên thiết bị Applied Biosystems Voyager DE-PRO MS). Phổ khối phun điện tử (electrospray mass-spectra: ESI-MS) được ghi trên thiết bị Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San Jose, CA) theo cả phương thức ion âm và phương thức ion dương.

Quy trình chung để tổng hợp peptit pha rắn (Solid-Phase Peptide Synthesis: SPPS)

Các peptit được tổng hợp bằng, tối đa, 250 μ mol nhựa Wang được nạp trước/bình bằng thiết bị tổng hợp peptit ABI 433A sử dụng các chu trình kết hợp Fastmoc™ quy mô 250 μ mol. Các hộp được nạp trước chứa 1mmol axit amin Fmoc chuẩn, ngoại trừ đối với vị trí liên kết phân tử mang huỳnh quang, trong đó 1mmol Fmoc-Lys(Mtt)-OH được đặt trong hộp, được sử dụng với việc giám sát phản hồi độ dẫn. Việc axetyl hóa đầu N được thực hiện bằng cách sử dụng 1mmol axit axetic trong hộp trong điều kiện liên kết chuẩn.

Việc loại bỏ 4-Metyltrityl (Mtt) ra khỏi Lysin

Nhựa từ thiết bị tổng hợp được rửa ba lần bằng diclometan và được giữ ẩm. 150mL hỗn hợp diclometan:triisopropylsilan:axit trifloaxetic 95:4:1 được cho chảy qua đệm nhựa trong 30 phút. Hỗn hợp được chuyển thành màu vàng đậm sau đó nhạt dần thành màu vàng nhạt. Cho 100mL DMF chảy qua đệm trong 15 phút. Sau đó nhựa được rửa ba lần bằng DMF và được lọc. Thử nghiệm ninhydrin thể hiện tín hiệu mạnh đối với amin bậc một.

Việc đánh dấu nhựa bằng 6-Carboxyfloresxein-NHS (6-FAM-NHS)

Nhựa được xử lý bằng 2 đương lượng 6-FAM-NHS trong hỗn hợp DIEA/DMF 1% và được khuấy hoặc lắc ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Khi hoàn thành, nhựa được làm ráo nước, rửa ba lần bằng DMF, ba lần bằng (1× diclometan và 1× metanol) và làm khô để tạo ra nhựa màu cam âm tính với thử nghiệm ninhydrin.

Quy trình chung để tách và khử bảo vệ peptit liên kết nhựa

Các peptit được tách ra khỏi nhựa bằng cách lắc trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường trong hỗn hợp tách chứa 80% TFA, 5% nước, 5% thioanisol, 5% phenol, 2,5% TIS, và 2,5% EDT (1mL/0,1g nhựa). Nhựa được loại bỏ bằng cách lọc và dội rửa hai lần bằng TFA. TFA được bay hơi ra khỏi dịch lọc, và sản phẩm được kết tủa bằng ete (10mL/0,1g nhựa), thu hồi lại bằng cách ly tâm, rửa hai lần bằng ete (10mL/0,1g nhựa) và làm khô để thu được peptit thô.

Quy trình chung để tinh chế peptit

Các peptit thô được tinh chế trên hệ HPLC điều chế Gilson chạy phần mềm phân tích Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) trên cột nén xuyên tâm chứa hai đoạn 25 × 100mm được nhồi bằng các hạt 15µm Delta-Pak™ C18 với kích cỡ lỗ là 100Å và rửa giải bằng một trong các phương pháp gradien được liệt kê dưới đây. Một đến hai ml dung dịch peptit thô (10mg/mL trong 90% DMSO/nước) được tinh chế trên mỗi lần tiêm. Các đỉnh chứa sản phẩm từ mỗi lần chạy được gom lại và làm đông khô. Tất cả các lần chạy điều chế được chạy

với tốc độ 20mL/phút với dung môi rửa giải là dung dịch đậm A: 0,1% TFA-nước và dung dịch đậm B: axetonitril.

Quy trình chung để thực hiện HPLC phân tích

HPLC phân tích được thực hiện trên hệ Hewlett-Packard 1200 với bộ dò mảng diot và bộ dò huỳnh quang Hewlett-Packard 1046A chạy phần mềm HPLC 3D ChemStation phiên bản A.03.04 (Hewlett-Packard. Palo Alto, CA) trên cột YMC kích thước $4,6 \times 250\text{mm}$ được nhồi các hạt ODS-AQ $5\mu\text{m}$ có kích cỡ lỗ $120\text{\AA}$ và rửa giải bằng một trong các phương pháp gradien được liệt kê dưới đây sau khi được làm cân bằng trước ở điều kiện bắt đầu trong 7 phút. Các dung dịch rửa giải là dung dịch đậm A: 0,1% TFA-nước và dung dịch đậm B: axetonitril. Tốc độ chảy đối với tất cả các gradien là 1ml/phút.

F-Bak: Mẫu dò peptit Axetyl-(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)-(SEQ ID NO: 2)INR-NH₂

Nhựa Fmoc-Rink amit MBHA được phát triển bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp peptit chung để tạo ra peptit liên kết nhựa được bảo vệ (1,020g). Nhóm Mtt được loại bỏ, đánh dấu bằng 6-FAM-NHS và tách và khử bảo vệ như nêu trên để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu cam (0,37g). Sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC pha đảo. Các phân đoạn qua đỉnh chính được kiểm tra bằng HPLC pha đảo phân tích, và các phân đoạn tinh khiết được tách và làm đông khô, với đỉnh chủ yếu tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,0802g) dưới dạng chất rắn màu vàng; MALDI-MS $m/z = 2137,1 [(M+H)^+]$.

Phương pháp khác tổng hợp mẫu dò peptit F-Bak: Axetyl-(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)-(SEQ ID NO:2)INR-NH₂

Peptit được bảo vệ được tạo ra trên 0,25mmol nhựa Fmoc-Rink amit MBHA (Novabiochem) trên máy tổng hợp peptit tự động Applied Biosystems 433A chạy chu trình kết hợp Fastmoc™ sử dụng hộp axit amin 1mmol được nhồi trước, ngoại trừ đối với lysin được đánh dấu floresxein(6-FAM), trong đó 1mmol Fmoc-Lys(4-metyltrityl) được đưa vào hộp. Nhóm axetyl đầu N được

kết hợp bằng cách đưa 1mmol axit axetic vào hộp và kết hợp như nêu trên. Việc loại bỏ chọn lọc nhóm 4-methyltrityl được thực hiện bằng cách cho dung dịch hỗn hợp DCM:TIS:TFA 95:4:1 (thể tích/thể tích/thể tích) chảy qua nhựa này trong 15 phút, sau đó dập tắt bằng dòng dimethylformamit. Isome đơn 6-carboxyflorescein-NHS được phản ứng với chuỗi mạch bên lysin trong dung dịch 1% DIEA trong DMF và xác nhận việc hoàn thành phản ứng bằng thử nghiệm ninhydrin. Peptit được tách ra khỏi nhựa và các chuỗi mạch bên được khử bảo vệ bằng cách xử lý với hỗn hợp TFA/nước/phenol/thioanisol/triisopropylsilan/3,6-dioxa-1,8-octandithiol 80:5:5:5:2,5:2,5 (tỷ lệ theo thể tích), và peptit thô được thu hồi bằng cách kết tủa bằng diethyl ete. Peptit thô được tinh chế bằng cách sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo, và độ tinh khiết và tính đồng nhất của nó được xác nhận bằng cách sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo phân tích và đo phổ khối khử hấp thụ bằng tia laze được hỗ trợ chất nền ($m/z = 2137,1 ((M+H)^+)$).

Thử nghiệm truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang được phân giải theo thời gian (TR-FRET)

Việc xác định mức độ cạnh tranh của các hợp chất theo sáng chế với F-Bak đối với vị trí liên kết protein họ Bcl- 2 (Bcl-xL) sử dụng thử nghiệm liên kết truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang được phân giải theo thời gian (TR-FRET):

Các hợp chất thử nghiệm được pha loãng theo dãy trong DMSO bắt đầu ở nồng độ 50 μ M (2x nồng độ ban đầu; 10% DMSO) và 10 μ L được chuyển vào đĩa 384 lỗ. Sau đó 10 μ L hỗn hợp protein/mẫu dò/kháng thể được bổ sung vào mỗi lỗ ở nồng độ cuối cùng như được liệt kê trong bảng 1.

Bảng 1

Protein	Mẫu dò	Protein (nM)	Mẫu dò (nM)	Kháng thể	Kháng thể (nM)
GST-Bcl-xL	F-Bak (GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)INR-amit)	1	100	Tb-kháng-	1

				GST	
--	--	--	--	-----	--

Sau đó các mẫu được trộn trên máy lắc trong 1 phút sau đó được ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Đối với mỗi đĩa thử nghiệm, hỗn hợp mẫu dò/kháng thể và protein/kháng thể/mẫu dò được đưa vào lần lượt làm đối chứng âm tính và đối chứng dương tính. Đo huỳnh quang bằng thiết bị Envision (Perkin Elmer) sử dụng bộ lọc kích thích 340/35nm và các bộ lọc phát xạ 520/525 (F-Bak) và 495/510nm (kháng thể kháng his được đánh dấu Tb). Hằng số phân ly (K_i) được xác định bằng cách sử dụng phương trình Wang (Wang, Z.X. *An exact mathematical expression for describing competitive binding of two different ligands to a protein molecule*. FEBS Lett. 1995 **360**:111-114). Thử nghiệm TR-FRET có thể được thực hiện với sự có mặt của huyết thanh người (HS) hoặc huyết thanh bào thai bò (FBS) với nồng độ thay đổi. Kết quả thử nghiệm TR-FRET (K_i tính theo nanomol) đối với các hợp chất có công thức (I) đại diện được nêu ở bảng 2 dưới đây.

Để so sánh, việc xác định mức độ cạnh tranh của các hợp chất có công thức (I) đối với các vị trí liên kết protein họ Bcl-2 khác (ví dụ, Bcl-2) sử dụng thử nghiệm liên kết TR-FRET được thực hiện bằng cách thay thế GST-Bcl-xL trong thử nghiệm TR-FRET bằng protein được đánh dấu GST khác, ví dụ, GST-Bcl-2, được điều chế tại phòng thí nghiệm.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức (I) ức chế một cách chọn lọc protein họ Bcl-2, Bcl-xL, so với các protein họ Bcl-2 khác, như Bcl-2. Để so sánh, số liệu (K_i tính theo micromol) từ việc xác định mức độ cạnh tranh bởi các hợp chất có công thức (I) nhất định (tức là, các hợp chất ví dụ 3, 23, 45, 52 và 59 trong Bảng 3) với F-Bak đối với vị trí liên kết Bcl-2 sử dụng thử nghiệm liên kết TR-FRET lần lượt là 0,007, 0,016, 0,010, 0,104, và 0,007.

Thử nghiệm tế bào FL5.12

Hiệu lực của các hợp chất có công thức (I) cũng có thể được xác định trong các thử nghiệm diệt trên cơ sở tế bào sử dụng nhiều dòng tế bào khác nhau và nhiều mô hình khối u ở chuột. Ví dụ, hoạt tính của các chất này đối với khả

năng sống sót tế bào có thể được đánh giá trên bảng các dòng tế bào khối u và không khối u được nuôi cấy, cũng như các quần thể tế bào người hoặc chuột sơ cấp. Theo một ví dụ về tập hợp các điều kiện, các tế bào FL5.12 của chuột được chuyển nhiễm bằng Bcl-xL được nuôi cấy trong các điều kiện chuẩn trong RPMI với môi trường chứa 2mM glutamin, 1% 100mM natri pyruvat, 2% 1M HEPES, 4 μ L/L β -mercaptoetanol, 1% penixilin–streptomycin, 10% FBS, và 10% WEHI-3B (cho IL-3). Để thử nghiệm hoạt tính của hợp chất, các tế bào được trao đổi trong môi trường thiếu được rút hết IL-3, mà giống như môi trường phát triển ngoại trừ việc không có FBS và môi trường chứa WEHI-3B, trong 2 ngày. Sau đó các tế bào được trao đổi với môi trường thử nghiệm 3% FBS (RPMI với 2mM glutamin, 1% 100mM natri pyruvat, 2% 1M HEPES, 4 μ L/L β -mercaptoetanol, 1% penixilin–streptomycin, 3% FBS). Các hợp chất được pha loãng theo dãy được bổ sung vào, và các tế bào được nuôi cấy trong 24 giờ. Khả năng sống sót của tế bào được thử nghiệm bằng cash sử dụng thử nghiệm CellTiter-Glo (Promega Corp., Madison, WI) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Các phép xác định riêng lẻ là kết quả của các trị số giống hệt nhau. Kết quả thử nghiệm khả năng sống sót của tế bào (EC_{50} tính theo nanomol) đối với các ví dụ đại diện được nêu ở bảng 2 dưới đây.

Bảng 2. Số liệu in vitro

Ví dụ	Ki Bcl-xL liên kết TR-FRET (nM)	FL5.12 Bcl-xL, -IL3, EC_{50} (nM)	EX	Ki Bcl-xL liên kết TR-FRET (nM)	FL5.12 Bcl-xL, -IL3, EC_{50} (nM)
1	<0,1	39	43	0,2	9
2	<0,1	<1	44	<0,1	0,3
3	<0,1	<1	45	<0,1	0,9
4	0,5	918	46	<0,1	1
5	<0,1	2	47	0,2	54

6	<0,1	146	48	0,2	8
7	<0,1	37	49	<0,1	5
8	<0,1	147	50	9	>1000
9	0,2	3	51	0,3	164
10	<0,1	29	52	0,2	3
11	<0,1	11	53	<0,1	4
12	<0,1	24	54	2	>1000
13	<0,1	71	55	0,4	47
14	0,2	<1	56	<0,1	17
15	<0,1	110	57	<0,1	12
16	<0,1	<1	58	<0,1	0,3
17	<0,1	1	59	<0,1	0,3
18	<0,1	1	60	<0,1	55
19	0,1	3	61	<0,1	10
20	4	>1000	62	<0,1	0,8
21	0,6	343	63	<0,1	3
22	1	>1000	64	<0,1	26
23	<0,1	<1	65	<0,1	1
24	<0,1	<1	66	<0,1	26
25	0,8	>1000	67	<0,1	9
26	n.d.	243	68	<0,1	22
27	0,1	214	69	0,6	449

28	0,5	22	70	<0,1	72
29	<0,1	3	71	<0,1	1
30	<0,1	49	72	<0,1	0,2
31	<0,1	5	73	<0,1	n.d.
32	<0,1	1	74	<0,1	7
33	0,1	>1000	75	<0,1	3
34	0,4	150	76	<0,1	71
35	<0,1	1	77	<0,1	4
36	0,3	0,8	78	<0,1	3
37	<0,1	3	79	<0,1	0,9
38	<0,1	0,1	80	<0,1	1
39	12	0,6	81	<0,1	n.d
40	0,1	47	82	<0,1	n.d.
41	<0,1	0,4	83	<0,1	n.d.
42	0,3	0,5	84	0,9	>1000
43	0,2	9	85	<0,1	111
44	<0,1	0,3			

n.d. = không có số liệu

Thử nghiệm tế bào Molt-4

Các thể bào bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính ở người Molt-4 (ATCC, Manassas, VA) được gieo cấy với mật độ 50.000 tế bào/lỗ vào các đĩa nuôi cấy mô 96 lỗ với tổng thể tích 100 μ L môi trường nuôi cấy mô được bổ sung 10% huyết thanh của người (Invitrogen, Carlsbad, CA) và được xử lý với

dịch pha loãng 3 lần của hợp chất cần quan tâm từ 5 μ M đến 0,02 μ L. Mỗi nồng độ được kiểm tra hai bản ít nhất 3 lần riêng rẽ. Số tế bào sống sót sau 48 giờ xử lý bằng hợp chất được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm MTS tăng sinh tế bào không có hoạt tính phóng xạ trong nước CellTiter 96® theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Promega Corp., Madison, WI). Kết quả khả năng sống sót của tế bào Molt-4 (tức là EC₅₀ tính theo micromol) đối với các hợp chất có công thức (I) nhất định, tức là các ví dụ 1, 3, 10, 18, 23, 28, 45, 52, 59, và 72 trong bảng 2, lần lượt là 0,201, 0,006, 0,487, 0,024, 0,016, 0,526, 0,004, 0,029, 0,024, và 0,035.

Dược động học liều đơn

Dược động học liều đơn của các hợp chất chọn lọc được đánh giá ở chuột Sprague–Dawley (Charles River) sau khi dùng liều 5mg/kg qua đường miệng ($n = 3$) (10% DMSO trong PEG-400) bằng cách đưa vào dạ dày qua ống hoặc bằng cách tiêm một lần 5mg/kg vào trong tĩnh mạch ($n = 3$) (10% DMSO trong PEG-400). Hợp chất và nội chuẩn được tách ra khỏi nhau và khỏi các tạp chất được chiết đồng thời trên cột 50mm $\times$ 3mm Keystone Betasil CN 5 μ m với pha động là axetonitril/0,1% axit trifloaxetic (50:50, theo thể tích) ở tốc độ dòng là 0,7mL/phút. Việc phân tích được thực hiện trên máy phân tích khối sinh học phân tử Sciex API3000 với giao diện máy khí dung được gia nhiệt. Vùng đỉnh hợp chất và vùng đỉnh nội chuẩn được xác định bằng cách sử dụng phần mềm Sciex MacQuan. Nồng độ được chất trong huyết tương của mỗi mẫu được tính bằng cách phân tích hồi quy tuyến tính bình phương tối thiểu (không có trọng số) tỷ lệ vùng đỉnh (chất gốc/nội chuẩn) của chuẩn huyết tương nhọn theo nồng độ. Số liệu nồng độ trong huyết tương được dùng để dựng đường cong hàm bội mũ sử dụng WinNonlin.3. Diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương–thời gian được tính bằng cách sử dụng quy tắc hình thang tuyến tính đối với các biên dạng nồng độ trong huyết tương–thời gian.

Trong lĩnh vực dược lý, độ sinh khả dụng (bioavailability: BA) là phạm trù con của khả năng hấp thu và được sử dụng để mô tả phần liều thuốc không

thay đổi được dùng mà đạt được sự tuần hoàn toàn thân, một trong số các tính chất được động học chủ yếu của thuốc. Bằng cách định nghĩa, nếu được phẩm được dùng trong tĩnh mạch thì độ sinh khả dụng của nó là 100 % (Griffin, J.P. *The Textbook of Pharmaceutical Medicine* (6th Ed.) New Jersey: BMJ Books). Tuy nhiên, nếu được phẩm được dùng bằng con đường khác (như qua đường miệng) thì độ sinh khả dụng của nó thường giảm (do sự hấp thu không hoàn toàn và sự chuyển hóa qua bước đầu) và có thể thay đổi tùy từng bệnh nhân. Độ sinh khả dụng là một trong số các công cụ cần thiết trong lĩnh vực dược động học, vì độ sinh khả dụng phải được tính đến khi tính toán các liều để dùng không qua đường tĩnh mạch. Một cách để tính độ sinh khả dụng của một thuốc hoặc một dược chất là bằng cách chia nồng độ huyết tương sau khi dùng liều qua đường miệng cho nồng độ huyết tương sau khi dùng liều trong tĩnh mạch. Độ sinh khả dụng qua đường miệng (như được biểu thị bằng %F) ở chuột Sprague-Dawley đối với các hợp chất đại diện của sáng chế được nêu trong bảng 3 dưới đây.

Trong quá trình khám phá thuốc, thông thường chấp nhận là “quy tắc 5” của Lipinski dự đoán rằng khả năng hấp thu thuốc qua đường miệng kém hoặc khả năng thẩm thấu thuốc kém có khả năng là khi hai hoặc nhiều trong số các yếu tố đo sau được thỏa mãn: i) có nhiều hơn 5 chất cho liên kết hydro, ii) trọng lượng phân tử lớn hơn 500, iii) có nhiều hơn 10 chất nhận liên kết hydro (được biểu thị dưới dạng tổng số các nguyên tử nitơ và oxy), hoặc iv) Log P tính được (cLogP) là lớn hơn 5 (Lipinski et al. *Adv. Drug Del. Rev.* **2001**, 3-26). Thực vậy, việc kết hợp trọng lượng phân tử cao (>500) và cLogP cao (>5) là yếu tố dự đoán tốt nhất khả năng hấp thu hoặc thẩm thấu kém. Các hợp chất theo sáng chế thường vượt quá các khoảng đề nghị đi kèm với trọng lượng phân tử (>500) và cLogP (>5). Do đó, có thể lưu ý là các hợp chất có công thức (I) có độ sinh khả dụng qua đường miệng có thể chấp nhận ở chuột (như được xác định bằng % F >10, xem Martin *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3164.), như được minh họa ở bảng 3.

Bảng 3. Số liệu dược động học, liều dùng qua đường miệng ở chuột

Ví dụ	Trọng lượng	cLogP	F (%), liều
-------	-------------	-------	-------------

	phân tử g/mol		
3	658,8	9,0	13, 5 mpk
7	674,8	6,4	21, 5 mpk
13	646,8	5,9	10, 5 mpk
16	688,8	6,6	20, 5 mpk
17	735,9	8,3	13, 5 mpk
18	762,0	8,7	31, 5 mpk
21	684,9	10,9	37, 5 mpk
23	682,3	9,5	17, 5 mpk
24	659,8	8,4	29, 5 mpk
42	679,2	9,5	15, 1 mpk
43	672,9	9,8	20, 1 mpk
45	732,9	6,7	45, 1 mpk
46	692,9	8,5	58, 1 mpk
49	641,8	8,3	15, 1 mpk
57	659,8	8,8	21, 1 mpk
58	712,9	7,3	14, 1 mpk
59	680,8	6,4	31, 1 mpk

Số liệu trong Bảng 2 và số liệu Molt-4 được viện dẫn thể hiện tính hữu dụng của hợp chất theo sáng chế để ức chế về mặt chức năng protein Bcl-xL chống sự chết theo chương trình trong trường hợp tế bào. Khả năng của hợp chất để diệt các tế bào FL5.12 biểu hiện quá mức Bcl-xL hoặc các dòng tế bào khối u của người mà là yếu tố phụ thuộc vào Bcl-xL như các tế bào Molt-4 là thước đo trực tiếp khả năng của hợp chất này để ức chế chức năng của protein Bcl-xL chống sự chết tế bào theo chương trình. Các hợp chất theo sáng chế là rất hữu hiệu trong việc diệt các tế bào FL5.12 biểu hiện quá mức Bcl-xL hoặc các dòng tế bào khối u của người mà là yếu tố phụ thuộc vào Bcl-xL như các tế bào Molt-4 như được chứng minh bằng trị số EC_{50} thấp. Ngoài ra, như được chứng minh ở

bảng 3, các hợp chất theo sáng chế có độ sinh khả dụng qua đường miệng tốt ở các thử nghiệm tiền lâm sàng ở loài gặm nhấm, và do đó có thể có tính hữu dụng khi làm thuốc dùng liều qua đường miệng trong thử nghiệm lâm sàng.

Sự biểu hiện quá mức của các protein Bcl-xL có liên quan đến sự kháng hóa trị, tác động lâm sàng, diễn tiến bệnh, tiên lượng nói chung hoặc kết hợp các yếu tố này ở nhiều bệnh ung thư và các rối loạn của hệ miễn dịch. Các bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các loại ung thư máu và các loại khối u rắn như u thần kinh thính giác, bệnh bạch cầu cấp, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp, bệnh bạch cầu tủy bào cấp (bệnh bạch cầu đơn nhân to, bệnh bạch cầu nguyên tủy bào, ung thư tuyến, ung thư mạch, u tế bào hình sao, bệnh bạch cầu tủy đơn bào (myelomonocytic) và bệnh bạch cầu tiền tủy bào (promyelocytic)), bệnh bạch cầu tế bào T cấp, caxinom tế bào đáy, caxinom ống mật, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú (bao gồm bệnh ung thư vú dương tính với thụ thể-estrogen), caxinom phế quản, u lympho Burkitt, bệnh ung thư cổ tử cung, sacom sụn, u nguyên sống, ung thư nhau, bệnh bạch cầu mạn tính, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào (granulocytic) mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư đại trực tràng, u sọ hầu, caxinom u tuyến, các biến đổi rối loạn tăng sinh (loạn sản và dị sản), caxinom phôi, bệnh ung thư nội mạc tử cung, sacom nội mô, u tế bào màng não thất, ung thư biểu mô, bệnh tăng sinh nguyên hồng cầu-nguyên tủy bào, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư vú dương tính với thụ thể-estrogen, chứng tăng tiểu cầu bản chất, khối u Ewing, sacom xơ, caxinom dạ dày, bệnh ung thư tinh hoàn tế bào mầm, bệnh lý nguyên bào nuôi do thai nghén (gestational trophoblastic disease), u nguyên bào đệm, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh chuỗi nặng, u nguyên bào mạch máu, u gan, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư tuyến tiền liệt nhạy hormon, sacom cơ trơn, sacom mỡ, bệnh ung thư phổi (bao gồm bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ và bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ), sacom nội mô bạch huyết, sacom bạch huyết, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, u lympho (u lympho, bao gồm u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho thể nang, u lympho Hodgkin và u lympho không Hodgkin), các

khối u ác tính và các rối loạn tăng sinh quá mức của bàng quang, vú, ruột kết, phổi, buồng trứng, tuyến tụy, tuyến tiền liệt, da và tử cung, các khối u ác tính dạng bạch huyết có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, bệnh bạch cầu, caxinom tủy, u nguyên bào tủy, u hắc sắc tố, u màng não, u trung biểu mô, đa u tủy, bệnh bạch cầu tủy bào, u tủy, sacom niêm, u nguyên bào thần kinh, u tế bào thần kinh đệm ít gai, bệnh ung thư miệng, sacom sinh xương, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư tuyến hình nhú, caxinom nhú, u lympho tế bào T ngoại biên, u tuyến tủy, bệnh tăng hồng cầu vô căn, bệnh ung thư tuyến tiền liệt (bao gồm bệnh ung thư tuyến tiền liệt (kháng) nhạy hormon), bệnh ung thư trực tràng, ung thư biểu mô tế bào thận, u nguyên bào võng mạc, sacom cơ vân, sacom, caxinom tuyến nhờn, u tinh, bệnh ung thư da, caxinom phổi tế bào nhỏ, các khối u rắn (caxinom và sacom), bệnh ung thư dạ dày, caxinom tế bào vảy, u màng hoạt dịch, caxinom tuyến mồ hôi, bệnh ung thư tinh hoàn (bao gồm bệnh ung thư tinh hoàn tế bào mầm), bệnh ung thư tuyến giáp, macroglobulin huyết Waldenström, các khối u tinh hoàn, bệnh ung thư tử cung, khối u Wilms và các bệnh tương tự.

Hợp chất có công thức (I) cũng được cho rằng sẽ ức chế sự phát triển của các tế bào biểu hiện các protein Bcl-xL có nguồn gốc từ khối u hoặc bệnh ung thư ở trẻ em bao gồm sacom cơ vân phổi, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính ở trẻ em, bệnh bạch cầu tủy bào cấp ở trẻ em, sacom cơ vân phế nang ở trẻ em, u tế bào màng não thất thoái biến ở trẻ em, u lympho tế bào lớn thoái biến ở trẻ em, u nguyên bào tủy thoái biến ở trẻ em, khối u quái/hình gậy không điển hình của hệ thần kinh trung ương ở trẻ em, bệnh bạch cầu cấp kiểu hình kép ở trẻ em, u lympho Burkitts ở trẻ em, các khối u họ Ewing ở trẻ em như các u ngoại bì thần kinh nguyên phát, khối u Wilm thoái biến lan tỏa ở trẻ em, khối u Wilm mô học thuận lợi ở trẻ em, u nguyên bào đệm ở trẻ em, u nguyên bào tủy ở trẻ em, u nguyên bào thần kinh ở trẻ em, bệnh bạch cầu tủy bào có nguồn gốc u nguyên bào thần kinh ở trẻ em, bệnh ung thư tiền tế bào B ở trẻ em (như bệnh bạch cầu), sacom xương trẻ em, khối u thận hình gậy ở trẻ em, sacom cơ vân ở

trẻ em, và bệnh ung thư tế bào T ở trẻ em như u lympho và bệnh ung thư da và các bệnh tương tự.

Các rối loạn tự miễn bao gồm hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (acquired immunodeficiency disease syndrome: AIDS), hội chứng tăng sinh mô bạch huyết tự miễn, thiếu máu tan huyết, các bệnh viêm, và chứng giảm lượng tiểu cầu, bệnh miễn dịch cấp hoặc mạn tính đi kèm với sự ghép cơ quan, bệnh Addison, các bệnh dị ứng, bệnh rụng tóc, bệnh rụng tóc từng vùng, bệnh vữa động mạch/xơ cứng động mạch, xơ vữa động mạch, viêm khớp (bao gồm viêm xương khớp, viêm khớp mãn tính vị thành niên, viêm khớp nhiễm khuẩn, viêm khớp Lyme, viêm khớp vảy nến và viêm khớp phản ứng), bệnh bóng nước tự miễn, bệnh không có betalipoprotein máu (abetalipoproteinemia), các bệnh liên quan đến sự suy giảm miễn dịch mắc phải, bệnh miễn dịch cấp đi kèm với sự ghép cơ quan, chứng xanh tím đầu chi mắc phải, các quy trình nhiễm hoặc ký sinh trùng cấp và mạn tính, viêm tụy cấp, suy thận cấp, sốt thấp khớp cấp tính, viêm tủy ngang cấp, ung thư tuyến, loạn nhịp tim (aerial ectopic beats), hội chứng suy hô hấp (cấp) ở người lớn, phức hợp sa sút trí tuệ do AIDS, chứng xơ gan do rượu, tổn thương gan do rượu, bệnh viêm gan do rượu, viêm kết mạc dị ứng, viêm da tiếp xúc dị ứng, viêm mũi dị ứng, dị ứng và hen, chứng thái ghép, chứng thiếu hụt alpha-1-antitrypsin, bệnh Alzheimer, xơ cứng cột bên teo cơ, thiếu máu, chứng đau thắt ngực, chứng viêm đốt sống dạng thấp kết hợp với bệnh phổi, thoái hóa tế bào sừng trước, sự gây độc tế bào gián tiếp do kháng thể, hội chứng kháng phospholipid, các phản ứng quá mẫn kháng thụ thể, chứng phình mạch ngoại vi và động mạch chủ, phẫu tích động mạch chủ, tăng huyết áp động mạch, xơ cứng động mạch, chứng rò động-tĩnh mạch, bệnh khớp, chứng suy nhược, bệnh hen, chứng mất điều vận, chứng dị ứng, chứng rung tâm nhĩ (duy trì hoặc kịch phát), chứng cuồng động tâm nhĩ, chứng phong bế tâm nhĩ thất, chứng giảm năng tuyến giáp tự miễn teo, bệnh thiếu máu tan huyết tự miễn, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh viêm gan tự miễn typ-1 (bệnh viêm gan lupoid hoặc tự miễn cổ điển), chứng giảm glucoza huyết qua trung gian tự miễn, chứng giảm bạch cầu trung tính tự miễn, chứng giảm lượng tiểu cầu tự miễn, bệnh

tuyến giáp tự miễn, u lympho tế bào B, chứng thải ghép xương, chứng thải ghép tủy xương (BMT), viêm tiểu phế quản co thắt, chứng phong bế bó nhánh, chứng bóng, chứng suy mòn, chứng loạn nhịp tim, hội chứng choáng váng tim (cardiac stun syndrome), các khối u tim, bệnh cơ tim, đáp ứng viêm tim phổi nhân tạo, chứng thải ghép sụn, các thoái hóa vỏ tiểu não, các rối loạn tiểu não, chứng nhịp tim nhanh nhĩ nhiều ổ hoặc hỗn loạn, các rối loạn đi kèm với việc hóa trị, bệnh chlamydia, ứ mật, chứng nghiện rượu mãn tính, bệnh viêm gan mãn tính, hội chứng mệt mỏi mãn tính, bệnh miễn dịch mãn tính đi kèm với sự ghép cơ quan, bệnh viêm phổi ưa eosin mãn tính, các bệnh viêm mãn tính, bệnh nấm candida trên niêm mạc da mãn tính, bệnh phổi bị tắc nghẽn mãn tính (chronic obstructive pulmonary disease: COPD), chứng nhiễm độc salixylat mãn tính, chứng suy giảm miễn dịch biến đổi chung (common variable hypogammaglobulinaemia), bệnh viêm kết mạc, bệnh mô liên kết kết hợp với bệnh phổi kẽ, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh thiếu máu tan huyết dương tính Coombs, bệnh tim phổi, bệnh Creutzfeldt-Jakob, viêm gan tự miễn không rõ nguyên nhân, nhiễm trùng huyết gram âm, xơ nang, các rối loạn đi kèm với liệu pháp xytokin, bệnh Crohn, sa sút trí tuệ do chấn thương não, bệnh hủy myelin, bệnh sốt xuất huyết, bệnh viêm da, bệnh cứng bì, các tình trạng bệnh ngoài da, bệnh viêm da/viêm đa cơ kết hợp với bệnh phổi, bệnh đái tháo đường, bệnh xơ cứng động mạch kết hợp với đái tháo đường, bệnh tiểu đường, bệnh thể Lewy lan tỏa, bệnh giãn cơ tim, bệnh giãn cơ tim sung huyết, bệnh lupus ban đỏ dạng đĩa, rối loạn hạch nền, đông máu nội mạch rải rác, hội chứng Down ở người trung tuổi, bệnh phổi kẽ do thuốc, bệnh viêm gan do thuốc, rối loạn vận động do thuốc mà phong bế dopamin hệ thần kinh trung ương, thụ thể, sự nhạy thuốc, bệnh eczema, bệnh viêm não tủy, viêm màng trong tim, bệnh nội tiết, viêm màng hoạt dịch ruột, viêm nắp thanh quản, bệnh nhiễm virus Epstein-Barr, chứng đau đỏ đầu chi, các rối loạn ngoài bó tháp và tiểu não, hội chứng thực bào tế bào máu do đột biến gen trên nhiễm sắc thể thường (Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis), thải mảnh cây tuyến ức thai nhi, chứng mất điều vận Friedreich, các rối loạn động mạch ngoại vi chức năng, bệnh vô sinh ở nữ giới, xơ hóa, bệnh xơ hóa phổi, nhiễm trùng nấm,

hoại tử sinh hơi, loét dạ dày, bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ, viêm cầu thận, viêm thận tiểu cầu, hội chứng Goodpasture, suy giáp tự miễn có bướu cổ (bệnh Hashimoto), viêm khớp gút, thải ghép của mô hoặc cơ quan bất kỳ, bệnh mảnh ghép chống lại ký chủ, nhiễm trùng huyết gram âm, nhiễm trùng huyết gram dương, u hạt do sinh vật nội bào, nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B (GBS), bệnh Grave, bệnh phổi do nhiễm hemosideri, bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh Hallerorden-Spatz, viêm tuyến giáp Hashimoto, cảm mạo, thải ghép tim, bệnh nhiễm sắc tố sắt của mô, khối u ác tính tạo máu (bệnh bạch cầu và u lympho), thiếu máu tán huyết, hội chứng urê huyết tán huyết/xuất huyết giảm tiểu cầu tan huyết khối, xuất huyết, chứng nổi ban xuất huyết Henoch-Schoenlein, bệnh viêm gan A, bệnh viêm gan B, bệnh viêm gan C, bệnh nhiễm HIV/bệnh thần kinh HIV, bệnh Hodgkin, giảm năng tuyến cận giáp, chứng múa giật Huntington, rối loạn vận động tăng động, phản ứng quá mẫn, viêm phổi quá mẫn, tăng năng tuyến giáp, các rối loạn vận động giảm năng vận động, đánh giá trực hạ đồi-tuyến yên-thượng thận, bệnh Addison vô căn, bệnh giảm bạch cầu vô căn, xơ hóa phổi tự phát, giảm tiểu cầu vô căn, bệnh gan đặc ứng, teo cơ bắp cột sống ở trẻ em, các bệnh truyền nhiễm, viêm động mạch chủ, bệnh viêm ruột, đái tháo đường phụ thuộc insulin, viêm phổi mô kẽ, viêm móng mắt-thể mi/viêm màng bồ đào/viêm dây thần kinh thị giác, tổn thương thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, đột quỵ thiếu máu cục bộ, thiếu máu ác tính ở tuổi vị thành niên, viêm khớp dạng thấp ở tuổi vị thành niên, teo cơ cột sống ở tuổi vị thành niên, sarcom Kaposi, bệnh Kawasaki, bệnh thải ghép thận, bệnh nhiễm khuẩn legionella, bệnh Leishmania, bệnh phong, tổn thương hệ vỏ não-tủy sống, bệnh IgA tuyến tính, tăng lipid huyết, thải ghép gan, bệnh Lyme, bệnh phù bạch huyết, bệnh phổi thâm nhiễm bạch huyết bào, bệnh sốt rét, bệnh vô sinh ở nam giới tự phát hoặc NOS, chứng mô bào huyết ác tính, u hắc sắc tố ác tính, chứng viêm màng não, màng não cầu huyết, viêm vi mạch thận, đau đầu nhức nửa đầu, rối loạn đa hệ ty thể, bệnh mô liên kết hỗn hợp, bệnh mô liên kết hỗn hợp đi kèm với bệnh phổi, tăng globulin miễn dịch đơn dòng, đa u tủy, thoái hóa đa hệ (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager và Machado-Joseph), viêm não cơ/Royal Free Disease (hội

chúng mệt mỏi mãn tính), bệnh nhược cơ năng, viêm vi mạch thận, bệnh nhiễm *mycobacterium avium intracellulare*, bệnh lao mycobacterium, hội chứng loạn sản tủy, nhồi máu cơ tim, các rối loạn thiếu máu cục bộ cơ tim, caxinom mũi-họng, bệnh phổi mãn tính ở trẻ sơ sinh, viêm thận, bệnh hư thận, hội chứng hư thận, bệnh thoái hóa thần kinh, teo cơ thần kinh số I, sốt giảm bạch cầu trung tính, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, tắc động mạch chủ bụng và các nhánh của nó, các rối loạn động mạch bị tắc nghẽn, thải ghép cơ quan, viêm tinh hoàn/viêm mào tinh hoàn, viêm tinh hoàn/thủ thuật đảo chiều cắt bỏ ống dẫn tinh, chứng to cơ quan, thoái hóa xương khớp, loãng xương, suy năng buồng trứng, thải ghép tụy, bệnh ký sinh trùng, thải ghép tuyến cận giáp, bệnh Parkinson, bệnh viêm vùng chậu, bệnh pemphigus thông thường, pemphigus tróc, dạng pemphigus, viêm mũi lưu niên, bệnh màng ngoài tim, bệnh xơ vữa động mạch ngoại vi, rối loạn mạch máu ngoại biên, viêm phúc mạc, thiếu máu ác tính, viêm màng mạch nho bao thể thủy tinh, viêm phổi do *Pneumocystis carinii*, viêm phổi, hội chứng POEMS (viêm đa dây thần kinh, gan lách to, phì đại hạch lympho, bệnh lý của hệ nội tiết, tăng globulin miễn dịch đơn dòng, và hội chứng thay đổi da), hội chứng hậu tưới máu, hội chứng hậu bơm máu, hội chứng mở tim sau nhồi máu cơ tim, bệnh phổi kẽ sau nhiễm trùng, suy năng buồng trứng sớm, xơ gan mật nguyên phát, viêm cứng gan nguyên phát, phù niêm nguyên phát, tăng huyết áp động mạch phổi nguyên phát, viêm cứng đường mật nguyên phát, viêm mạch nguyên phát, liệt trên nhân tiến triển, bệnh vẩy nến, bệnh vẩy nến typ 1, bệnh vẩy nến typ 2, bệnh khớp vẩy nến, tăng huyết áp động mạch phổi thứ phát do bệnh mô liên kết, biểu lộ phổi của bệnh viêm nút động mạch, bệnh phổi kẽ sau viêm, xơ hóa do xạ trị, xạ trị, bệnh và hiện tượng Raynaud, bệnh Raynoud, bệnh Refsum, nhịp tim nhanh QRS hẹp, đều, bệnh Reiter, bệnh thận NOS, tăng huyết áp mạch thận, tổn thương tái tưới máu, bệnh cơ tim hạn chế, viêm khớp dạng thấp đi kèm với bệnh phổi kẽ, viêm đốt sống dạng thấp, bệnh saccit, hội chứng Schmidt, bệnh cứng bì, chứng múa giật lão suy, chứng sa sút trí tuệ lão suy thuộc loại thể Lewy, hội chứng nhiễm khuẩn, sốc nhiễm khuẩn, bệnh khớp huyết thanh âm tính, sốc, thiếu máu tế bào hình

liêm, bệnh Sjögren kết hợp với bệnh phổi, hội chứng Sjögren, chứng thái miêng ghép da cùng loài, hội chứng thay đổi da, chứng thái ghép ruột non, bệnh tự miễn tinh trùng, đa xơ cứng (tất cả các kiểu phụ), mất điều hòa tủy sống, thoái hóa dây sống tiểu não, bệnh khớp cột sống, suy giảm đa tuyến đơn phát typ I, suy giảm đa tuyến đơn phát typ II, bệnh Still, bệnh viêm cơ liên cầu khuẩn, đột quy, tổn thương cấu trúc tiểu não, Viêm não xơ hóa bán cấp tiến triển, viêm mắt đồng cảm, ngứa, bệnh giang mai hệ tim mạch, phản vệ toàn thân, hội chứng đáp ứng viêm toàn thân, viêm khớp dạng thấp thanh niên khởi phát toàn thân, luput ban đỏ toàn thân, luput ban đỏ toàn thân kết hợp với bệnh phổi, xơ cứng toàn thân, xơ cứng toàn thân kết hợp với bệnh phổi kẽ, ALL tế bào T hoặc FAB, bệnh Takayasu/viêm động mạch, giãn mao mạch, các bệnh qua trung gian typ Th2 và typ Th1, viêm thuyên tắc mạch máu, chứng giảm lượng tiểu cầu, viêm tuyến giáp, tính độc, hội chứng sốc nhiễm độc, ghép, chấn thương/xuất huyết, viêm gan tự miễn typ-2 (viêm gan kháng thể kháng-LKM), sự kháng insulin typ B với gai đen, các phản ứng quá mẫn typ III, quá mẫn typ IV, bệnh khớp viêm ruột kết mạn loét, viêm ruột kết mạn loét, chứng đau thắt không ổn định, urê huyết, chứng nhiễm khuẩn niệu, mày đay, viêm màng mạch nhỏ, bệnh van tim, căng giãn tĩnh mạch, viêm mạch, bệnh phổi lan tỏa viêm mạch, bệnh tĩnh mạch, chứng huyết khối tĩnh mạch, rung tâm thất, bệnh gan cấp bạch biến, bệnh nhiễm virus và nấm, viêm não do virus/viêm màng não vô khuẩn, hội chứng thực bào máu kết hợp với virus, bệnh u hạt Wegener, hội chứng Wernicke-Korsakoff, bệnh Wilson, chứng thái ghép ngoại lai của cơ quan hoặc mô bất kỳ, bệnh khớp do *yersinia* và *salmonella* và các bệnh tương tự.

Sơ đồ và thử nghiệm

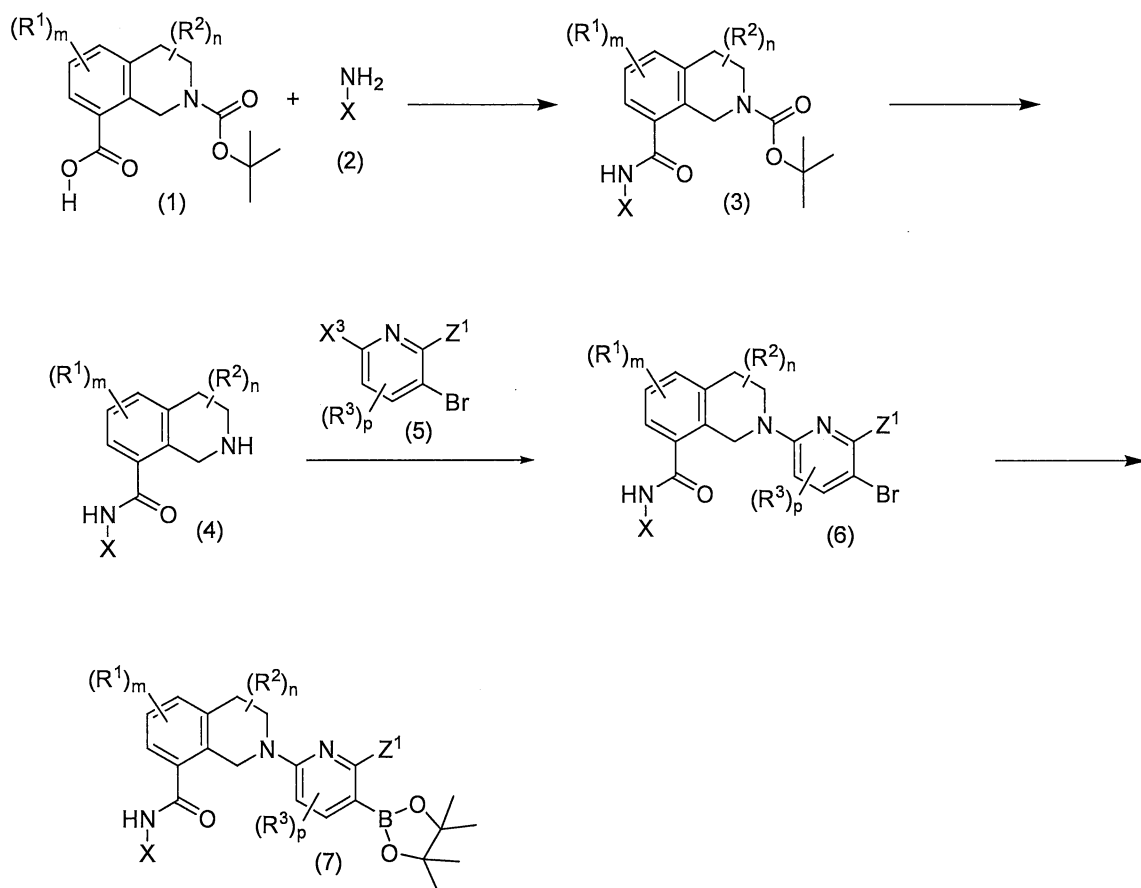
Các chữ viết tắt sau đây có nghĩa như được xác định. ADDP có nghĩa là 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidin; AD-mix- β có nghĩa là hỗn hợp của (DHQD)₂PHAL, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃, và K₂SO₄; 9-BBN có nghĩa là 9-borabixyclo(3.3.1)nonan; Boc có nghĩa là tert-butoxycarbonyl; (DHQD)₂PHAL có nghĩa là hydroquinidin 1,4-phthalazindiyl diethyl ete; DBU có nghĩa là

1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en; DIBAL có nghĩa là diisobutyl nhôm hydrua; DIEA có nghĩa là diisopropyletylamin; DMAP có nghĩa là N,N-dimetylaminopyridin; DMF có nghĩa là N,N-dimetylformamit; dmpe có nghĩa là 1,2-bis(dimetylphosphino)etan; DMSO có nghĩa là dimetylsulfoxit; dppb có nghĩa là 1,4-bis(diphenylphosphino)-butan; dppe có nghĩa là 1,2-bis(diphenylphosphino)etan; dppf có nghĩa là 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen; dppm có nghĩa là 1,1-bis(diphenylphosphino)metan; EDAC·HCl có nghĩa là 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua; Fmoc có nghĩa là florenylmetoxycarbonyl; HATU có nghĩa là O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat; HMPA có nghĩa là hexametylphosphoramit; IPA có nghĩa là rượu isopropylic; MP-BH₃ có nghĩa là trietylamonit metylpolystyren xyanoborohydrua có độ rỗng lớn; TEA có nghĩa là trietylamin; TFA có nghĩa là axit trifloaxetic; THF có nghĩa là tetrahydrofuran; NCS có nghĩa là N-closucxinimit; NMM có nghĩa là N-metylmorpholin; NMP có nghĩa là N-metylpyrolidin; PPh₃ có nghĩa là triphenylphosphin.

Các sơ đồ sau được trình bày để cung cấp sự mô tả được cho là hữu dùng nhất và dễ hiểu nhất đối với các quy trình và các khía cạnh về mặt khái niệm của sáng chế. Hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng các quy trình hóa học tổng hợp, ví dụ về các quy trình này được thể hiện ở đây. Cần phải hiểu rằng thứ tự của các bước trong quy trình có thể thay đổi, các chất phản ứng, các dung môi và các điều kiện phản ứng có thể được thay thế cho các chất phản ứng, các dung môi và các điều kiện phản ứng được nêu cụ thể, và các gốc không được bảo vệ có thể được bảo vệ và khử bảo vệ nếu cần.

Các sơ đồ

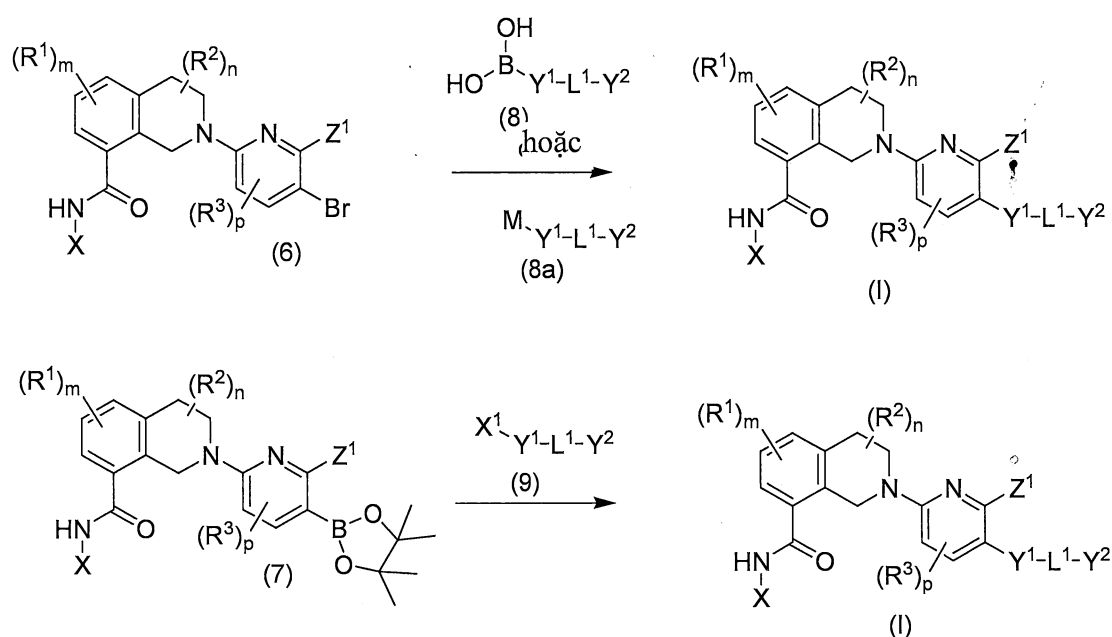
Sơ đồ 1



Như được thể hiện trên sơ đồ 1, hợp chất có công thức (1), trong đó R^1 , R^2 , n , và m là như được mô tả ở đây, có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (2) trong đó X là như được mô tả ở đây, với sự có mặt của chất hoạt hóa carboxyl như, nhưng không chỉ giới hạn ở, N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydroclorua, và chất xúc tác như, nhưng không chỉ giới hạn ở, 4-dimethylaminopyridin, để tạo ra hợp chất có công thức (3). Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, diclometan. Hợp chất có công thức (4) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (3) phản ứng với axit như, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit clohydric trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1,4-dioxan. Hợp chất có công thức (4) có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (5), trong đó Z^1 , R^3 và p là như được mô tả ở đây và X^3 là clo hoặc flo, với sự có mặt của bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, xesi cacbonat, để tạo ra hợp chất có công thức (6). Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ cao trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, N,N-dimethylacetamid. Hợp chất có công thức (7) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công

thức (6) phản ứng với 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan trong tetrahydrofuran, với sự có mặt của bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, triethylamin, và chất xúc tác như, nhưng không chỉ giới hạn ở, [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) diclometan. Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ cao và với sự bổ sung dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetonitril. Ngoài ra, phản ứng này có thể được thực hiện trong lò phản ứng vi sóng.

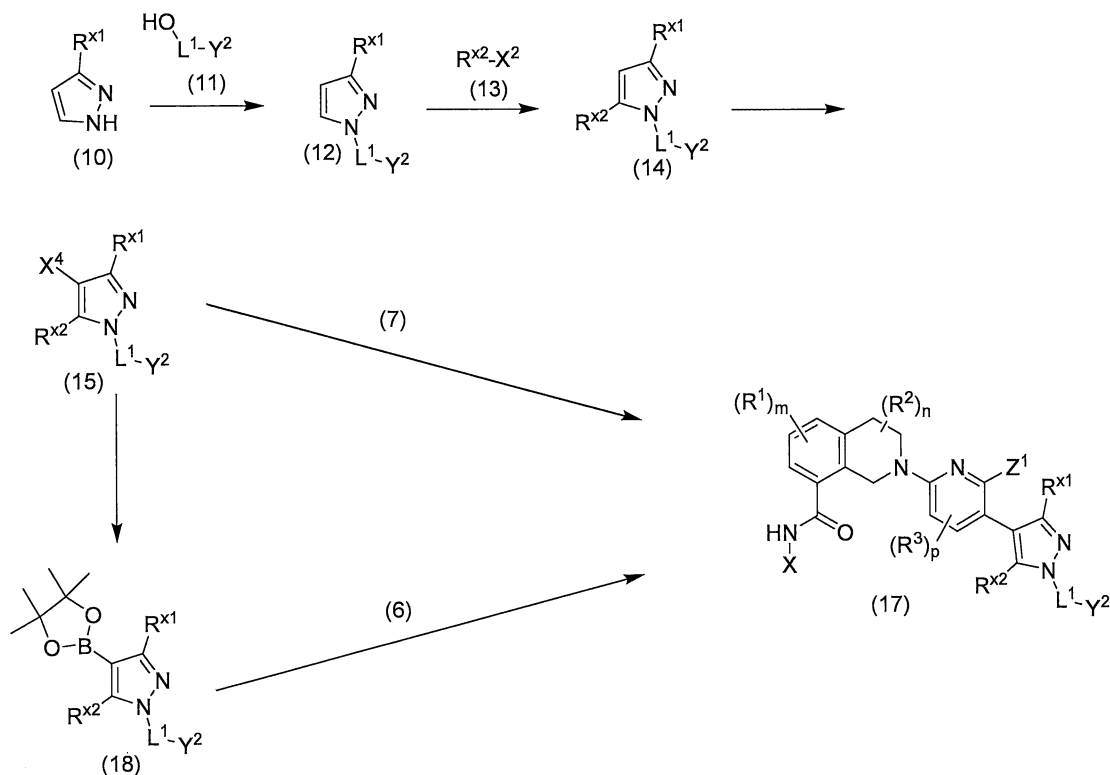
Sơ đồ 2



Sau khi điều chế như được mô tả trên sơ đồ 1, hợp chất có công thức (6) có thể được cho phản ứng với axit boronic (hoặc đương lượng boronat) có công thức (8) hoặc hợp chất hữu cơ thiếc hoặc hợp chất hữu cơ kẽm halogenua có công thức (8a) trong đó Y^1 , L^1 , và Y^2 là như được mô tả ở đây, và M là tributyl thiếc hoặc kẽm halogenua, trong điều kiện kết hợp Suzuki, Stille, hoặc Negishi đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ và dễ tìm thấy trong tài liệu tham khảo để tạo ra hợp chất có công thức (I). Cách khác, hợp chất có công thức (7), mà có thể điều chế được từ hợp chất có công thức (6) như được mô tả trên sơ đồ 1, có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (9) trong đó X^1 là triflat hoặc halogenua, và Y^1 , L^1 , và Y^2 là như được mô tả ở đây, trong điều kiện kết

hợp Suzuki đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ và dễ tìm thấy trong tài liệu tham khảo để tạo ra hợp chất có công thức (I).

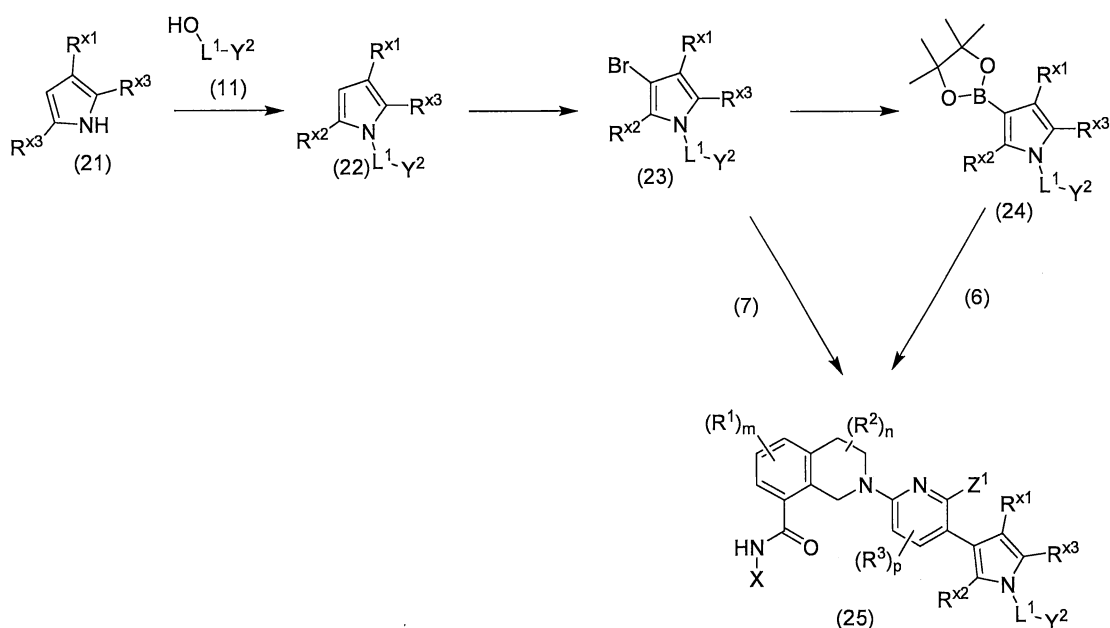
Sơ đồ 3



Như được thể hiện trên sơ đồ 3, pyrazol có công thức (10), trong đó R^{x1} là hydro hoặc phần tử thế trên Y^1 như được mô tả ở đây, có thể được cho phản ứng với rượu có công thức (11), trong đó L^1 và Y^2 là như được mô tả ở đây, và xyanometylentributylphosphoran, để tạo ra hợp chất có công thức (12). Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ môi trường trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, toluen. Hợp chất có công thức (14) có thể được điều chế bằng cách bổ sung hợp chất có công thức (13) trong đó R^{x2} là phần tử thế thích hợp như được mô tả ở đây cho phần tử thế trên Y^1 , và X^2 là halogenua, vào dung dịch lạnh của hợp chất có công thức (12) được xử lý với n-butyllithi trong hexan. Phản ứng này thường được thực hiện trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuran. Hợp chất có công thức (14) có thể được xử lý với N-bromosuccinimit hoặc N-iodosuccinimit để tạo ra hợp chất có công thức (15), trong đó X^4 là bromo hoặc iodo. Phản ứng này thường được thực hiện trong dung môi như N,N-dimetylformamit. Hợp chất có công thức (15) có

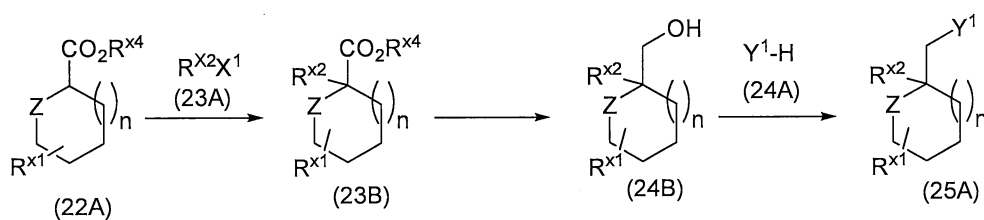
thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (7) trong điều kiện kết hợp Suzuki đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ và dễ tìm thấy trong tài liệu tham khảo để tạo ra hợp chất có công thức (17), hợp chất này là đại diện của hợp chất có công thức (I). Cách khác, hợp chất có công thức (15) có thể được cho phản ứng với triisopropyl borat, với sự có mặt của n-butyllithi trong hexan, sau đó là pinacol để tạo ra hợp chất có công thức (18). Các lần bổ sung thường được thực hiện ở nhiệt độ thấp trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuran, toluen, hoặc các hỗn hợp của chúng. Cách khác, hợp chất có công thức (15) có thể được xử lý với 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan với sự có mặt của hệ chất xúc tác paladi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, bis(axetonitril)paladi diclorua và SPhos trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1,4-dioxan để tạo ra hợp chất có công thức 18. Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ cao. Hợp chất có công thức (18) có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (6) trong điều kiện kết hợp Suzuki đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ và dễ tìm thấy trong tài liệu tham khảo để tạo ra hợp chất có công thức (17), hợp chất này là đại diện của hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 4



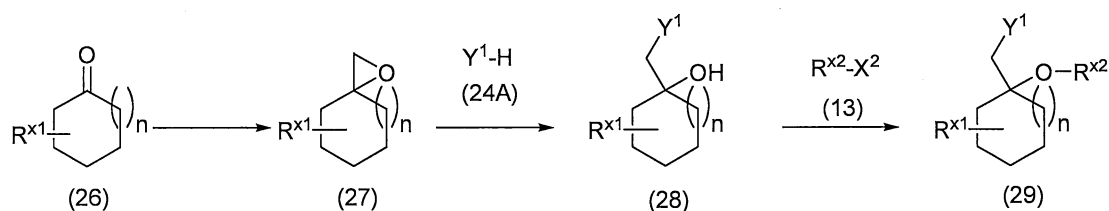
Pyrol có công thức (21) trong đó R^{x1} , R^{x2} , và R^{x3} là hydro hoặc là như được mô tả ở đây cho phần tử thế trên Y^1 , có thể được cho phản ứng với rượu có công thức (11), trong đó Y^2 và L^1 là như được mô tả ở đây, và xyanometylentributylphosphoran, để tạo ra hợp chất có công thức (22). Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ môi trường trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, toluen. Hợp chất có công thức (22) có thể được xử lý với N-bromosuccinimide để tạo ra hợp chất có công thức (23). Phản ứng này thường được thực hiện trong dung môi như N,N-dimethylformamit. Hợp chất có công thức (23) có thể được cho phản ứng với triisopropyl borat, với sự có mặt của n-butyllithi trong hexan, sau đó là pinacol để tạo ra hợp chất có công thức (24). Các lần bổ sung thường được thực hiện ở nhiệt độ thấp trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuran, toluen, hoặc các hỗn hợp của chúng. Cách khác, hợp chất có công thức (23) có thể được xử lý với 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan với sự có mặt của hệ chất xúc tác paladi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, bis(axetonitril)paladi diclorua và SPhos trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1,4-dioxan để tạo ra hợp chất có công thức (24). Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ cao. Hợp chất có công thức (24) có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (6) trong điều kiện kết hợp Suzuki đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ và dễ tìm thấy trong tài liệu tham khảo để tạo ra hợp chất có công thức (25), hợp chất này là đại diện của hợp chất có công thức (I). Cách khác, hợp chất có công thức (23) có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (7) trong điều kiện kết hợp Suzuki đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ và dễ tìm thấy trong tài liệu tham khảo để tạo ra hợp chất có công thức (25), hợp chất này là đại diện của hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 5



Hợp chất có công thức (22A), trong đó Z là O, N được thế hoặc không được thế, hoặc C được thế hoặc không được thế; R^{x1} là hydro hoặc là như được mô tả ở đây cho phần tử thế trên Y^2 ; R^{x4} là alkyl; và n bằng 0, 1, hoặc 2; có thể được bổ sung vào dung dịch được làm mát của lithi diisopropylamit, sau đó bổ sung hợp chất có công thức (23A); trong đó R^{x2} là phần tử thế thích hợp như được mô tả ở đây cho phần tử thế trên Y^1 , và X^1 là halogenua; để tạo ra hợp chất có công thức (23B). Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ thấp trước khi làm ấm đến nhiệt độ môi trường trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuran. Hợp chất có công thức (23B) có thể được cho phản ứng với $LiAlH_4$ để tạo ra hợp chất có công thức (24B). Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ cao trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, diethyl ete. Hợp chất có công thức (25A) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (24B) phản ứng với hợp chất có công thức (24A) trong đó Y^1 là như được mô tả ở đây; và xyanometylentributylphosphoran. Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ môi trường trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, toluen. Hợp chất có công thức (25A) có thể được xử lý theo cách tương tự như hợp chất có công thức (12) trên sơ đồ 3 và hợp chất có công thức (22) trên sơ đồ 4 để tạo ra hợp chất có công thức (I).

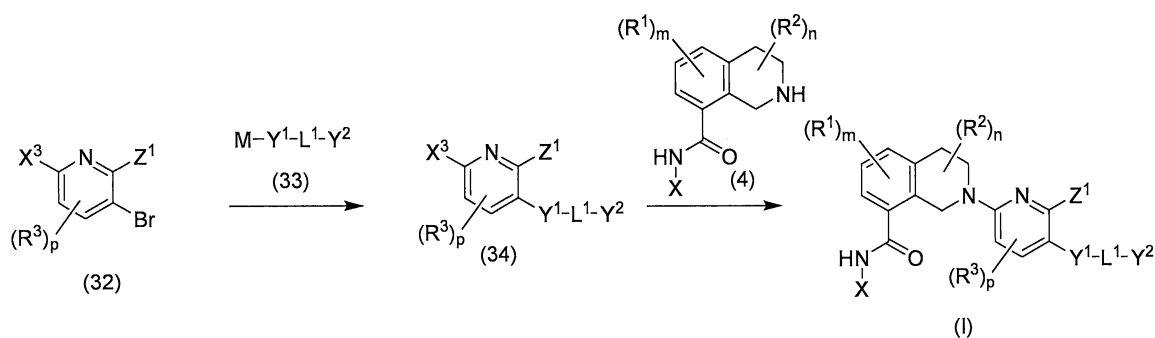
Sơ đồ 6



Như được thể hiện trên sơ đồ 6, hợp chất có công thức (27), trong đó R^{x1} là hydro hoặc phần tử thế trên Y^1 như được mô tả ở đây, có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (26) phản ứng với trimetylsulfoni iodua, với sự có mặt của kali tert-butoxit. Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ môi trường trong dung môi khan như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dimetylsulfoxit. Hợp chất có công thức (27) có thể được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất có công thức (24A) và bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, xesi

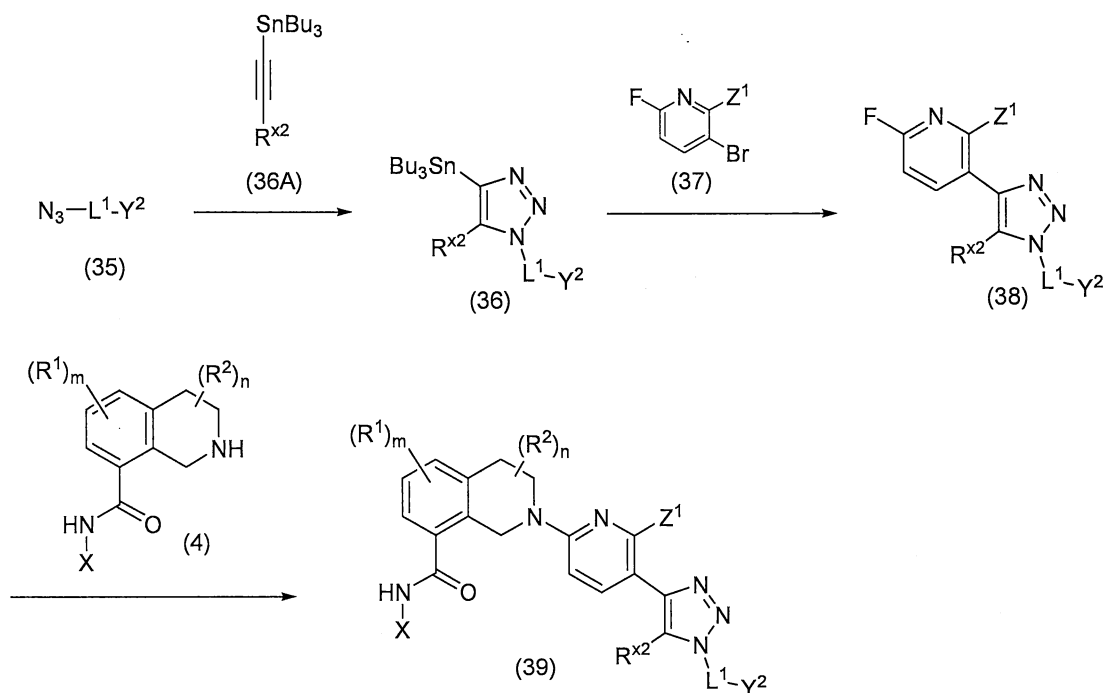
cacbonat, để tạo ra hợp chất có công thức (28). Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ cao trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, N,N-dimetylformamit, và có thể được thực hiện trong lò phản ứng vi sóng. Hợp chất có công thức (28) có thể được xử lý với natri hydrua, sau đó bổ sung hợp chất có công thức (13) để tạo ra hợp chất có công thức (29). Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ môi trường trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuran, và có thể bao gồm việc sử dụng hexametylphosphoramit. Hợp chất có công thức (29) có thể được xử lý theo cách tương tự như hợp chất có công thức (12) trên sơ đồ 3 và hợp chất có công thức (22) trên sơ đồ 4 để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 7



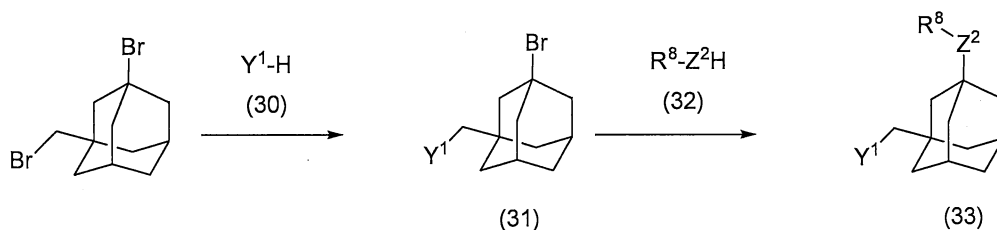
Hợp chất có công thức (33) trong đó M là axit boronic, boronat, hoặc tributyl thiếc liên kết với Y^1 và Y^2 , L^1 , và Y^2 là như được mô tả ở đây, và X^3 là clo hoặc flo; có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (32) trong đó Z^1 , R^3 , và p là như được mô tả ở đây, trong điều kiện kết hợp Suzuki hoặc Stille đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ và dễ tìm thấy trong tài liệu tham khảo để tạo ra hợp chất có công thức (34). Hợp chất có công thức (34) có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (4), với sự có mặt của bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, xesi cacbonat, để tạo ra hợp chất có công thức (I). Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ cao trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, N,N-dimetylaxetamit.

Sơ đồ 8



Triazol có công thức (36) có thể được điều chế bằng cách cho azit có công thức (35), trong đó L^1 và Y^2 là như được mô tả ở đây, phản ứng với hợp chất có công thức (36A) trong đó R^{x2} là alkyl, trong các điều kiện đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ và dễ tìm thấy trong tài liệu tham khảo. Hợp chất có công thức (37), trong đó Z^1 là như được mô tả ở đây, có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (36) trong điều kiện kết hợp Stille đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ và dễ tìm thấy trong tài liệu tham khảo để tạo ra hợp chất có công thức (38). Hợp chất có công thức (4), trong đó R^1 , R^2 , X, m và n là như được mô tả ở đây, có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (38), với sự có mặt của bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, xesi cacbonat, để tạo ra hợp chất có công thức (39), hợp chất này là đại diện của hợp chất có công thức (I). Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ cao trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, N,N-dimetylaxetamit.

Sơ đồ 9



Như được thể hiện trên sơ đồ 9, 1-bromo-3-(bromometyl)-adamantan có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (30), trong đó Y¹ là như được mô tả ở đây, với sự có mặt của natri hydrua để tạo ra hợp chất có công thức (31). Việc bổ sung thường được thực hiện trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ thấp, trước khi làm ấm đến nhiệt độ cao. Hợp chất có công thức (31) có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (32), tùy ý với sự có mặt của bạc sulfat, trong đó R⁸ là như được mô tả ở đây và Z² là O, NH, hoặc NR⁸, để tạo ra hợp chất có công thức (33) hợp chất này là đại diện của hợp chất có công thức (9). Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ cao và có thể bao gồm dung môi bổ sung. Ngoài ra, phản ứng này có thể được thực hiện trong lò phản ứng vi sóng. Hợp chất có công thức (33) có thể được xử lý theo cách tương tự như hợp chất có công thức (12) trên sơ đồ 3 và hợp chất có công thức (22) trên sơ đồ 4 để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây được trình bày để cung cấp sự mô tả được cho là hữu dụng nhất và dễ hiểu nhất đối với các quy trình và các khía cạnh về mặt khái niệm của sáng chế. Các hợp chất được minh họa được đặt tên bằng cách sử dụng phần mềm ACD/ChemSketch Version 5.06 (05 June 2001, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), ACD/ChemSketch Version 12.01 (13 May 2009), Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), hoặc ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). Các chất trung gian được đặt tên bằng cách sử dụng phần mềm ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA).

VÍ DỤ 1

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 1A

4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol

Làm lạnh hỗn hợp của 1-(bromometyl)adamantan (0,458g) và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,377g) trong N,N-dimetylformamit (5ml) đến 0°C. Bổ sung vào dung dịch này dung dịch natri hydrua 60% (0,096g). Gia nhiệt dung dịch này ở 70°C qua đêm. Phân bố hỗn hợp phản ứng này giữa nước và etyl axetat. Chiết lớp nước hai lần bằng etyl axetat bổ sung. Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và cô. Tinh chế cặn thu được bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải bằng 25% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 1B

tert-butyl 8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Bổ sung 1-etyl-3-[3-(dimetylamino)propyl]-carbodiimit hydroclorua (9,4g) và 4-dimetylamino pyridin (6g) vào dung dịch của axit 2-(tert-butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxylic (6,8g) và benzo[d]thiazol-2-amin (5,52g) trong diclometan (80ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng diclometan (400ml), rửa bằng dung dịch HCl 5%, nước, và nước muối, và làm khô bằng Na₂SO₄. Lọc hỗn hợp và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 1C

N-(benzo[d]thiazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit dihydroclorua

Bổ sung dung dịch HCl 2N trong ete (80ml) vào dung dịch của hợp chất của VÍ DỤ 1B (8,5g) trong diclometan (80ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 1D

tert-butyl 3-bromo-6-clopicolinat

Bổ sung tosyl clorua (7,7g) vào dung dịch chứa axit 2-clo-5-bromo picolinic (4g) và pyridin (9,2ml) trong t-butanol (33ml) ở 0°C. Sau đó khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau đó bổ sung dung dịch NaHCO₃ (bão hòa) vào và chiết hỗn hợp này ba lần bằng etyl axetat. Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối và làm khô bằng Na₂SO₄. Lọc và bay hơi dung môi hữu cơ thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

VÍ DỤ 1E

tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-bromopicolinat

Khuấy hợp chất của VÍ DỤ 1D (0,736g), hợp chất của VÍ DỤ 1C (1,62g), và Cs₂CO₃ (4,1g) trong 12mL N,N-dimethylaxetamid khan ở 120°C trong 12 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng đã được làm mát bằng etyl axetat và dung dịch axit xitric 10%. Rửa pha hữu cơ ba lần bằng axit xitric, một lần bằng nước và nước muối, và làm khô bằng Na₂SO₄. Lọc và cô để thu được hợp chất thô, hợp chất này được sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng 0-40% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 1F

tert-butyl 3-{1-[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}-6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylat

Gia nhiệt hỗn hợp của hợp chất của VÍ DỤ 1E (0,100g), hợp chất của VÍ DỤ 1A (0,059g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,022g) và CsF (0,090g) trong 1,2-dimetoxyetan (2ml) và metanol (1ml) ở 120°C trong 30 phút trong điều kiện gia nhiệt vi sóng (Biotage Initiator). Phân bố hỗn hợp phản ứng này giữa nước và etyl axetat. Chiết lớp nước hai lần bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và cô. Tinh chế cần thu được bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải bằng 25% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 1G

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Xử lý hợp chất của VÍ DỤ 1F (90mg) trong diclometan (3ml) bằng axit trifloaxetic (3ml), và khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Loại bỏ các chất bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cần thu được bằng HPLC điều chế sử dụng hệ Gilson, rửa giải bằng 20-80% axetonitril trong nước chứa 0,1% thể tích/thể tích axit trifloaxetic. Gom các phân đoạn mong muốn lại và làm khô lạnh để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ¹H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,85-3,88 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,92 (m, 3H), 1,52-1,65 (m, 6H), 1,45-1,46 (m, 6H).

VÍ DỤ 2

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3,5-dimetyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 2A

3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol

Bổ sung đồng thời khuấy toluen (2ml) vào dung dịch chứa 1-adamantanmetanol (0,090g), 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,160g) và xyanometylentributyl-phosphoran (0,215g) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm, nạp hỗn hợp phản ứng trực tiếp lên silicagel và rửa giải bằng cách sử dụng gradien 2% đến 20% etyl axetat/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 2B

tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3,5-dimetyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Khuấy hợp chất của VÍ DỤ 1E (0,150g), hợp chất của VÍ DỤ 2A (0,121g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (14mg) và xesi cacbonat (0,260g) cùng nhau trong N,N-dimetylformamit (1ml), dioxan (0,7ml), và nước (0,4ml) và khử khí phản ứng này bằng nitơ và gia nhiệt ở 100°C trong 1 giờ. Pha loãng phản ứng bằng etyl axetat (25ml) và rửa bằng nước (25ml) và nước muối (25ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradien 2% đến 50% etyl axetat/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 2C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3,5-dimetyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Bổ sung TFA (1ml) vào hợp chất của VÍ DỤ 2B (0,070g) trong diclometan (1ml) và khuấy phản ứng này qua đêm. Cô phản ứng này và hòa tan trong diclometan và nạp lên silicagel và rửa giải bằng cách sử dụng gradien 0,5% đến 5% metanol/diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ¹H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ 13,04 (s, 1H), 12,84 (s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (t, 2H), 7,54 - 7,32 (m, 5H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

VÍ DỤ 3

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 3A

1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế pyrazol cho 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong VÍ DỤ 2A.

VÍ DỤ 3B

1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-5-metyl-1H-pyrazol

Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất của VÍ DỤ 3A (869 mg) trong tetrahydrofuran (10ml) đến -45°C. Bổ sung từng giọt dung dịch n-butyllithi (2,3M trong hexan, 2,10ml) trong 5 phút. Khuấy phản ứng này trong 1,5 giờ, trong thời gian này, nhiệt độ được tăng đến -20°C. Bổ sung từng giọt iodometan (0,305ml) trong 3 phút. Khuấy phản ứng này trong 30 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20 đến -15°C. Bổ sung nước (25ml) vào và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 x 25ml). Làm khô các phần chiết (Na₂SO₄), lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 3C

1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-4-bromo-5-metyl-1H-pyrazol

Hòa tan hợp chất của VÍ DỤ 3B (865mg) trong N,N-dimetylformamit (7ml) và bổ sung N-bromosucxinimit (334mg) vào. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung nước (25ml) vào và thu sản phẩm bằng cách lọc.

VÍ DỤ 3D

1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Cho hợp chất của VÍ DỤ 3C (250mg) vào bình tam giác, và khử khí bằng N₂. Bổ sung tetrahydrofuran (2,5ml) và toluen (2,500ml) vào và làm lạnh dung dịch đến -78°C. Bổ sung triisopropyl borat (0,243ml) vào, sau đó bổ sung từng giọt dung dịch n-butyllithi (2,3M trong hexan, 0,6ml) trong 5 phút. Khuấy hỗn hợp này trong 15 phút ở -78°C và sau đó bổ sung dung dịch được khử khí chứa pinacol (143mg) trong tetrahydrofuran (1ml) vào trong 2 phút. Sau khi khuấy trong 10 phút ở -78°C, làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 45 phút. Sau đó bổ sung nước (0,073ml) vào và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng thô đến khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 3E

tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-[1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 3D cho hợp chất của ví dụ 2A trong ví dụ 2B.

VÍ DỤ 3F

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 3E cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,84 (s, 1H), 12,74 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,40 - 7,53 (m, 3H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,89 - 1,95 (m, 3H), 1,48 - 1,69 (m, 12H).

VÍ DỤ 4

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(spiro[3,5]non-7-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 4A

4-bromo-1-(spiro[3,5]nonan-7-ylmethyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 4-bromo-1H-pyrazol cho 3,5-dimethyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol và 7-hydroxymethyl-spiro[3,5]nonan cho 1-adamantanmetanol trong ví dụ 2A.

VÍ DỤ 4B

tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)picolinat

Gia nhiệt hỗn hợp của hợp chất của VÍ DỤ 1E (1,2g), 1,0M 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan trong tetrahydrofuran (4,24ml), triethylamin (0,92ml), và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II) diclometan (0,087g) trong CH₃CN (15ml) ở 100°C trong điều kiện vi sóng (Biotage) trong 30 phút. Sau khi làm nguội, phân bố hỗn hợp phản ứng này giữa nước và etyl axetat. Chiết lớp hữu cơ hai lần bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và cô. Tinh chế cặn thu được bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 4C

tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(spiro[3,5]nonan-7-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Gia nhiệt huyền phù chứa hợp chất của VÍ DỤ 4B (50mg), hợp chất của VÍ DỤ 4A (23,12mg), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (7mg), 1,3,5,7-tetramethyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (12mg) và kali phosphat (52,0mg) trong tetrahydrofuran (1,5ml) và nước (0,5ml) trong điều kiện vi sóng (Biotage) ở 140°C trong 5 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat,

tách, và tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, sử dụng 10-60% ethyl axetat/hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 4D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(spiro[3,5]non-7-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 4C cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,36 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,83 - 3,93 (m, 3H), 3,00 (t, 2H), 1,73 - 1,85 (m, 2H), 1,55 - 1,75 (m, 8H), 1,35 (d, 2H), 1,09 - 1,23 (m, 2H), 0,88 - 1,04 (m, 2H).

VÍ DỤ 5

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3,5-dimethyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 5A

4-bromo-1-{[3,5-dimethyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 4-bromo-1H-pyrazol cho 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol và 3,5-dimetyl-1-adamantanmetanol cho 1-adamantanmetanol trong ví dụ 2A.

VÍ DỤ 5B

tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3,5-dimethyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 5A cho hợp chất của ví dụ 4A trong ví dụ 4C.

VÍ DỤ 5C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3,5-dimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 5B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,36 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,96 - 2,05 (m, 1H), 1,26 (d, 6H), 0,96 - 1,17 (m, 6H), 0,77 (s, 6H).

VÍ DỤ 6

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-hydroxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 6A

3-[(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)methyl]tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-ol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 4-bromo-1H-pyrazol cho 3,5-dimethyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol và 3-hydroxy-1-adamantanmetanol cho 1-adamantylmetanol trong ví dụ 2A.

VÍ DỤ 6B

tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-hydroxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 6A cho hợp chất của ví dụ 4A trong ví dụ 4C.

VÍ DỤ 6C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-hydroxytrixyclo[3.3.1.1^{3,7}dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 6B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 13,06 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,35 (t, 2H), 6,93 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,87 (t, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,08 (s, 2H), 1,36 - 1,56 (m, 6H), 1,33 (s, 6H).

VÍ DỤ 7

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-metoxitrixylo[3.3.1.1^{3,7}dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 7A

1-[(3-bromotrixylo[3.3.1.1^{3,7}dec-1-yl]metyl]-4-iodo-1*H*-pyrazol

Làm lạnh hỗn hợp của 1-bromo-3-(bromometyl)-adamantan (1,0g) và 4-iodopyrazol (0,63g) trong N,N-dimetylformamit (10ml) đến 0°C. Bỏ sung vào dung dịch này 60% natri hydrua (0,20g). Khuấy dung dịch này ở 65°C qua đêm. Phân bố hỗn hợp phản ứng này giữa nước và etyl axetat. Chiết lớp nước hai lần bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ gom lại ba lần bằng nước, rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và cô. Tinh chế cặn thu được bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải bằng 10% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 7B

4-iodo-1-[(3-metoxitrixylo[3.3.1.1^{3,7}dec-1-yl]metyl]-1*H*-pyrazol

Gia nhiệt hợp chất của VÍ DỤ 7A (5g), bạc sulfat (6g) và metanol (15ml) ở 110°C trong điều kiện vi sóng (Biotage, Initiator) trong 60 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc huyền phù. Rửa cặn rắn thu được bằng etyl axetat (3x 5mL) và lọc. Làm khô dung dịch gom lại trong chân không. Xử lý cặn thu được trong diclometan và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (Varian, cột Superflash SF40-200 g), rửa giải bằng 0-70% etyl axetat/hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 7C

tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-metoxytrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 7B cho hợp chất của ví dụ 4A trong ví dụ 4C.

VÍ DỤ 7D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-metoxytrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 7C cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (m, 4H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,46 (m, 12H).

VÍ DỤ 8

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(2-metoxyetoxy)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 8A

4-iodo-1-{[3-(2-metoxietoxy)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1*H*-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 2-metoxyetanol cho metanol trong ví dụ 7B.

VÍ DỤ 8B

tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(2-metoxietoxy)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl }-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 8A cho hợp chất của ví dụ 4A trong ví dụ 4C.

VÍ DỤ 8C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(2-metoxietoxy)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 8B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,42 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,46 (m, 12H).

VÍ DỤ 9

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(3,5,7-trimetyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)metyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 9A

3,5,8-trimetyl-1-adamantanmetanol

Bổ sung từng giọt BH₃.tetrahydrofuran (4,50ml) vào dung dịch axit 3,5,8-trimetyl-1-adamantan carboxylic (0,5g) trong tetrahydrofuran (3ml) và khuấy

hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng metanol (3ml), cô và tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng 0-30% ethyl axetat/hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 9B

4-iodo-1-{[3,5,7-trimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)methyl}-1*H*-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 9A cho 1-adamantanmetanol và 4-iodopyrazol cho 3,5-dimethyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol trong ví dụ 2A.

VÍ DỤ 9C

tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-3-{1-[(3,5,7-trimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)methyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 9B cho hợp chất của ví dụ 4A trong ví dụ 4C.

VÍ DỤ 9D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-3-{1-[(3,5,7-trimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)methyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 9C cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,36 (t, 2H), 6,95 (d, 1H), 3,87 (t, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,03 (s, 6H), 0,92 - 1,01 (m, 6H), 0,78 (s, 9H).

VÍ DỤ 10

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 10A

2-adamantanmetanol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế axit 2-adamantan carboxylic cho axit 3,5,8-trimetyl-1-adamantan carboxylic trong ví dụ 9A.

VÍ DỤ 10B

1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ylmetyl)-4-iodo-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 10A cho 1-adamantanmetanol và 4-iodopyrazol cho 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong ví dụ 2A.

VÍ DỤ 10C

tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 10B cho hợp chất của ví dụ 4A trong ví dụ 4C.

VÍ DỤ 10D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 10C cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,74 - 7,84 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 - 7,51 (m, 2H), 7,36 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,21 (d, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,17 (s, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,13 - 2,24 (m, 1H), 1,98 (d, 2H), 1,44 - 1,89 (m, 12H), 1,07 (s, 1H).

VÍ DỤ 11

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-bromotrixylo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 11A

tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-bromotrixylo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-yl]metyl }-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 7A cho hợp chất của ví dụ 4A trong ví dụ 4C.

VÍ DỤ 11B

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-bromotrixylo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 11A cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,12 (m, 6H), 1,54 (m, 6H).

VÍ DỤ 12

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(propan-2-yloxy)trixylo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 12A

4-iodo-1-{[3-(propan-2-yloxy)trixylo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế propan-2-ol cho metanol trong ví dụ 7B.

VÍ DỤ 12B

tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(propan-2-yloxy)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 12A cho hợp chất của ví dụ 4A trong ví dụ 4C.

VÍ DỤ 12C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(propan-2-yloxy)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 12B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41 (m, 4H), 6,94 (d, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,49 (m, 3H), 1,37 (m, 7H), 0,98 (d, 6H).

VÍ DỤ 13

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 13A

2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetanol

Bổ sung dung dịch lithi nhôm hydrua (1,0M trong tetrahydrofuran, 2,1ml) vào dung dịch chứa axit (oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)-2-carboxylic (0,32g) trong dietyl ete (5ml) ở 0°C. Để ấm phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Làm lạnh phản ứng này đến 0°C và chấm dứt bằng nước (0,24ml). Bổ sung dung dịch nước NaOH 15% (0,24ml) vào sau đó bổ sung

thêm nước (0,72ml). Khuấy phản ứng này trong 1 giờ, và bổ sung magie sulfat vào. Lọc hỗn hợp và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 13B

1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 13A cho 1-adamantanmetanol và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol cho 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol trong ví dụ 2A.

VÍ DỤ 13C

tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-3-[1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 13B cho hợp chất của ví dụ 2A trong ví dụ 2B.

VÍ DỤ 13D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-3-[1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 13C cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,72 (t, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (m, 4H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,55 (m, 6H).

VÍ DỤ 14

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-4,4-dimetyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 14A

metyl 2-(5-bromo-6-(tert-butoxycarbonyl)pyridin-2-yl)-4,4-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxylat

Metyl 4,4-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxylat (500mg), hợp chất của ví dụ 1D (572mg), và triethylamine (0,545ml) trong dimetylsulfoxit khan (6,5ml) được gia nhiệt đến 100°C qua đêm, và sau đó hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (15ml) và etyl axetat (15ml). Tách các lớp, và chiết lớp nước bằng etyl axetat bổ sung (2x 15ml). Làm khô các chất hữu cơ gom lại bằng natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn thu được bằng cách sắc ký trên silicagel với 0-40% etyl axetat/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 14B

Axit 2-(5-bromo-6-(tert-butoxycarbonyl)pyridin-2-yl)-4,4-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxylic

Bổ sung dung dịch LiOH (30,9mg) trong nước (0,52ml) vào dung dịch chứa hợp chất của VÍ DỤ 14A (245mg) trong tetrahydrofuran (2,1ml) ở nhiệt độ môi trường. Khuấy phản ứng này qua đêm, pha loãng bằng 2mL nước và 2mL etyl axetat, và axit hóa đến độ pH bằng ~3 bằng dung dịch HCl 10%. Tách các lớp, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 x 8ml). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 14C

tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-4,4-dimetyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-bromopicolinat

Khuấy dung dịch ở nhiệt độ môi trường chứa hợp chất của ví dụ 14B (182mg), benzo[d]thiazol-2-amin (71,1mg), 1-ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]-carbodiimit hydroclorua (113mg), 1-hydroxybenzotriazol hydrat (91mg), và N-metylmorpholin (0,065ml) qua đêm. Bổ sung 1 đương lượng của mỗi chất trong số 1-ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]-carbodiimit hydroclorua, N-metylmorpholin, 1-hydroxybenzotriazol hydrat, và 2-aminobenzothiazol vào, và gia nhiệt phản ứng đến 40°C trong 4 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và chấm dứt bằng cách bổ sung dung dịch bicarbonat bão hòa và etyl axetat. Tách các lớp, và chiết lớp nước bằng 2 x etyl axetat. Làm khô các chất hữu cơ gom lại bằng natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn thu được bằng cách sắc ký trên silicagel với 0-50% etyl axetat/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 14D

tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-4,4-dimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-[5-metyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]picolinat

Hỗn hợp của hợp chất của ví dụ 14C (70mg), hợp chất của ví dụ 3D (63mg), K₃PO₄ (87mg), Pd₂(dba)₃ (2,7mg), và 1,3,5,7-tetrametyl-6-tetradecyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (4,9mg) trong lọ phản ứng được trang bị cánh khuấy từ được khử khí bằng nitơ. Trong lọ nhỏ khác, hỗn hợp 1,4-dioxan/nước 1:1 (tổng nồng độ 0,2M) được khử khí bằng dòng nitơ trong 20 phút. Dung môi được cho bằng kim tiêm vào lọ phản ứng chứa các chất phản ứng rắn. Phản ứng được gia nhiệt đến 90°C trong 4 giờ. Chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bicarbonat bão hòa (5ml) và etyl axetat (5ml). Tách các lớp, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (2x 5ml). Làm khô các chất hữu cơ gom lại bằng natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn thu được bằng cách sắc ký trên silicagel (12g) với 0-50% etyl axetat/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 14E

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-4,4-dimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 14D cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,82 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,27 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,11 (s, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,60 (m, 15H), 1,34 (s, 6H).

VÍ DỤ 15

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(morpholin-4-yl)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 15A

4-{3-[(4-iodo-1*H*-pyrazol-1-yl)methyl]tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}morpholin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế morpholin cho metanol trong ví dụ 7B.

VÍ DỤ 15B

tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(morpholin-4-yl)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 15A cho hợp chất của ví dụ 4A trong ví dụ 4C.

VÍ DỤ 15C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(morpholin-4-yl)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 15B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ^1H NMR (300 MHz, dimethylsulfoxit- d_6) δ ppm 12,85 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (m, 4H), 6,96 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,94 (m, 6H), 3,40 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,25 (m, 4H), 1,86 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,38 (m, 6H).

VÍ DỤ 16

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-metoxytrixyclo[3.3.1. $1^{3,7}$]dec-1-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 16A

(3-bromotrixyclo[3.3.1. $1^{3,7}$]dec-1-yl)metanol

Trong bình đáy tròn dung tích 250ml, hòa tan axit 3-bromoadamantan-1-carboxylic (7,89g) trong tetrahydrofuran (30ml). Bổ sung từ từ phức chất boran tetrahydrofuran (1M trong hexan, 60ml) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung từ từ metanol (20ml) vào dung dịch này. Sau khi loại bỏ dung môi, bổ sung metanol (5ml) vào cặn dạng dầu. Loại bỏ dung môi thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 16B

1-[(3-bromotrixyclo[3.3.1. $1^{3,7}$]dec-1-yl)metyl]-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 16A cho 1-adamantanmetanol và pyrazol cho 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong ví dụ 2A.

VÍ DỤ 16C

1-[(3-metoxytrixyclo[3.3.1. $1^{3,7}$]dec-1-yl)metyl]-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 16B cho hợp chất của ví dụ 7A trong ví dụ 7B.

VÍ DỤ 16D

1-[(3-metoxytrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)methyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 16C cho hợp chất của ví dụ 3A trong ví dụ 3B.

VÍ DỤ 16E

4-iodo-1-[(3-metoxytrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)methyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol

Khuấy hỗn hợp của hợp chất của ví dụ 16D (0,116g) và N-iodosuccinimit (0,11g) trong 1mL DMF qua đêm. Xử lý hỗn hợp này trong ethyl axetat, và rửa dung dịch thu được ba lần bằng nước, và nước muối, sau đó làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cạn thu được bằng cách sắc ký trên silicagel với 0-50% ethyl axetat/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 16F

tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-3-(1-{[3-metoxytrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)methyl}-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 16E cho hợp chất của ví dụ 4A trong ví dụ 4C.

VÍ DỤ 16G

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-3-(1-{[3-metoxytrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)methyl}-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 16F cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,27 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,12 (m, 5H), 1,49 (m, 12H).

VÍ DỤ 17

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{6-[(metylsulfonyl)carbamoyl]-5-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit

Hòa tan hợp chất của ví dụ 3F (220mg), metansulfonamit (40mg), N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit hydroclorua (100mg), và 4-(dimetylamino)pyridin (80mg) trong diclometan (2,5ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua tuần. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng hệ Gilson rửa giải bằng 20-80% axetonitril trong 0,1% nước. ¹H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,84 (br s, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,02 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,90 (br s, 3H), 1,61 (br m, 3H), 1,50 (br m, 9H).

VÍ DỤ 18

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{6-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-5-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế xyclopropansulfonamit cho metansulfonamit trong ví dụ 17. ¹H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,85 (br s, 1H), 11,74 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,91 (br s, 3H), 1,62 (br m, 3H), 1,51 (br m, 9H), 1,00 (m, 2H), 0,90 (m, 2H).

VÍ DỤ 19

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-(2H-tetrazol-5-yl)pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit

VÍ DỤ 19A

N-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2-(5-bromo-6-xyanopyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 3-bromo-6-clopicolonitril cho hợp chất của ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

VÍ DỤ 19B

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[(xyano)-pyridin-2-yl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit

Bổ sung hỗn hợp của hợp chất của ví dụ 19A (0,245g), hợp chất của ví dụ 3D (0,220g), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (0,021g), kali phosphat (0,375g) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,011g) vào dioxan (1,3ml) và nước (1,3ml). Khử khí phản ứng bằng nitơ, bịt kín và gia nhiệt đến 90°C. Sau 2 giờ, làm nguội phản ứng, pha loãng bằng cloroform (40ml) và rửa bằng nước muối (30ml). Làm khô phản ứng bằng natri sulfat, lọc, và cô. Sắc ký silicagel rửa giải bằng gradien từ 5% đến 45% etyl axetat/hexan trong 30 phút thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 19C

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-(2H-tetrazol-5-yl)pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit

Hòa tan hợp chất của ví dụ 19B (100mg) trong N,N-dimetylformamit (1,5ml), và bổ sung natri azit (96mg) và trietylamin hydroclorua (196mg) vào đó. Gia nhiệt phản ứng ở 110°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng, lọc, và tinh chế bằng HPLC điều chế, sử dụng hệ Gilson, rửa giải bằng 20-80% axetonitril trong nước chứa 0,1% axit trifloaxetic. ¹H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,84 (br s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,01 (t,

2H), 3,67 (s, 2H), 3,03 (t, 2H), 1,92 (br s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,60 (br m, 6H), 1,48 (br m, 6H).

VÍ DỤ 20

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-4-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy]phenyl}pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 20A

1-[(4-bromo-3-metylphenoxy)metyl]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 4-bromo-3-metylphenol cho 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong ví dụ 2A.

VÍ DỤ 20B

Este tert-butyl của axit 3-{2-metyl-4-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy]phenyl}-6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic

Bổ sung hợp chất của ví dụ 4B (120mg), hợp chất của ví dụ 20A (90mg), trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi (II) (30mg), và xesi cacbonat (280mg) vào lọ vi sóng. Bổ sung N,N-dimetylformamit (1,0ml), 1,4-dioxan (0,7ml), và nước (0,4ml) vào. Đặt lọ này trong lò phản ứng vi sóng và để đến 120°C trong 15 phút. Sau đó bổ sung dung dịch này vào nước và chiết bằng 30% etyl axetat trong hexan. Phần chiết được rửa bằng nước muối và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung dịch được lọc, cô và tinh chế trên silicagel sử dụng 30% etyl axetat trong hexan.

VÍ DỤ 20C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-4-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy]phenyl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 20B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (400 MHz,

dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,85 (bs, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51-7,31 (m, 5H), 6,95 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,98 (bs, 3H), 1,78-1,58 (m, 12H).

VÍ DỤ 21

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy]phenyl}pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 21A

1-[(3-bromo-2-metylphenoxy)metyl]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 3-bromo-2-metylphenol cho 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong ví dụ 2A.

VÍ DỤ 21B

Este tert-butyl của axit 3-{2-metyl-3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy]phenyl}-6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 21A cho hợp chất của ví dụ 20A trong ví dụ 20B.

VÍ DỤ 21C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy]phenyl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 21B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (400 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,85 (bs, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51-7,31 (m, 5H), 7,08 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,03 (t, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,92 (bs, 3H), 1,78-1,59 (m, 12H).

VÍ DỤ 22

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy]phenyl}pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 22A

1-[(3-bromophenoxy)methyl]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 3-bromophenol cho 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong ví dụ 2A.

VÍ DỤ 22B

Este tert-butyl 3-{3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy]phenyl}-6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 22A cho hợp chất của ví dụ 20A trong ví dụ 20B.

VÍ DỤ 22C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy]phenyl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 22B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,86 (bs, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,90-6,83 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,02 (t, 2H), 1,98 (bs, 3H), 1,78-1,59 (m, 12H).

VÍ DỤ 23

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-xyano-2-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrol-3-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 23A

ethyl 4-iodo-5-metyl-1H-pyrole-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách theo quy trình được mô tả cho ví dụ 16E và thay thế hợp chất của ví dụ 16D bằng ethyl 5-metyl-1H-pyrol-2-carboxylat.

VÍ DỤ 23B

Axit 4-iodo-5-metyl-1H-pyrol-2-carboxylic

Hợp chất của ví dụ 23A (1g) trong tetrahydrofuran (30ml) và metanol (10ml) được xử lý bằng dung dịch NaOH 2N (20ml) qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến 0°C, axit hóa đến độ pH bằng 5, pha loãng bằng nước (30ml) và cô để loại bỏ dung môi hữu cơ. Thu gom các chất kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô bằng natri sulfat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 23C

4-iodo-5-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit

Bổ sung carbonyldiimidazol (14,9g) vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 23B (7,7g) trong tetrahydrofuran (20ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến 0°C và bổ sung amoni hydroxit (3ml) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và cô. Hòa tan cặn thu được trong ethyl axetat, rửa bằng nước muối và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 23D

4-iodo-5-metyl-1H-pyrol-2-carbonitril

Bổ sung từng giọt oxalyl clorua (5,52ml) vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 23C (7,89g) trong DMF (80ml) và pyridin (5ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 30 phút và bổ sung nước đá vào để chấm dứt phản ứng. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng ethyl axetat và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ và

nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc, và cô. Tinh chế cạn thu được bằng cột nhanh, rửa giải bằng diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 23E

5-xyano-2-metyl-3-iodo-1-(trixyclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrol

Hợp chất của ví dụ 23D (170mg), 1-bromometyladamantan (840mg) và tetrabutylamonium bromua (171mg) trong N,N-dimetylformamit (20ml) được xử lý bằng natri hydrua (147mg) ở 80°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng, pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước muối. Cô lớp hữu cơ. Tinh chế cạn thu được bằng cách sắc ký nhanh (40% diclometan trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 23F

Este tert-butyl 3-[5-xyano-2-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrol-3-yl]-6-[8-(benzothiazol-2-ylcarbamoil)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 23E cho hợp chất của ví dụ 20A trong ví dụ 20B.

VÍ DỤ 23G

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoil)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-xyano-2-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrol-3-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 23F cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,86 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42 - 7,53 (m, 3H), 7,33 - 7,39 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,62 - 1,69 (m, 3H), 1,53 - 1,60 (m, 9H).

VÍ DỤ 24

Axit 3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-([1,3]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 24A

Este tert-butyl 3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-([1,3]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế thiazolo[5,4-b]pyridin-2-amin cho thiazolo[4,5-b]pyridin-2-amin trong ví dụ 30D.

VÍ DỤ 24B

Axit 3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-([1,3]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 24A cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,98 (s, 2H), 8,57 – 8,47 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,56 – 7,47 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,71-1,42 (m, 12H).

VÍ DỤ 25

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2'-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 25A

2-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy)-4-iodo-pyridin

1-Adamantanmetanol (0,820g) và 2-flo-4-iodopyridin (0,22g) trong tetrahydrofuran (5ml) được xử lý bằng natri hydrua (60% trong dầu khoáng)

(0,057g) ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Phản ứng được chấm dứt bằng nước đá và chiết bằng ethyl axetat (3x 10ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc, và cô. Tinh chế cặn thu được bằng TLC điều chế, rửa giải bằng ete dầu mỏ/ethyl axetat (20/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 25B

Este tert-butyl 2'-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy)-6-[8-(benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-[3,4']bipyridinyl-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 25A cho hợp chất của ví dụ 20A trong ví dụ 20B.

VÍ DỤ 25C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2'-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 25B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (400 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,89 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,02 (t, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,61-1,72 (m, 12H).

VÍ DỤ 26

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({3-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}metyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 26A

3-bromotrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế pyrazol cho 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol và 3-bromo-1-adamantanmetanol cho 1-adamantanmetanol trong ví dụ 2A.

VÍ DỤ 26B

3-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 26A cho hợp chất của ví dụ 7A và 2-morpholinoethanol cho metanol trong ví dụ 7B.

VÍ DỤ 26C

4-iodo-3-{[2-(morpholin-4-yl)etoxy]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl}-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 26B cho hợp chất của ví dụ 3B và N-iodosuccinimit cho N-bromosuccinimit trong ví dụ 3C.

VÍ DỤ 26D

tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-((3-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 26C cho hợp chất của ví dụ 4A trong ví dụ 4C.

VÍ DỤ 26E

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({3-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}metyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 26D cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,86 (br. s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,90 (m, 6H), 3,66 (m, 4H), 3,09 (m, 8H), 2,17 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,47 (m, 10H).

VÍ DỤ 27

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-metyl-2'-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 27A

2-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy)-4-iodo-3-metyl-pyridin

Hòa tan 1-hydroxymetyladamantan (249mg) trong tetrahydrofuran (3,5ml) và bổ sung NaH (24mg) vào. Sau khi ngừng bay hơi khí, bổ sung 2-fluoro-4-iodo-3-metylpyridin (237mg) trong tetrahydrofuran (1,5ml) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ, chấm dứt bằng H₂O và chiết bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối và cô. Tinh chế cặn thu được bằng TLC điều chế, rửa giải bằng ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 27B

Este tert-butyl 2'-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy)-6-[8-(benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-3'-metyl-[3,4']bipyridinyl-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 27A cho hợp chất của ví dụ 20A trong ví dụ 20B.

VÍ DỤ 27C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-metyl-2'-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 27B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 7,88 (d, 1H), 7,71-7,73 (m, 1H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,17-7,25 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,07-5,16 (m, 2H), 3,81-3,84 (m, 4H), 3,04-3,05 (m, 2H), 1,89-1,93 (m, 6H), 1,61-1,69 (m, 12H).

VÍ DỤ 28

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yloxy]phenyl}pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 28A

1-(3-bromo-2-metylphenoxy)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan

Bổ sung 3-bromo-2-metylphenol (1000mg) và 1-bromoadamantan (2013mg) vào hexametylphosphoramit (8ml) và gia nhiệt hỗn hợp này trong lò phản ứng vi sóng (Biotage) ở 250°C trong 35 phút. Xử lý dung dịch trong diethyl ete, rửa bằng nước hai lần, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng 2% etyl axetat (hexan) tăng đến 5% etyl axetat (hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 28B

Este tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yloxy]phenyl}pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 28A cho hợp chất của ví dụ 20A trong ví dụ 20B.

VÍ DỤ 28C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yloxy]phenyl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 28B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,85 (bs, 1H), 12,55 (bs, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,50-7,32 (m, 4H), 7,08-6,95 (m, 3H), 6,73 (d, 1H), 4,98 (bs, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,13 (bs, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,86 (m, 6H), 1,59 (m, 6H).

VÍ DỤ 29

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-xyano-1-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 29A

4-bromo-5-xyano-1-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl]-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 4-bromo-3-xyano-1H-pyrazol cho 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong ví dụ 2A.

VÍ DỤ 29B

Este tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-xyano-1-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 29A cho hợp chất của ví dụ 20A trong ví dụ 20B.

VÍ DỤ 29C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-xyano-1-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 29B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ □ppm□ 12,86 (bs, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,68 (t, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,50-7,38 (m, 4H), 7,06 (d, 1H), 5,01 (bs, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 1,95 (bs, 3H), 1,68-1,50 (m, 12H).

VÍ DỤ 30

Axit 3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-([1,3]thiazolo[4,5-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 30A

metyl 2-(5-bromo-6-(tert-butoxycarbonyl)pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế metyl 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxylat cho hợp chất của ví dụ 1C trong ví dụ 1E.

VÍ DỤ 30B

Este metyl 2-[6-tert-butoxycarbonyl-5-(1-trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-ylmetyl-1pyrazol-4-yl)-pyridin-2-yl]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 30A cho hợp chất của ví dụ 14C trong ví dụ 14D.

VÍ DỤ 30C

Este metyl 2-[6-carboxy-5-(1-trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-ylmetyl-1pyrazol-4-yl)-pyridin-2-yl]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-carboxylat

Hòa tan hợp chất của ví dụ 30B (2,3g) trong tetrahydrofuran (4,0ml) và metanol (8,0ml), và bổ sung dung dịch LiOH 1N (5,3ml) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong sáu ngày. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (50ml), bổ sung dung dịch HCl 2N (2,65ml) vào, và khuấy hỗn hợp này trong vài phút. Lọc hỗn hợp, và rửa chất rắn bằng nước, và làm khô trong điều kiện chân không cao với sự có mặt của P₂O₅ qua đêm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 30D

Este tert-butyl 3-(5-metyl-1-trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-ylmetyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-[8-(thiazolo[4,5-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-pyridin-2-carboxylat

Bổ sung 1-ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]-carbodiimide hydroclorua (40mg) và 4-(dimethylamino)pyridin (26mg) vào dung dịch chứa hợp chất của ví

dự 30C (80mg) và thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-amin (21mg) trong diclometan (1,5ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng này và tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng 1/4 hexan/ethyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 30E

Axit 3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.^{3,7}]decan-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-(thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic

Hòa tan hợp chất của ví dụ 30D (37mg) trong diclometan (1,5ml) và axit trifloaxetic(1,5ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô và nghiền bằng diethyl ete (5ml) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ¹H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 13,20 (br s, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,56 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,92 (br s, 3H), 1,64 (br d, 3H), 1,54 (br m, 9H).

VÍ DỤ 31

Axit 3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-([1,3]thiazolo[4,5-*c*]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 31A

Este tert-butyl 3-(5-metyl-1-trixyclo[3.3.1.^{3,7}]decan-1-ylmetyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-[8-(thiazolo[4,5-*c*]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế thiazolo[4,5-*c*]pyridin-2-amin cho thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-amin trong ví dụ 30D.

VÍ DỤ 31B

Axit 3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-(thiazolo[4,5-c]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 31A cho hợp chất của ví dụ 30D trong ví dụ 30E. ¹H NMR (500 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 13,34 (br s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,92 (br s, 3H), 1,64 (br d, 3H), 1,54 (br m, 9H).

VÍ DỤ 32

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3,5-dimetyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 32A

1-((3,5-dimetyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)metyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế (3,5-dimetyladamantan-1-yl)metanol cho 1-adamantanmetanol và pyrazol cho 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong ví dụ 2A.

VÍ DỤ 32B

1-((3,5-dimetyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)metyl)-5-metyl-1H-pyrazol

Ở -40°C, bổ sung n-butyllithi (7,49ml) vào dung dịch của hợp chất của ví dụ 32A (2,44g) trong tetrahydrofuran (25ml) / toluen (25ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 60 phút sau đó bổ sung CH₃I (1,873ml) vào và tiếp tục khuấy trong 2 giờ ở -40°C. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, chiết bằng etyl axetat, làm khô bằng magie sulfat, lọc, cô và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (silicagel, 0% - 15% etyl axetat/hexan).

VÍ DỤ 32C

3-bromo-1-((3,5-dimethyltrixyclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-yl)methyl)-5-methyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 32B cho hợp chất của ví dụ 3B trong ví dụ 3C.

VÍ DỤ 32D

tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-((3,5-dimethyltrixyclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-yl)methyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 32C cho hợp chất của ví dụ 4A trong ví dụ 4C.

VÍ DỤ 32E

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3,5-dimethyltrixyclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-yl)methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 32D cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (400 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,88 (d, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,04 – 1,97 (m, 1H), 1,33 (s, 2H), 1,24 (s, 4H), 1,21 – 0,98 (m, 6H), 0,78 (s, 7H).

VÍ DỤ 33

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)trixyclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-yl)methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 33A

4-(3-((4-iodo-1H-pyrazol-1-yl)methyl)trixyclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế thiomorpholin-1,1-dioxit cho metanol trong ví dụ 7B.

VÍ DỤ 33B

tert-buytl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 33A cho hợp chất của ví dụ 4A trong ví dụ 4C.

VÍ DỤ 33C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 33B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,85 (br.s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,41 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,88 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,21 (m, 4H), 1,61 (m, 12H)

VÍ DỤ 34

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-xyano-2-metyl-1-[2-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)etyl]-1H-pyrol-3-yl}pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 34A

5-xyano-2-metyl-1-[2-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)etyl]-1H-pyrol

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 23D cho 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol và adamantan-1-etanol cho 1-adamantanmetanol trong ví dụ 2A.

VÍ DỤ 34B

Este tert-butyl 3-[5-xyano-2-metyl-1-[2-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)etyl]-1H-pyrol-3-yl]-6-[8-(benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 34A cho hợp chất của ví dụ 20A trong ví dụ 20B.

VÍ DỤ 34C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-xyano-2-metyl-1-[2-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)etyl]-1H-pyrol-3-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 34B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 - 7,51 (m, 3H), 7,33 - 7,39 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,96 - 4,04 (m, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,53 - 1,73 (m, 12H), 1,33 - 1,44 (m, 2H).

VÍ DỤ 35

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-[5-xyano-2-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)metyl]-1H-pyrol-3-yl]-6-[(metylsulfonyl)carbamoyl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 23G cho hợp chất của ví dụ 3F trong ví dụ 17. ¹H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,86 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,32 - 7,40 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,50 - 1,70 (m, 12H).

VÍ DỤ 36

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-[5-cyano-2-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrol-3-yl]-6-[(cyclopropylsulfonyl)carbamoyl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 23G cho hợp chất của ví dụ 3F và cyclopropanesulfonamit cho metansulfonamit trong ví dụ 17. ¹H NMR (400 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,86 (s, 1H), 11,74 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,32 - 7,40 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,74 - 2,84 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,52 - 1,68 (m, 12H), 0,99 - 1,05 (m, 2H), 0,87 - 0,95 (m, 2H).

VÍ DỤ 37

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-(1-{[3-methoxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-[(methylsulfonyl)carbamoyl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 16G cho hợp chất của ví dụ 3F trong ví dụ 17. ¹H NMR (300 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,86 (br. s, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,49 (m, 12H).

VÍ DỤ 38

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-methoxy-5,7-dimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 38A

Axit 5-bromo-3,7-dimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-carboxylic

Trong bình đáy tròn dung tích 50mL, làm lạnh brom (3ml) đến 0°C và bổ sung sắt (0,56g) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 30 phút. Bổ sung axit 3,5-

dimethyladamantan-1-carboxylic (0,5g) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi bổ sung nước đá và dung dịch HCl 6N (10ml) vào, bổ sung ethyl axetat (20ml), và dung dịch Na₂SO₃ bão hòa vào. Chiết lớp nước hai lần bằng ethyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng dung dịch Na₂SO₃ bão hòa (50 mL, 3x) và làm khô bằng Na₂SO₄. Sau khi lọc và loại bỏ dung môi, sản phẩm được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

VÍ DỤ 38B

5-bromo-3,7-dimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetanol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 38A cho axit 3,5,8-trimethyl-1-adamantan carboxylic trong ví dụ 9A.

VÍ DỤ 38C

1-(5-bromo-3,7-dimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế pyrazol cho 3,5-dimethyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol và hợp chất của ví dụ 38B cho 1-adamantanmetanol trong ví dụ 2A.

VÍ DỤ 38D

1-(5-methoxy-3,7-dimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 38C cho hợp chất của ví dụ 7A trong ví dụ 7B.

VÍ DỤ 38E

1-(5-methoxy-3,7-dimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)-5-methyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 38C cho hợp chất của ví dụ 3A trong ví dụ 3B.

VÍ DỤ 38F

4-bromo-1-(5-metoxi-3,7-dimetyltriexclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-yl)-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 38E cho hợp chất của ví dụ 3B trong ví dụ 3C.

VÍ DỤ 38G

tert-buytl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-(5-metoxi-3,7-dimetyltriexclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 38F cho hợp chất của ví dụ 4A trong ví dụ 4C.

VÍ DỤ 38H

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-(5-metoxi-3,7-dimetyltriexclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 38G cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,84 (br.s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,34 (s, 2H), 1,12 (m, 10H), 0,85 (s, 6H).

VÍ DỤ 39

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-(1-{[3-metoxitriexclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-[(morpholin-4-ylsulfonyl)carbamoyl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 16G cho hợp chất của ví dụ 3F và morpholin-4-sulfonamit cho metansulfonamit trong ví dụ 17. ¹H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm

12,85 (br.s, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,44 (m, 5H), 7,27 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,12 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 3,02 (t, 2H), 2,12 (m, 5H), 1,48 (m, 12H).

VÍ DỤ 40

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-[5-(1-{[3-metoxytrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-
{[(triflometyl)sulfonyl]carbamoyl}pyridin-2-yl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-
8-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 16G cho hợp chất của ví dụ 3F và triflometansulfonamit cho metansulfonamit trong ví dụ 17. ¹H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,84 (br.s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,05 (m, 5H), 2,13 (m, 5H), 1,48 (m, 12H).

VÍ DỤ 41

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{6-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-5-(1-{[3-metoxytrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 16G cho hợp chất của ví dụ 3F và xyclopropansulfonamit cho metansulfonamit trong ví dụ 17. ¹H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,86 (br.s, 1H), 11,74 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 2,11 (m, 5H), 1,50 (m, 12H), 0,96 (m, 4H).

VÍ DỤ 42

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-clo-1-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 42A

5-clo-1-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl]-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hexacloetan cho iodometan trong ví dụ 3B.

VÍ DỤ 42B

4-bromo-5-clo-1-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl]-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 42A cho hợp chất của ví dụ 3B trong ví dụ 3C.

VÍ DỤ 42C

Este tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-clo-1-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 42B cho hợp chất của ví dụ 20A trong ví dụ 20B.

VÍ DỤ 42D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-clo-1-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 42C cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,85 (bs, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,51-7,43 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 4,98 (bs, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,02 (t, 2H), 1,93 (bs, 3H), 1,68-1,50 (m, 12H).

VÍ DỤ 43

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 43A

Axit 2-(tert-butoxycarbonyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxylic

Bổ sung từng giọt t-butyllithi (1,6M, 15,21ml) vào dung dịch chứa axit 2-(tert-butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxylic (2,25g) và tetrametyletylendiamin (1,347ml) trong tetrahydrofuran (40ml) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 40 phút. Bổ sung từng giọt iodometan (5,07ml) vào hỗn hợp thu được và khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 3 giờ, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (150ml), rửa bằng nước muối (40 mL x 3), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh (silicagel, 10% metanol / diclometan).

VÍ DỤ 43B

tert-butyl 8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Khuấy hỗn hợp của hợp chất của ví dụ 43A (400mg), PyBOP (benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat, 714mg), triethylamin (0,383ml) và benzo[d]thiazol-2-amin (247mg) trong diclometan (10ml) qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat (100ml), rửa bằng nước muối (30 mL x 3), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, cô và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (silicagel, ete dầu mỏ/etyl axetat=1/1).

VÍ DỤ 43C

N-(benzo[d]thiazol-2-yl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit

Dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 43B (150mg) trong diclometan (10ml) được xử lý bằng TFA (1ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở 30°C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (100ml), rửa bằng dung dịch NaHCO₃

bão hòa, nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh (silicagel, diclometan/metanol=10/1).

VÍ DỤ 43D

metyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-bromopicolinat

Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 43C (1g), metyl 3-bromo-6-flopicolinat (0,715g) và triethylamin (0,775ml) trong 12mL DMSO ở 70°C qua đêm sau đó gia nhiệt ở 105°C trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat, rửa 3 lần bằng nước, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh (silicagel, 5-25% etyl axetat/hexan).

VÍ DỤ 43E

metyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 43D cho hợp chất của ví dụ 4A và hợp chất của ví dụ 3D cho hợp chất của ví dụ 4B trong ví dụ 4C.

VÍ DỤ 43F

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 43E cho hợp chất của ví dụ 14A trong ví dụ 14B. ^1H NMR (dimetylsulfoxit- d_6) δ ppm 12,67 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 3H), 7,34 (dt, 3H), 6,77 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,11 – 3,96 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,66 – 3,54 (m, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,67 (s, 1H), 1,63 (s, 2H), 1,58 (s, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,41 (d, 3H).

VÍ DỤ 44

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-1,1-dideutero-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 44A

Axit 2-(tert-butoxycarbonyl)-1,1-dideutero-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxylic

Bổ sung từng giọt dung dịch t-butyllithi (1,7M, 39,4ml) vào dung dịch tetrahydrofuran (40ml) chứa axit 2-(tert-butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxylic (5g) và tetrametyletylendiamin (2,99ml) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 3 giờ. Bổ sung từng giọt D₂O (0,979ml) vào hỗn hợp thu được và khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat (150ml), rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và cô. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Quy trình này được lặp lại 5 lần trên cùng một chất.

VÍ DỤ 44B

tert-butyl 8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-1,1-dideutero-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-carboxylat

Hỗn hợp của triethylamin (1,753g), (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yloxy)tripyrrolidin-1-ylphosphoni hexaflophosphat(V) (4,51g), hợp chất của ví dụ 44A (2,42g) và benzo[d]thiazol-2-amin (1,952g) trong diclometan (50ml) được khuấy qua đêm ở 30°C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng diclometan (200ml), rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (silicagel, 30%~50% etyl axetat / ete dầu mỏ).

VÍ DỤ 44C

N-(benzo[d]thiazol-2-yl)-1,1-dideutero-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 44B cho hợp chất của ví dụ 43B trong ví dụ 43C.

VÍ DỤ 44D

metyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-1,1-dideutero-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-yl)-3-bromopicolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 44C cho hợp chất của ví dụ 43C trong ví dụ 43D.

VÍ DỤ 44E

metyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)(1,1-dideutero-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-[5-metyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 44D cho hợp chất của ví dụ 4A và hợp chất của ví dụ 3D cho hợp chất của ví dụ 4B trong ví dụ 4C.

VÍ DỤ 44F

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)(1,1-²H₂)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 44E cho hợp chất của ví dụ 14A trong ví dụ 14B. ¹H NMR (400 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,79 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 – 7,40 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,89 (dd, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,67 (s, 1H), 1,63 (s, 2H), 1,57 (s, 2H), 1,52 (s, 6H).

VÍ DỤ 45

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(2-metoxietoxy)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 45A

1-(5-(2-metoxietoxy)-3,7-dimetyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 26A cho hợp chất của ví dụ 7A và 2-metoxietanol cho metanol trong ví dụ 7B.

VÍ DỤ 45B

1-((5-2-metoxietoxy)-3,7-dimetyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 45A cho hợp chất của ví dụ 3A trong ví dụ 3B.

VÍ DỤ 45C

4-bromo-1-((5-2-metoxietoxy)-3,7-dimetyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 45B cho hợp chất của ví dụ 3B trong ví dụ 3C.

VÍ DỤ 45D

tert-buytl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-(5-(2-metoxietoxy)-3,7-dimetyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 45C cho hợp chất của ví dụ 4A trong ví dụ 4C.

VÍ DỤ 45E

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-(5-(2-metoxymethoxy)-3,7-dimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 45D cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimethylsulfoxid-d₆) δ ppm 12,86 (br. s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,28 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,11 (m, 5H), 1,50 (m, 12H).

VÍ DỤ 46

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-([1-(2-methoxyethyl)cyclooctyl]methyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 46A

methyl cyclooctanecarboxylat

Bổ sung oxon (22g) vào dung dịch chứa cyclooctancarbaldehyt (5,0g) trong metanol (300ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và pha loãng cạn thu được bằng ethyl axetat (300ml) và rửa bằng dung dịch HCl 1N, nước, và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô.

VÍ DỤ 46B

methyl 1-(2-methoxyethyl)cyclooctanecarboxylat

Bổ sung hợp chất của ví dụ 46A (5,27g) trong tetrahydrofuran (20ml) vào dung dịch được làm lạnh (-78°C) chứa lithi diisopropylamit (2,0M, 20ml) trong tetrahydrofuran (20ml). Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 30 phút và bổ sung dung dịch 1-bromo-3-methoxypropan (4,3g) trong tetrahydrofuran (10ml) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp này qua đêm và để nhiệt độ ấm đến nhiệt độ trong phòng. Chấm dứt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl và chiết bằng ethyl

axetat (300ml) và rửa bằng nước (3x) và nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4 . Lọc và cô dung môi để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm.

VÍ DỤ 46C

(1-(2-metoxyletyl)xyclooctyl)methanol

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 46B (6,5g) trong ete (50ml) vào huyền phù chứa LiAlH_4 (1,2g) trong ete (60ml). Khi kết thúc việc bổ sung, hồi lưu hỗn hợp trong 90 phút, làm nguội đến 0°C và bổ sung từ từ dung dịch NaOH 2N (50ml) vào. Sau đó chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (300ml) và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4 . Lọc và bay hơi dung môi thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 46D

1-((1-(2-metoxyletyl)xyclooctyl)methyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 46C cho 1-adamantanmethanol và 1H-pyrazol cho 3,5-dimethyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong ví dụ 2A.

VÍ DỤ 46E

1-((1-(2-metoxyletyl)xyclooctyl)methyl)-5-methyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 46D cho hợp chất của ví dụ 3A trong ví dụ 3B.

VÍ DỤ 46F

4-iodo-1-((1-(2-metoxyletyl)xyclooctyl)methyl)-5-methyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 46E cho hợp chất của ví dụ 16D trong ví dụ 16E.

VÍ DỤ 46G

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyletyl)tricyclooctyl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 46F cho hợp chất của ví dụ 4A trong ví dụ 4B, sau đó thay thế sản phẩm thu được cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ: ppm 12,85 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,40 (m, 6 H), 7,29 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,44 (t, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,34 (m, 16H).

VÍ DỤ 47

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-cyano-3-[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylamino]phenyl}pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 47A

2-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylamino)-6-bromo-benzonitril

Bổ sung 2-bromo-6-fluorobenzonitril (300mg) và 1-adamantan (295mg) vào dimethyl sulfoxit (5ml). Khuấy dung dịch này cho đến khi các chất phản ứng hòa tan. Sau đó gia nhiệt dung dịch trong lò phản ứng vi sóng (Biotage) ở 180°C trong 20 phút. Bổ sung dung dịch này vào etyl ete, và rửa bằng dung dịch HCl 1M ba lần, và rửa bằng nước muối. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng 5% etyl axetat (hexan) để thu được sản phẩm.

VÍ DỤ 47B

Este tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-cyano-3-[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylamino]phenyl}pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 47A cho hợp chất của ví dụ 20A trong ví dụ 20B.

VÍ DỤ 47C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-xyano-3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylamino]phenyl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 47B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,49-7,29 (m, 6H), 7,06 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,01 (bs, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,10 (bs, 3H), 1,98 (bs, 6H), 1,68 (m, 6H).

VÍ DỤ 48

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-xyano-3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfanyl]phenyl}pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 48A

2-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfanyl)-6-bromo-benzonitril

Hòa tan 1-adamantanthiol (278mg) trong dimetyl sulfoxit (10ml). Bổ sung natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 42mg) vào, và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Bổ sung 2-bromo-6-flobenzonitril (300mg) vào và gia nhiệt dung dịch đến 130°C trong 1 giờ. Làm nguội dung dịch, bổ sung vào dietyl ete, rửa ba lần bằng dung dịch HCl 1M, rửa bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc, loại bỏ dung môi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 48B

Este tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-xyano-3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfanyl]phenyl}pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 48A cho hợp chất của ví dụ 20A trong ví dụ 20B.

VÍ DỤ 48C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-cyano-3-[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfanyl]phenyl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 48B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (400 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,86 (bs, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,68-7,60 (m, 3H), 7,49-7,32 (m, 6H), 7,08 (d, 1H), 5,04 (bs, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,00 (bs, 3H), 1,83 (bs, 4H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,60 (m, 6H).

VÍ DỤ 49

Axit 6-[8-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 49A

Este tert-butyl 6-[8-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế imidazo[1,2-a]pyridin-2-amin cho thiazolo[4,5-b]pyridin-2-amin trong ví dụ 30D.

VÍ DỤ 49B

Axit 6-[8-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 49A cho hợp chất của ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ¹H NMR (400 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 11,66 (br s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,93 (br s, 3H), 1,65 (br d, 3H), 1,54 (br m, 9H).

VÍ DỤ 50

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylcarbonyl]amino}phenyl)pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 50A

N-(3-bromo-2-metylphenyl)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-carboxamit

Bổ sung 3-bromo-2-metylanilin (800mg) và diisopropyletylamin (1667mg) vào diclometan (12ml). Bổ sung 1-adamantancarbonyl clorua (940mg) vào và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Pha loãng dung dịch bằng 50% etyl axetat (hexan), rửa ba lần bằng dung dịch HCl 1M, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Thể tích dung môi được giảm đi một phần trong chân không, và sản phẩm rắn kết tủa ra khỏi dung dịch, sản phẩm này được tách bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 50B

Este tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylcarbonyl]amino}phenyl)pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 50A cho hợp chất của ví dụ 20A trong ví dụ 20B.

VÍ DỤ 50C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylcarbonyl]amino}phenyl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 50B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ □ppm 12,86 (bs, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,49-7,32 (m, 5H), 7,17-7,09 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,90 (dd,

1H), 4,99 (bs, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,00 (bs, 3H), 1,90 (bs, 9H), 1,69 (bs, 6H).

VÍ DỤ 51

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfamoyl]phenyl}pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 51A

3-bromo-2-metyl-*N*-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)benzensulfonamit

Hòa tan 3-bromo-2-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (300mg) và 1-adamantanamin (185mg) trong diclometan (4ml). Bổ sung diisopropyletylamin (432mg) vào, và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Pha loãng dung dịch bằng 70% etyl axetat (hexan), rửa ba lần bằng dung dịch HCl 1M, rửa bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ để thu được sản phẩm.

VÍ DỤ 51B

Este tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylcarbonyl]amino}phenyl)pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 51A cho hợp chất của ví dụ 20A trong ví dụ 20B.

VÍ DỤ 51C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfamoyl]phenyl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 51B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,86 (bs, 1H), 12,58 (bs, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,51-7,30 (m, 6H), 7,24 (dd, 1H),

7,03 (d, 1H), 5,01 (bs, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,32 (bs, 3H), 1,91 (m, 3H), 1,70 (m, 6H), 1,58-1,44 (m, 6H).

VÍ DỤ 52

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{metyl[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylcarbonyl]amino}phenyl)pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 52A

N-(3-bromo-2-metylphenyl)-*N*-metyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-carboxamit

Bổ sung 3-bromo-*N*,2-dimetylanilin (300mg) và diisopropyl-etylamin (581mg) vào 1,2-dicloetan (5ml). Bổ sung 1-adamantancarbonyl clorua (328mg) vào và gia nhiệt dung dịch này ở 50°C trong ba ngày. Pha loãng dung dịch này bằng 70% etyl axetat (hexan), rửa ba lần bằng dung dịch HCl 1M, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng 10% etyl axetat (hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 52B

Este tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{metyl[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylcarbonyl]amino}phenyl)pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 52A cho hợp chất của ví dụ 20A trong ví dụ 20B.

VÍ DỤ 52C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{metyl[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylcarbonyl]amino}phenyl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 52B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (400 MHz,

dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,50-7,32 (m, 5H), 7,24-7,14 (m, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,00 (bs, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,82-1,71 (m, 6H), 1,61-1,41 (m, 9H).

VÍ DỤ 53

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{[3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 53A

1-(5-(tetrahydropyran-4-ylmetoxy)-3,7-dimetyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 26A cho hợp chất của ví dụ 7A và (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol cho metanol trong ví dụ 7B.

VÍ DỤ 53B

1-(5-(tetrahydropyran-4-ylmetoxy)-3,7-dimetyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 53A cho hợp chất của ví dụ 3A trong ví dụ 3B.

VÍ DỤ 53C

4-bromo-1-(5-(tetrahydropyran-4-ylmetoxy)-3,7-dimetyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 53B cho hợp chất của ví dụ 3B trong ví dụ 3C.

VÍ DỤ 53D

tert-buytl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-(5-(tetrahydropyran-4-ylmethoxy)-3,7-dimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 53C cho hợp chất của ví dụ 4A trong ví dụ 4C.

VÍ DỤ 53E

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-methyl-1-{[3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethoxy)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 53D cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,84 (br. s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,22 (m, 6H), 3,01 (t, 2H), 2,11 (m, 5H), 1,51 (m, *J*=4,00 Hz, 15H).

VÍ DỤ 54

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-methyl-3-[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylcarbamoyl]phenyl}pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 54A

3-bromo-2-methyl-benzoyl clorua

Bổ sung axit 3-bromo-2-methylbenzoic (2000mg) vào diclometan (50ml) và N,N-dimethylformamit (1ml). Bổ sung oxalyl clorua (649mg) vào và khuấy dung dịch trong ba phút. Rửa hỗn hợp ba lần bằng dung dịch HCl 1M, rửa bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được sản phẩm.

VÍ DỤ 54B

3-bromo-2-metyl-*N*-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)benzamid

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 1-adamanamin cho 3-bromo-2-metylanilin và hợp chất của ví dụ 54A cho 1-adamantancarbonyl clorua trong ví dụ 50A.

VÍ DỤ 54C

tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylcarbamoyl]phenyl}pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 54B cho hợp chất của ví dụ 20A trong ví dụ 20B.

VÍ DỤ 54D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylcarbamoyl]phenyl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 54C cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δppm 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,50-7,32 (m, 5H), 7,17-7,14 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,99 (bs, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,04 (bs, 12H), 1,64 (bs, 6H).

VÍ DỤ 55

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{metyl[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl]amino}phenyl)pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 55A

3-bromo-*N*,2-dimetyl-*N*-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)anilin

Hòa tan hợp chất của ví dụ 52A (232mg) trong tetrahydrofuran (3ml) và bổ sung dung dịch boran (1M trong tetrahydrofuran, 2,6ml) vào. Khuấy dung

dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và chấm dứt từ từ bằng metanol. Bổ sung dung dịch HCl (4M, 6ml) vào và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong bốn giờ. Điều chỉnh độ pH đến 9 bằng cách sử dụng natri cacbonat và chiết dung dịch bằng diethyl ete. Rửa phần chiết bằng nước muối và làm khô trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được sản phẩm.

VÍ DỤ 55B

Este tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{metyl[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl]amino}phenyl)pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 55A cho hợp chất của ví dụ 20A trong ví dụ 20B.

VÍ DỤ 55C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{metyl[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl]amino}phenyl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 55B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ □ppm 12,89 (bs, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,50-7,32 (m, 5H), 7,20-7,05 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,98 (bs, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,77 (bs, 2H), 2,61 (bs, 3H), 2,07 (bs, 3H), 1,87 (bs, 3H), 1,66-1,50 (m, 6H), 1,43 (bs, 6H).

VÍ DỤ 56

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[2-(2-metoxetyl)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 56A

metyl trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-2-carboxylat

Bổ sung từng giọt (trimethylsilyl)diazometan (1,348ml, 2,70 mmol) vào dung dịch chứa axit adamantan-2-carboxylic (0,486g, 2,70 mmol) trong ethyl axetat (10ml) / metanol (5ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (silic oxit 40g, 0% - 30% ethyl axetat/hexan).

VÍ DỤ 56B

metyl 2-(2-metoxyletyl)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-2-carboxylat

Bổ sung từng giọt lithi diisopropylamit (1,401ml) vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 56A (0,314g) trong tetrahydrofuran (5ml) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 60 phút và bổ sung 2-bromoethyl methyl ete (0,562g) vào. Từ từ làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, chấm dứt bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa (2ml), và chiết bằng ete. Lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, cô và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (silic oxit 40g, 0% - 30% ethyl axetat/hexan).

VÍ DỤ 56C

[2-(2-metoxyletyl)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]metanol

Bổ sung từng giọt lithi nhôm hydrua (0,535ml) vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 56B (135mg) trong tetrahydrofuran (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 14 giờ và cẩn thận bổ sung natri hydroxit (0,324ml) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút, lọc và cô.

VÍ DỤ 56D

1-{[2-(2-metoxyletyl)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]metyl}-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 56C cho 1-adamantanmetanol và pyrazol cho 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong ví dụ 2A.

VÍ DỤ 56E

4-bromo-1-{[2-(2-metoxetyl)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]metyl}-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 56D cho hợp chất của ví dụ 3B trong ví dụ 3C.

VÍ DỤ 56F

tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-{[2-(2-metoxetyl)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 56E cho hợp chất của ví dụ 4A trong ví dụ 4C.

VÍ DỤ 56G

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[2-(2-metoxetyl)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 56F cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (400 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,35 (dd, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,47 (d, 2H), 3,29 – 3,22 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,33 – 2,24 (m, 2H), 2,01 (d, 2H), 1,90 (s, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,67 (s, 2H), 1,56 (dd, 8H).

VÍ DỤ 57

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 57A

1-(azidometyl)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan

Hòa tan 1-adamantanmetanol (500mg) trong diclometan (15ml). Làm lạnh dung dịch này trong bồn nước đá và bổ sung triethylamin (0,587ml) vào, sau đó là metansulfonyl clorua (0,258ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ ở 0°C, sau đó chuyển vào phễu tách và rửa bằng dung dịch HCl 1N (15ml), dung dịch NaHCO₃ bão hòa (15ml) và nước muối (15ml). Làm khô các phần chiết hữu cơ (Na₂SO₄), lọc, và cô. Phần mesylat thô thu được (293mg) và natri azit (390mg) được kết hợp trong N,N-dimetylformamit (1,2ml) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 120°C qua đêm, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa etyl axetat (3 x 15ml) và nước (20ml). Làm khô các phần chiết hữu cơ (Na₂SO₄), lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm.

VÍ DỤ 57B

1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-5-metyl-4-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazol

Kết hợp hợp chất của ví dụ 57A (224mg), tributyl-n-propynyl thiếc (390mg) và toluen (2ml) trong bình phản ứng kín và gia nhiệt đến 130°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được nạp lên đỉnh cột và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel rửa giải bằng 0-15% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 57C

metyl 6-amino-3-bromopicolinat

Bổ sung dung dịch TMS-diazometan (70mL, 2M trong hexan) vào dung dịch axit 6-amino-3-bromopicolinic (30g) trong etyl axetat (300ml) và metanol (300ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 ngày. Cô hỗn hợp, xử lý trong ete (500ml) và rửa bằng dung dịch Na₂CO₃ (hai lần), sau đó rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 57D

metyl 3-bromo-6-flopicolinat

Bổ sung hợp chất của ví dụ 57C (26,1g) trong diclometan (250ml) vào dung dịch chứa nitrosoni terafloborat (17,8g) trong diclometan (100ml) ở 5°C trong 1 giờ. Khuấy hỗn hợp phản ứng thêm 30 phút ở 5°C, và để ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch đệm có độ pH bằng 7 (100ml), và trung hòa bằng kali cacbonat rắn. Chiết hỗn hợp thu được bằng ete (hai lần), và rửa các phần chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Sắc ký cặn thu được trên silicagel sử dụng 1-10% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 57E

metyl 3-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-6-flopicolinat

Kết hợp hợp chất của ví dụ 57B (333mg), hợp chất của ví dụ 57D (178mg) và PdCl₂(PPh₃)₂ (22mg) trong ống kín với N,N-dimetylformamit (1,3ml) và hỗn hợp này được thổi bằng khí nitơ và sau đó gia nhiệt đến 100°C qua đêm. Bổ sung dung dịch KF bão hòa (2ml) và etyl axetat (2ml) và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ, và lọc qua chất trợ lọc điatomit, rửa bánh lọc bằng etyl axetat (20ml). Cho dịch lọc vào phễu tách và tách các lớp. Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 x 25ml). Làm khô các phần chiết hữu cơ gom lại (Na₂SO₄), lọc, cô, và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng 0 đến 50% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 57F

metyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)picolinat

Kết hợp hợp chất của ví dụ 1C (110mg), hợp chất của ví dụ 57E (93mg) và xesi cacbonat (394mg) trong DMSO (1,2ml) và gia nhiệt hỗn hợp đến 65°C qua đêm. Sau đó hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat (3 x 10ml) và nước (10ml). Làm khô các phần chiết hữu cơ (Na₂SO₄), lọc, và cô, sau đó tinh chế bằng cách sắc ký nhanh sử dụng 0 đến 70% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 57G

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hòa tan hợp chất của ví dụ 57F (83mg) trong dioxan (1ml) và bổ sung dung dịch LiOH (1M trong nước, 0,616ml) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 60°C trong 3 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng dung dịch NaH₂PO₄ 1N (25ml) và chiết bằng etyl axetat (ba lần). Các phần chiết hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄), lọc, và cô. Tinh chế cạn thu được bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel rửa giải bằng 0 đến 10% metanol trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ¹H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,68 - 12,90 (br m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42 - 7,51 (m, 2H), 7,31 - 7,41 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,89 - 3,97 (m, 4H), 3,02 (t, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,53 - 1,69 (m, 6H), 1,52 (s, 6H).

VÍ DỤ 58

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-xyano-1-{[3-metoxytrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-2-metyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 58A

3-iodo-5-xyano-1-{[3-metoxytrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-2-metyl-1H-pyrol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 3-metoxyadamantan-1-metanol cho adamantan-1-etanol và hợp chất của ví dụ 23D cho 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong ví dụ 2A.

VÍ DỤ 58B

Este tert-butyl 6-[8-(Benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-3-[5-xyano-1-(3-metoxo-adamantan-1-ylmetyl)-2-metyl-1H-pyrol-3-yl]-pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 58A cho hợp chất của ví dụ 20A trong ví dụ 20B.

VÍ DỤ 58C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-xyano-1-{[3-metoxotrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-2-metyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 58B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,18 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,40 - 1,65 (m, 12H).

VÍ DỤ 59

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 59A

1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-4-clo-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 13A cho 1-adamantanmetanol và 4-clo-1H-pyrazol cho 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong ví dụ 2A.

VÍ DỤ 59B

1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-4-clo-5-metyl-1H-pyrazol

Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 59A (0,25g) trong tetrahydrofuran (3ml) đến -78°C , bổ sung từng giọt butyllithi (0,48ml) vào. Bổ sung thêm tetrahydrofuran (2ml) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở -78°C . Bổ sung iodometan (0,08ml) vào hỗn hợp phản ứng và để ấm phản ứng này đến 0°C . Sau 30 phút, pha loãng phản ứng bằng ete (50ml), rửa bằng nước (30ml) và nước muối (30ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradien 3% đến 20% etyl axetat/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 59C

1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ylmetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-5-metyl-2-yl)-1*H*-pyrazol

Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 59B (0,13g), 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,13ml), triethylamin (0,20ml), dixyclohexyl(2',6'-dimetoxibiphenyl-2-yl)phosphin (0,04g) và bis(benzonitril)paladi(II) clorua (6mg) trong dioxan (2,5ml) ở 105°C . Sau 2 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và làm khô bằng magie sulfat. Sau khi lọc và cô, sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradien 1,5% đến 15% etyl axetat/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 59D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-3-[5-metyl-1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ylmetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Khử khí dung dịch chứa dioxan và nước với tỷ lệ 1:1 bằng nitơ trong 45 phút. Bổ sung vào dung dịch này (5ml) hợp chất của ví dụ 1E (0,31g), hợp chất của ví dụ 59C (0,22g), kali phosphat (0,41g), sản phẩm cộng tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) cloroform (0,014g) và 1,3,5,7-tetrametyl-6-tetradecan-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (0,023g). Khử khí hỗn hợp và gia nhiệt đến 90°C trong nitơ qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng, pha loãng bằng etyl axetat (100ml) và rửa bằng nước (ba lần, mỗi lần 50ml) và nước muối

(50ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô. Sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradien 5% đến 100% etyl axetat/hexan thu được este mong muốn. Hòa tan este này trong diclometan (0,5ml), và bổ sung TFA (0,5ml) vào và khuấy hỗn hợp này qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng, nạp lên silicagel và rửa giải bằng gradien 1% đến 4% metanol/diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit- d_6) δ : ppm 12,84 (s, 1H), 8,07 - 7,99 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 - 7,40 (m, 3H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 4H), 3,01 (t, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (s, 2H), 1,86 - 1,65 (m, 4H), 1,56 (m, 6H).

VÍ DỤ 60

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[2-xyano-3-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 60A

2-bromo-6-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylthio)benzonitril

Bổ sung NaH (0,24g, dung dịch 60% trong dầu khoáng) vào dung dịch adamantanthiol (1,01g) trong N,N-dimetylxetamit (20ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy phản ứng này trong 10 phút. Bổ sung 2-flo-6-bromobenzonitril (1g) vào và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 80°C trong 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng và pha loãng bằng ete (400ml), và rửa hỗn hợp này ba lần bằng dung dịch NaOH 1M và một lần bằng nước muối, sau đó làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

VÍ DỤ 60B

2-bromo-6-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfonyl)benzonitril

Khuấy hỗn hợp của hợp chất của ví dụ 60A (1,73g) và axit m-cloperoxybenzoic (2,46g) trong 1,2-dicloetan (50ml) qua đêm. Pha loãng phản ứng bằng ete (300ml), rửa hai lần bằng dung dịch Na_2CO_3 , và nước muối, sau đó

làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Sắc ký cận thu được trên silicagel sử dụng 2-50% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm mong muốn.

VÍ DỤ 60C

tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(2-xyano-3-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfonyl)phenyl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 60B cho hợp chất của ví dụ 19A và hợp chất của ví dụ 4B cho hợp chất của ví dụ 3D trong ví dụ 19B.

VÍ DỤ 60D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[2-xyano-3-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 60C cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,65 (br s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,10 (m, 3H), 1,88 (s, 6H), 1,61 (m, 6H).

VÍ DỤ 61

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2'-[xyclooctyl(metyl)amino]-3'-metyl-3,4'-bipyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 61A

N-xyclooctyl-4-iodo-3-metylpyridin-2-amin

Gia nhiệt 2-flo-4-iodo-3-metylpyridine (700mg) trong xyclooctanamin (3,8g) ở 130°C qua đêm, làm nguội và pha loãng bằng diclometan. Nạp hỗn hợp thu được lên hộp silicagel, rửa giải bằng 0 – 100% diclometan trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 61B

N-xyclooctyl-4-iodo-N,3-dimetylpyridin-2-amin

Khuấy hợp chất của ví dụ 61A (150mg), Cs₂CO₃ (142mg) và CH₃I (0,027ml) trong N,N-dimethylacetamid (2ml) ở 38°C qua đêm. Bổ sung thêm CH₃I (0,5ml) và natri hydrua (52,3mg, 60% trong dầu khoáng) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 39°C trong 2 ngày, chấm dứt bằng nước và pha loãng bằng ethyl acetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và cô. Tinh chế cặn thu được bằng HPLC điều chế sử dụng hệ Gilson, rửa giải bằng 20-80% axetonitril trong 0,1% TFA/nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 61C

tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2'-(xyclooctyl(metyl)amino)-3'-metyl-3,4'-bipyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 61B cho hợp chất của ví dụ 20A trong ví dụ 20B.

VÍ DỤ 61D

Axit 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2'-(xyclooctyl(metyl)amino)-3'-metyl-3,4'-bipyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 61C cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (400 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,88 (s, 2H), 8,01 - 8,07 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,32 - 7,41 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,36 - 1,87 (m, 15 H).

VÍ DỤ 62

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 62A

1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ylmetyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 10A cho 1-adamantanmetanol và pyrazol cho 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong ví dụ 2A.

VÍ DỤ 62B

5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ylmetyl)-1H-pyrazol

Bổ sung dung dịch n-butyllithi (1,6M, 0,721ml) vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 62A (0,192g, 0,888mmol) trong tetrahydrofuran (1ml) / toluen (1ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 60 phút. Sau đó bổ sung CH₃I (0,166ml) vào và tiếp tục khuấy trong 3 giờ ở 0°C. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước, chiết bằng dietyl ete, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và cô.

VÍ DỤ 62C

4-bromo-5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ylmetyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 62B cho hợp chất của ví dụ 3B trong ví dụ 3C.

VÍ DỤ 62D

tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 62C cho hợp chất của ví dụ 4A trong ví dụ 4C.

VÍ DỤ 62E

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 62D cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H),

7,53 – 7,40 (m, 3H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,13 (d, 2H), 3,91 – 3,85 (m, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,18 (t, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,00 (d, 2H), 1,90 – 1,73 (m, 4H), 1,74 – 1,59 (m, 6H), 1,53 (d, 2H).

VÍ DỤ 63

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({3-[2-(2-metoxietoxy)etoxy]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 63A

1-({3-[2-(2-metoxietoxy)etoxy]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}metyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 26A cho hợp chất của ví dụ 7A và 2-(2-metoxietoxy)etanol cho metanol trong ví dụ 7B.

VÍ DỤ 63B

1-({3-[2-(2-metoxietoxy)etoxy]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}metyl)-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 63A cho hợp chất của ví dụ 3A trong ví dụ 3B.

VÍ DỤ 63C

4-bromo-1-({3-[2-(2-metoxietoxy)etoxy]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}metyl)-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 63B cho hợp chất của ví dụ 3B trong ví dụ 3C, với sự thay đổi là hợp chất nêu ở đề mục này được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên hệ Gilson, rửa giải bằng gradien 20% đến 100% axetonitril trong nước chứa 0,1% thể tích/thể tích axit trifloaxetic.

VÍ DỤ 63D

tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-[1-({3-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}methyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl]picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 63C cho hợp chất của ví dụ 4A trong ví dụ 4C.

VÍ DỤ 63E

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({3-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}methyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 63D cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,84 (bs, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,02 (t, 2H), 2,10 (m, 5H), 1,54 (m, 12H).

VÍ DỤ 64

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-methyl-3-{methyl[(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]carbamoyl}phenyl)pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 64A

3-bromo-*N*,2-dimethyl-*N*-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)benzamidit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế *N*-adamantan-2-yl-*N*-methyl-amine cho 1-adamantanamine và 3-bromo-2-methylbenzoyl clorua cho 1-adamantancarbonyl clorua trong ví dụ 50A.

VÍ DỤ 64B

Este tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{metyl[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]carbamoyl}phenyl)pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 64A cho hợp chất của ví dụ 20A trong ví dụ 20B.

VÍ DỤ 64C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{metyl[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]carbamoyl}phenyl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 64B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ □ppm 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,50-7,32 (m, 6H), 7,20 (t, 1H), 7,08-6,95 (m, 2H), 4,99 (bs, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,94 (bs, 3H), 2,22 (bs, 3H), 2,05-1,60 (m, 15H).

VÍ DỤ 65

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-({1-[2-(metylsulfonyl)etoxy]xyclooctyl}metyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 65A

1-((5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl)xyclooctanol

Bổ sung bằng ống tiêm từng giọt 1,5-dimetyl-1H-pyrazol (2,0g) trong tetrahydrofuran (10ml) vào dung dịch lạnh (-78°C) chứa n-butyllithi (10mL, 2,5M) trong tetrahydrofuran (20ml). Sau 1 giờ, bổ sung từng giọt xyclooctanon (2,63g) trong tetrahydrofuran (5ml) vào và hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Chấm dứt hỗn hợp bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa và etyl axetat. Tách các lớp và chiết lớp nước hai lần bằng etyl axetat. Làm khô các chất hữu cơ gom lại bằng Na₂SO₄, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 65B

5-metyl-1-((1-(2-(metylsulfonyl)etoxy)xyclooctyl)metyl)-1H-pyrazol

Bổ sung natri hydrua (huyền phù nồng độ 60% trong dầu khoáng, 200mg) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất của ví dụ 65A (667mg) trong tetrahydrofuran (10ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút trước khi bổ sung metyl vinyl sulfon (1,27g). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung dung dịch NH_4Cl vào để chấm dứt phản ứng và chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (ba lần) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , và lọc. Cô dịch lọc để thu được sản phẩm thô.

VÍ DỤ 65C

4-iodo-5-metyl-1-((1-(2-(metylsulfonyl)etoxy)xyclooctyl)metyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 65B cho hợp chất của ví dụ 16D trong ví dụ 16E.

VÍ DỤ 65D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-({1-[2-(metylsulfonyl)etoxy]xyclooctyl}metyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 65C cho hợp chất của ví dụ 4A trong ví dụ 4B, sau đó thay thế sản phẩm thu được cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ^1H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit- d_6) δ □ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42 (m, 6 H), 7,31 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,89 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,15 (m, 3H), 1,58 (m, 14 H).

VÍ DỤ 66

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 66A

1-(azidometyl)-2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decyl)-metanol cho 1-adamantanmetanol trong ví dụ 57A.

VÍ DỤ 66B

1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-5-metyl-4-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 66A cho hợp chất của ví dụ 57A trong ví dụ 57B.

VÍ DỤ 66C

tert-butyl-3-bromo-6-flopicolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế axit 3-bromo-6-flopicolinic cho axit 3-bromo-6-clopicolinic trong ví dụ 1D.

VÍ DỤ 66D

tert-butyl 3-(1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-6-flopicolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 66B cho hợp chất của ví dụ 57B và hợp chất của ví dụ 66C cho hợp chất của ví dụ 57D trong ví dụ 57E.

VÍ DỤ 66E

tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 66D cho hợp chất của ví dụ 57E trong ví dụ 57F.

VÍ DỤ 66F

6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 66E cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 12,72 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,59 - 7,67 (m, 2H), 7,41 - 7,51 (m, 2H), 7,32 - 7,40 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,93 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 2H), 1,68 - 1,84 (m, 4H), 1,51 - 1,66 (m, 6H).

VÍ DỤ 67

Axit 3-[5-metyl-1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-([1,3]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 67A

Axit 2-(5-bromo-6-(tert-butoxycarbonyl)pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxylic

Khuấy dung dịch chứa metyl 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxylat, axit clohydric (13,6g), tert-butyl 3-bromo-6-clopicolinat (17,4g) và xesi cacbonat (39g) cùng với N,N-dimetylxetamit (110ml) và gia nhiệt ở 120°C trong khí nitơ qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng, pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và chiết ngược các lớp nước gom lại bằng etyl axetat. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng natri sulfat, lọc và cô. Sắc ký silicagel sử dụng 20-100% etyl axetat trong hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 67B

tert-butyl 3-bromo-6-(8-(thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế thiazolo[5,4-b]pyridin-2-amin cho benzo[*d*]thiazol-2-amin và hợp chất của ví dụ 67A cho axit 2-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxylic trong ví dụ 1B.

VÍ DỤ 67C

Axit 3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-([1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 67B cho hợp chất của ví dụ 1E trong ví dụ 59D. ¹H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,98 (s, 1H), 12,76 (s, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,57 – 7,42 (m, 3H), 7,37 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,92 – 3,82 (m, 4H), 3,02 (t, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (s, 2H), 1,73 (m, 4H), 1,56 (m, 6H).

VÍ DỤ 68

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-3-[metyl(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylcarbonyl)amino]phenyl}pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 68A

N-(3-bromo-2-metylphenyl)-N-metyl-2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decyl-1-carboxamit

Khuấy hỗn hợp của axit oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)-2-carboxylic (137mg) và oxalyl clorua (0,132ml) trong diclometan (3ml) trong 4 ngày. Bổ sung 3-bromo-N,2-dimetylanilin (451mg) và trietylamin (0,2ml) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 24 giờ. Sắc ký hỗn hợp này trên silicagel sử dụng 1-10% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm mong muốn.

VÍ DỤ 68B

tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(2-methyl-3-(N-methyl-2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decyl-1-carboxamido)phenyl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 68A cho hợp chất của ví dụ 20A trong ví dụ 20B.

VÍ DỤ 68C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-methyl-3-[methyl(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylcarbonyl)amino]phenyl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 68B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,65 (br s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,09 (m, 2H), 6,96 (m, 3H), 4,99 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,75-2,01 (m, 9H), 1,69 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,33 (m, 2H).

VÍ DỤ 69

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-methyl-3-{methyl[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]sulfamoyl}phenyl)pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 69A

3-bromo-N,2-dimethyl-N-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế N-metyladamant-2-ylamin cho 1-adamantanamin trong ví dụ 51A.

VÍ DỤ 69B

Este tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{metyl[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]sulfamoyl}phenyl)pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 69A cho hợp chất của ví dụ 20A trong ví dụ 20B.

VÍ DỤ 69C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{metyl[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]sulfamoyl}phenyl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 69B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ □ppm 12,85 (bs, 1H), 12,63 (bs, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,49-7,34 (m, 6H), 7,31 (td, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,01 (bs, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (bs, 2H), 1,81-1,69 (m, 9H), 1,63 (bs, 2H), 1,45 (d, 2H).

VÍ DỤ 70

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-metyl-2'-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfonyl)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic

Bổ sung axit m-cloperoxybenzoic (100mg, 77%) vào dung dịch được làm lạnh (0°C) chứa hợp chất của ví dụ 74B (150mg) trong diclometan (10ml). Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat (200ml) và rửa bằng dung dịch Na₂S₂O₃, dung dịch NaHCO₃, nước, và nước muối và làm khô bằng Na₂SO₄. Sau khi lọc, cô hỗn hợp và nạp sản phẩm thô lên cột và rửa giải bằng 20% etyl axetat trong diclometan để thu được sản phẩm mong muốn. Sau đó este tinh khiết được hòa tan trong diclometan/TFA (1:1, 10ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi lọc, cô hỗn hợp và hòa tan cạn thu được trong diclometan và nạp lên cột và rửa giải bằng 5% metanol trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ¹H NMR (300

MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,40 (m, 6 H), 7,09 (d, 1H), 5,03 (s, 3H), 3,96 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,07 (m, 4H), 1,97 (m, 6 H), 1,60 (m, 6 H).

VÍ DỤ 71

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-cyano-2-methyl-1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrrol-3-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 71A

5-methyl-1-(2-oxa-trixyclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrrol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 1-hydroxymethyl-2-oxadamantan cho 1-adamantanmetanol và 2-cyano-5-methylpyrrol cho 3,5-dimethyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong ví dụ 2A.

VÍ DỤ 71B

4-bromo-5-methyl-1-(2-oxa-trixyclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrrol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 71A cho hợp chất của ví dụ 3B trong ví dụ 3C.

VÍ DỤ 71C

methyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-bromopicolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế methyl 3-bromo-6-flopicolinat cho hợp chất của ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

VÍ DỤ 71D

methyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)picolinat

Bổ sung 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,416ml) vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 71C (500mg), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) diclometan (46,8mg) và triethylamin (0,399ml) trong axetonitril (7ml) và tetrahydrofuran (3,5ml). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 100°C trong lò phản ứng vi sóng Biotage Initiator trong 30 phút, làm nguội, pha loãng bằng ethyl axetat, và rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được cô. Tinh chế cặn thu được bằng cách sắc ký nhanh, rửa giải bằng 0 - 17% ethyl axetat trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 71E

Este methyl 6-[8-(Benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-3-[5-xyano-2-metyl-1-(2-oxa-trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrol-3-yl]-pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 71D cho hợp chất của ví dụ 4B và hợp chất của 71B cho hợp chất của ví dụ 20A trong ví dụ 20B.

VÍ DỤ 71F

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-xyano-2-metyl-1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrol-3-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 71E cho hợp chất của ví dụ 72C trong ví dụ 72D. ¹H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ □ppm 12,86 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42 - 7,50 (m, 3H), 7,33 - 7,39 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,85 - 3,92 (m, 4H), 3,01 (t, 2H), 2,12 (s, 5 H), 1,69 - 1,85 (m, 4H), 1,52 - 1,65 (m, 6 H).

VÍ DỤ 72

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-xyano-2-metyl-1-[(3-metyl-2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)metyl]-1H-pyrol-3-yl}pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 72A

5-metyl-1-(3-metyl-2-oxa-trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 1-hydroxymetyl-3-metyl-2-oxadamantan cho 1-adamantanmetanol và 2-xyano-5-metylpyrol cho 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong ví dụ 2A.

VÍ DỤ 72B

4-bromo-5-metyl-1-(3-metyl-2-oxa-trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 72A cho hợp chất của ví dụ 3B trong ví dụ 3C.

VÍ DỤ 72C

Este metyl 6-[8-(benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-3-[5-xyano-2-metyl-1-(3-metyl-2-oxa-trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrol-3-yl]-pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 71D cho hợp chất của ví dụ 4B và hợp chất của ví dụ 72B cho hợp chất của ví dụ 20A trong ví dụ 20B.

VÍ DỤ 72D

Axit 6-[8-(benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-3-[5-xyano-2-metyl-1-(3-metyl-2-oxa-trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrol-3-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất của ví dụ 72C (80mg) trong tetrahydrofuran (8ml) và metanol (3ml) được xử lý bằng dung dịch NaOH 2N (3ml) qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế cạn thu được bằng cách sắc ký pha đảo sử dụng hệ Gilson, rửa giải bằng 40% - 100% axetonitril trong dung dịch TFA 0,1% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit- d_6) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42 - 7,49 (m, 3H), 7,36 (q, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,87 - 3,91 (m, 4H), 3,01 (t, 2H), 2,11 - 2,17 (m, 5 H), 1,63 - 1,74 (m, 2H), 1,56 (d, 2H), 1,38 - 1,51 (m, 6 H), 1,00 (s, 3H).

VÍ DỤ 73

Axit 6-[8-(imidazo[1,2-a]pyrazin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 73A

imidazo[1,2-a]pyrazin-2-amin

Hòa tan 2,2,2-triflo-N-(imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl)axetamit (được điều chế như được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO2004/058266A1, 520mg) trong dung dịch NH_3 7N trong metanol (4,0ml), và gia nhiệt ở 68°C trong ống kín trong 6 giờ. Sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 73B

Este tert-butyl 6-[8-(imidazo[1,2-a]pyrazin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 73A cho thiazolo[4,5-b]pyridin-2-amin trong ví dụ 30D, với khác biệt ở chỗ sử dụng dung môi rửa giải là hỗn hợp CH_2Cl_2 /etyl axetat 1/1, sau đó là 100% etyl axetat.

VÍ DỤ 73C

Axit 6-[8-(imidazo[1,2-a]pyrazin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.^{1.3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hòa tan hợp chất của ví dụ 73B (85mg) trong diclometan (1,5ml) và axit trifloaxetic (1,5ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cô hỗn hợp phản ứng, sau đó hòa tan trong CH₂Cl₂ (10ml) và rửa bằng nước (5 x 15ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄. Sau khi lọc và cô, nghiền cặn thu được bằng CH₃CN (10ml) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ¹H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 11,49 (br s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,92 (br s, 3H), 1,64 (br d, 3H), 1,54 (br m, 9H).

VÍ DỤ 74

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-metyl-2'-(trixyclo[3.3.1.^{1.3,7}]dec-1-ylsulfanyl)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 74A

tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2'-flo-3'-metyl-3,4'-bipyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 2-flo-4-iodo-3-metylpyridin cho hợp chất của ví dụ 20A trong ví dụ 20B.

VÍ DỤ 74B

tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2'-(trixyclo[3.3.1.^{1.3,7}]dec-1-an-3-ylthio)-3'-metyl-3,4'-bipyridin-2-carboxylat

Bổ sung 1-admantanthiol (111mg) và Cs₂CO₃ (215mg) vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 74A (130mg) trong N,N-dimetylaxetamit (4ml). Khuấy hỗn hợp này ở 120°C trong điều kiện vi sóng (Biotage) trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat (200ml) và rửa bằng nước và nước muối và làm khô

bằng Na₂SO₄. Sau khi lọc và bay hơi dung môi, nạp sản phẩm thô lên cột và rửa giải bằng 20% etyl axetat trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 74C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-metyl-2'-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfanyl)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 74B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,43 (m, 5 H), 7,03 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,26 (m, 5 H), 2,01 (m, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,71 (m, 6 H).

VÍ DỤ 75

2-{6-[(metylsulfonyl)carbamoyl]-5-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-yl}-N-([1,3]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 24B cho hợp chất của ví dụ 3F trong ví dụ 17, với khác biệt ở chỗ tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, sử dụng hỗn hợp hexan/etyl axetat/axit axetic 70/30/1. ¹H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 11,82 (br s, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,92 (br s, 3H), 1,64 (br d, 3H), 1,54 (br m, 9H).

VÍ DỤ 76

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-metyl-2'-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylamino)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 76A

4-iodo-3-metyl-N-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)pyridin-2-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế adamantine-1-amin cho xyclooctanamin trong ví dụ 61A.

VÍ DỤ 76B

Este tert-butyl 2'-(adamantan-1-ylamino)-6-[8-(benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-3'-metyl-[3,4']bipyridinyl-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 76A cho hợp chất của ví dụ 20A trong ví dụ 20B.

VÍ DỤ 76C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-metyl-2'-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylamino)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic

Hợp chất của ví dụ 76B (100mg) trong tetrahydrofuran (8ml) và metanol (5ml) được xử lý bằng dung dịch NaOH 2N (5ml) ở 50°C trong 5 ngày, làm nguội, và axit hóa đến độ pH bằng 1. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế cạn thu được bằng cách sắc ký pha đảo sử dụng hệ Gilson, rửa giải bằng 30% -70% axetonitril trong 0,1% TFA/nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ¹H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ □ppm 12,87 (s, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,44 - 7,52 (m, 3H), 7,33 - 7,40 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,03 (t, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,71 - 1,81 (m, 3H), 1,63 - 1,70 (m, 3H).

VÍ DỤ 77

Axit 6-[8-(imidazo[1,2-b]pyridazin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 77A

Este tert-butyl 6-[8-(imidazo[1,2-b]pyridazin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế imidazo[1,2-*b*]pyridazin-2-amin cho thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-amin trong ví dụ 30D, với khác biệt ở chỗ dung môi rửa giải được dùng là 45-60% etyl axetat trong CHCl₃.

VÍ DỤ 77B

Axit 6-[8-(imidazo[1,2-*b*]pyridazin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 77A cho hợp chất của ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ¹H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 11,41 (br s, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,93 (br s, 3H), 1,64 (br d, 3H), 1,54 (br m, 9H).

VÍ DỤ 78

Axit 3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-([1,3]thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 78A

Este tert-butyl 3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-([1,3]thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-amin cho thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-amin trong ví dụ 30D.

VÍ DỤ 78B

Axit 3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-([1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 78A cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 13,77 – 13,39 (s, 1H), 12,75 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,60 (m, 12H).

VÍ DỤ 79

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(5-metoxyspiro[2,5]oct-5-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 79A

spiro[2,5]octan-5-on

Hòa tan 3-etoxyxyclohex-2-enon (25g) trong dietyl ete (500ml), và bổ sung tetraisopropoxytitan (55ml) vào, sau đó bổ sung etyl magie bromua (dung dịch nồng độ 3,0M trong dietyl ete, 180ml) vào trong 30 phút. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng thêm hai giờ, và chấm dứt phản ứng bằng cách cẩn thận bổ sung nước (250ml). Lọc hỗn hợp qua chất trợ lọc diatomit, và rửa bằng dietyl ete. Chuyển dịch lọc vào phễu tách, lớp nước được lấy ra, và bổ sung axit *p*-toluensulfonic monohydrat (2g) vào lớp hữu cơ, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong hai ngày. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối, sau đó làm khô bằng Na₂SO₄. Lọc hỗn hợp, và cô và sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng 93/7 hexan/etyl axetat thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 79B

5-((5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl)spiro[2,5]octan-5-ol

Làm lạnh tetrahydrofuran (50ml) đến -76°C , bổ sung n-butyllithi (dung dịch 2,5*M* trong tetrahydrofuran, 7,0ml) vào, và làm lạnh dung dịch đến -76°C . Bổ sung từng giọt 1,5-dimetyl-1H-pyrazol (1,5g) vào, và khuấy phản ứng này trong 75 phút. Bổ sung từng giọt hợp chất của ví dụ 79A (2,15g) vào, và khuấy hỗn hợp này trong 15-20 phút. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, và phân bố giữa dung dịch NH_4Cl bão hòa và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và cô. Sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng 4/1 hexan/etyl axetat thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 79C

1-((5-metoxyspiro[2,5]octan-5-yl)metyl)-5-metyl-1H-pyrazol

Hòa tan hợp chất của ví dụ 79B (1g) trong N,N-dimetylformamit (15ml), sau đó bổ sung iodometan (0,85ml) và 95% natri hydrua (340mg) vào. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ, sau đó pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Lọc và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 79D

4-bromo-1-((5-metoxyspiro[2,5]octan-5-yl)metyl)-5-metyl-1H-pyrazol

Hòa tan hợp chất của ví dụ 79C (1,1g) trong N,N-dimetylformamit (12ml), và bổ sung N-bromosuccinimide (840mg) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ, và pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch Na_2SO_3 20% và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 79E

1-((5-metoxyspiro[2,5]octan-5-yl)metyl)-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 79D cho hợp chất của ví dụ 3C trong ví dụ 3D.

VÍ DỤ 79F

Este tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(5-metoxyspiro[2,5]oct-5-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 79E cho hợp chất của ví dụ 3D và hợp chất của ví dụ 1E cho hợp chất của ví dụ 14C trong ví dụ 14D.

VÍ DỤ 79G

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(5-metoxyspiro[2,5]oct-5-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Hòa tan hợp chất của ví dụ 79F (40mg) trong tetrahydrofuran (0,2ml) và metanol (0,3ml). Bổ sung dung dịch LiOH 1N (0,35ml) vào hỗn hợp này, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng nước (5ml), bổ sung dung dịch HCl 2N (0,18ml) vào, và chiết dung dịch này bằng etyl axetat và cô. Tinh chế cạn thu được bằng HPLC điều chế sử dụng hệ Gilson rửa giải bằng 20-80% axetonitril trong 0,1% nước. Thu gom các phân đoạn mong muốn và làm khô lạnh để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ¹H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,85 (v br s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,19 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 3,89 (t, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,58 (br m, 3H), 1,43 (br m, 3H), 1,20 (br m, 2H), 0,31 (br m, 2H), 0,23 (br m, 2H).

VÍ DỤ 80

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-{2-[2-(2-metoxietoxy)etoxy]etoxy}trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 80A

1-[(3-{2-[2-(2-metoxietoxy)etoxy]etoxy}trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)metyl]-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 26A cho hợp chất của ví dụ 7A và 2-(2-(2-metoxietoxy)etoxy)etanol cho metanol trong ví dụ 7B.

VÍ DỤ 80B

1-1-{[3-{2-[2-(2-metoxietoxy)etoxy]etoxy}trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 80A cho hợp chất của ví dụ 3A trong ví dụ 3B.

VÍ DỤ 80C

1-{[3-{2-[2-(2-metoxietoxy)etoxy]etoxy}trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-4-bromo-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 80B cho hợp chất của ví dụ 3B trong ví dụ 3C, với sự thay đổi là hợp chất nêu ở đề mục này được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên hệ Gilson, rửa giải bằng gradien 20% đến 100% axetonitril trong nước chứa 0,1% thể tích/thể tích axit trifloaxetic.

VÍ DỤ 80D

tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-{[3-{2-[2-(2-metoxietoxy)etoxy]etoxy}trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 80C cho hợp chất của ví dụ 4A trong ví dụ 4C.

VÍ DỤ 80E

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-{2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy}tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 80D cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,84 (bs, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,27 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,49 (m, 6H), 3,43 (m, 6H), 3,22 (s, 3H), 3,02 (t, 2H), 2,11 (m, 5H), 1,53 (m, 12H).

VÍ DỤ 81

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-methyl-1-{[3-(methylsulfonyl)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 81A

3-(1H-pyrazol-1-ylmethyl)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-thiol

Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 26A (2,0g) và thioure (2,0g) trong hỗn hợp dung môi axit axetic (20ml) và dung dịch HBr 48% (10ml) đến 100°C trong 24 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng đến khô, và hòa tan cạn thu được trong 20% thể tích/thể tích etanol trong nước (100ml). Bổ sung natri hydroxit rắn (10g) vào đó, và khuấy hỗn hợp này qua đêm. Axit hóa dung dịch đến độ pH bằng 1 bằng dung dịch HCl đặc, và pha loãng bằng etyl axetat (100ml). Tách các lớp, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 x 100ml). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và cô. Tinh chế cạn thu được bằng cách sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradien 10-50% etyl axetat trong hexan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 81B

1-{[3-(metylsulfanyl)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1*H*-pyrazol

Bổ sung natri metoxit (4mL, 0,5M trong metanol) vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 81A (300mg) trong metanol (2ml). Bổ sung iodometan (0,5ml) vào, và gia nhiệt phản ứng để hồi lưu trong 3 giờ. Làm lạnh phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và cô đến khô. Tinh chế cặn thu được bằng HPLC pha đảo, rửa giải bằng gradien 30% đến 100% axetonitril trong nước chứa 0,1% thể tích/thể tích axit trifloaxetic, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 81C

5-metyl-1-{[3-(metylsulfanyl)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1*H*-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 81B cho hợp chất của ví dụ 3A trong ví dụ 3B.

VÍ DỤ 81D

4-bromo-5-metyl-1-{[3-(metylsulfonyl)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1*H*-pyrazol

Bổ sung N-bromosucxinimit (150mg) vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 81C (98mg) trong nước (2ml), và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng để hồi lưu trong 3 giờ. Bổ sung thêm N-bromosucxinimit (50mg) vào, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng để hồi lưu trong 24 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng metylen clorua. Tách các lớp, và chiết lớp nước bằng metylen clorua (hai lần). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và cô. Tinh chế cặn thu được bằng cách sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradient 0 - 50% etyl axetat trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 81E

tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl)-3-(5-metyl-1-{[3-(metylsulfonyl)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1*H*-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 81D cho hợp chất của ví dụ 4A trong ví dụ 4C.

VÍ DỤ 81F

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{[3-(metylsulfonyl)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 81E cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ □ppm 12,85 (bs, 1H), 8,04 (d, 5, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,36 (d, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,02 (d, 2H), 2,19 (m, 11H), 1,57 (m, 6H).

VÍ DỤ 82

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({3,5-dimetyl-7-[2-(metylamino)etoxy]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 82A

2-{[3,5-dimetyl-7-(1H-pyrazol-1-ylmetyl)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]oxy}etanol

Bổ sung trietylamin (3ml) vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 38C (4,5g) trong etan-1,2-diol (12ml) trong khí nitơ. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 150°C trong điều kiện vi sóng (Biotage) trong 45 phút. Rót hỗn hợp này vào nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 200ml). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô. Tinh chế cặn thu được bằng cách sắc ký silicagel, rửa giải bằng 20% etyl axetat trong hexan (1L) sau đó bằng 5% metanol trong metylen clorua (1L), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 82B

2-({3,5-dimetyl-7-[(5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}oxy)etanol

Bổ sung dung dịch n-BuLi (20mL, 2,5M trong hexan) vào dung dịch lạnh (-78°C) chứa hợp chất của ví dụ 82A (3,69g) trong tetrahydrofuran (50ml) trong khí nitơ. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 1,5 giờ. Bổ sung iodometan (10ml) vào bằng ống tiêm, và khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ nữa. Sau đó hỗn hợp này được chấm dứt bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua và chiết bằng etyl axetat (2 x 200ml). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước (60ml) và nước muối (60ml), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô. Tinh chế cặn thu được bằng cách sắc ký cột silicagel, rửa giải bằng 5% metanol trong metylen clorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 82C

1-({3,5-dimetyl-7-[2-(hydroxy)etoxy]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}metyl)-4-iodo-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 82B cho hợp chất của ví dụ 16D trong ví dụ 16E.

VÍ DỤ 82D

2-({3-[(4-iodo-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl]-5,7-dimetyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}oxy)etyl metansulfonat

Bổ sung trietylamin (1,42g) sau đó là metansulfonyl clorua (0,542g) vào dung dịch lạnh (0°C) chứa hợp chất của ví dụ 82C (2,1g) trong metylen clorua (30ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ và sau đó pha loãng bằng etyl axetat (300ml). Tách các lớp, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (60ml) và nước muối (60ml), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm.

VÍ DỤ 82E

1-({3,5-dimetyl-7-[2-(metylamino)etoxy]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}metyl)-4-iodo-5-metyl-1H-pyrazol

Dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 82D (2,5g) trong dung dịch metylamin 2M trong metanol (15ml) được gia nhiệt đến 100°C trong 20 phút trong điều kiện vi sóng (Biotage). Cô hỗn hợp phản ứng, và pha loãng cạn thu được bằng ethyl axetat (400ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (60ml), nước (60ml) và nước muối (60ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm.

VÍ DỤ 82F

tert-butyl [2-({3-[(4-iodo-5-methyl-1*H*-pyrazol-1-yl)methyl]-5,7-dimethyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}oxy)ethyl]methylcarbamate

Bổ sung Boc₂O (1,26g) và một lượng có tính xúc tác của 4-dimethylaminopyridin vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 82E (2,2g) trong tetrahydrofuran (30ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ và pha loãng bằng ethyl axetat (300ml). Rửa dung dịch này bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước (60ml) và nước muối (60ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô. Tinh chế cạn thu được bằng cách sắc ký silicagel, rửa giải bằng 20% ethyl axetat trong metylen clorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 82G

tert-butyl {2-[(3,5-dimethyl-7-{[5-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]methyl}trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)oxy]ethyl}methylcarbamate

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 82F cho hợp chất của ví dụ 59B trong ví dụ 59C.

VÍ DỤ 82H

tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-3-{1-[(3-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)(methyl)amino]etoxy}-5,7-

dimethyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)methyl]-5-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylat

Dung dịch chứa dioxan và nước với tỷ lệ 3:1 (40ml) được khử khí bằng nitơ trong 45 phút. Bổ sung vào dung dịch này hợp chất của ví dụ 1E (01,5g), hợp chất của ví dụ 82G (1,48g), kali phosphat (02,82g), sản phẩm cộng tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) cloroform (0,121g) và 1,3,5,7-tetramethyl-6-tetradecan-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (0,194g). Khử khí hỗn hợp này và gia nhiệt đến 90°C trong nitơ qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng, pha loãng bằng etyl axetat (100ml), rửa bằng nước (ba lần, mỗi lần 50ml) và nước muối (50ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô. Tinh chế cặn thu được bằng cách sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradien 20% đến 40% etyl axetat trong metylen clorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 82I

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-3-[1-({3,5-dimethyl-7-[2-(methylamino)etoxy]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}methyl)-5-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 82H cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,43 (m, 4H), 6,96 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,89 (m, 6H), 3,54 (m, 2H), 3,01 (t, 4 H), 2,55 (t, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,42 (s, 2H), 1,31 (m, 4 H), 1,08 (m, 6 H), 0,87 (s, 6H).

VÍ DỤ 83

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-3-(5-methyl-1-{{3-(2-{2-[2-(methylamino)etoxy]etoxy}etoxy)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 83A

2-[2-(2-{[3-(1*H*-pyrazol-1-yl)methyl]trixyclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-yl}oxy)etoxy)etoxy]etanol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 26A cho hợp chất của ví dụ 7A và 2,2'-(etan-1,2-diylbis(oxy))dietanol cho metanol trong ví dụ 7B, với khác biệt ở chỗ hợp chất nêu ở đề mục này được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên hệ Gilson, rửa giải bằng gradien 20% đến 100% axetonitril trong nước chứa 0,1% thể tích/thể tích axit trifloaxetic.

VÍ DỤ 83B

2-{2-[2-({3-[(5-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)methyl]trixyclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-yl}oxy)etoxy]etoxy}etanol

Bổ sung dung dịch n-BuLi (5mL, 2,5M trong hexan) vào dung dịch lạnh (-78°C) chứa hợp chất của ví dụ 83A (1,0g) trong tetrahydrofuran (10ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 90 phút, và bổ sung iodometan (1ml) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 90 phút và chấm dứt bằng cách bổ sung 1 giọt axit trifloaxetic. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô đến khô. Cặn thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm.

VÍ DỤ 83C

2-{2-[2-({3-[(4-iodo-5-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)methyl]trixyclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-yl}oxy)etoxy]etoxy}etanol

Bổ sung N-iodoosucxinimit (0,35g) vào dung dịch ở nhiệt độ môi trường chứa hợp chất của ví dụ 83B (0,54g) trong N,N-dimetylformamit (5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ, và tinh chế dung dịch phản ứng thô bằng HPLC pha đảo trên hệ Gilson, rửa giải bằng gradient 20% đến 100% axetonitril trong nước chứa 0,1% thể tích/thể tích axit trifloaxetic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 83D

2-{2-[2-({3-[(4-iodo-5-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}oxy)etoxy]etoxy}-*N*-metyletanamin

Bổ sung metansulfonyl clorua (0,07ml) vào dung dịch lạnh (0°C) chứa hợp chất của ví dụ 83C (0,445g) và triethylamin (0,5ml) trong tetrahydrofuran (10ml). Khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ và chuyển vào bình phản ứng vi song dung tích 20mL. Bổ sung metanamin (4mL, 2M trong metanol) vào, và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 100°C trong 20 phút trong điều kiện vi song (Biotage). Cô hỗn hợp phản ứng đến khô, và tinh chế cạn thu được bằng cách sắc ký pha đảo (hệ Analogix, cột C18 SF40-300g), rửa giải bằng gradien 40-100% axetonitril trong nước chứa 0,1% thể tích/thể tích axit trifloaxetic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 83E

tert-butyl (2-{2-[2-({3-[(4-iodo-5-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}oxy)etoxy]etoxy}etyl)metylcarbammat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 83D cho hợp chất của ví dụ 82E trong ví dụ 82F.

VÍ DỤ 83F

tert-butyl metyl[2-(2-{2-[(3-{[5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]metyl}trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)oxy]etoxy}etoxy)etyl]carbammat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 83E cho hợp chất của ví dụ 59B trong ví dụ 59C.

VÍ DỤ 83G

tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-3-[5-metyl-1-({3-[(2,2,5-trimetyl-4-oxo-3,8,11-trioxa-5-azatridec-13-yl)oxy]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)metyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 83F cho hợp chất của ví dụ 4A trong ví dụ 4C.

VÍ DỤ 83H

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-[[3-(2-{2-[2-(methylamino)etoxy]etoxy}etoxy)tricyclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-yl]metyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 83G cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimethylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,86 (bs, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,88 (dd, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,46 (m, 3H), 3,06 (m, 4H), 2,55 (m, 3H), 2,09 (m, 5H), 1,48 (m, 12H).

VÍ DỤ 84

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(8-[(benzyloxy)carbonyl]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 84A

benzyl 8-azaspiro[bicyclo[3,2,1]octan-3,2'-oxiran]-8-carboxylat

Nạp vào bình đáy tròn, 3 cổ, dung tích 500mL được trang bị cánh khuấy từ, nhiệt kế, và bộ ngưng tụ tetrahydrofuran (163ml), kali *tert*-butoxit (6,6g, độ tinh khiết 95%) và trimethylsulfoxoni iodua (13,0g). Hỗn hợp này được gia nhiệt để hồi lưu và khuấy trong 3 giờ. Bổ sung benzyl 3-oxo-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-carboxylat (10,0g) trong tetrahydrofuran (37ml) vào đó. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 2 giờ nữa. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng toluen (100ml) và nước. Tách lớp nước và chiết bằng toluen (2x 50ml). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước (3x 40ml) và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 84B

benzyl 3-formyl-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-carboxylat

Bổ sung phức chất bo triflorua dietyl ete (0,82ml) vào dung dịch lạnh (0°C) chứa hợp chất của ví dụ 84A (3,5g) trong tetrahydrofuran (40ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 3-5°C trong 3 giờ. Bổ sung dung dịch NaHCO₃ bão hòa, sau đó là etyl axetat (200ml) vào đó. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước (hai lần) và cô đến khô. Bổ sung toluen vào và cô hỗn hợp trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 84C

benzyl 3-(hydroxymetyl)-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-carboxylat

Bổ sung NaBH₄ (0,5g) vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 84B (3,4g) trong tetrahydrofuran (40ml). Khuấy hỗn hợp này qua đêm. Bay hơi dung môi và cho cặn thu được vào etyl axetat (300ml) và nước (50ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, và lọc. Bay hơi dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất thô.

VÍ DỤ 84D

benzyl 3-((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-8-azabixyclo[3,2,1]octane-8-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 84C cho 1-adamantanmetanol và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol cho 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong ví dụ 2A.

VÍ DỤ 84E

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({8-[(benzyloxy)carbonyl]-8-azabixyclo[3,2,1]oct-3-yl}metyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 84D cho hợp chất của ví dụ 1A trong ví dụ 1F, và sau đó thay thế sản phẩm thu được cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,49 (m, 16 H), 6,94 (d,

1H), 5,06 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,89 (m, 3H), 3,00 (m, 2H), 1,84 (m, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,29 (m, 6H).

VÍ DỤ 85

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-6'-oxo-1'-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1',6'-dihydro-3,3'-bipyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 85A

1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-5-bromopyridin-2(1H)-on

Bổ sung 5-bromopyridin-2(1H)-on (700mg, 4,02mmol) vào huyền phù ở nhiệt độ môi trường chứa NaH (185mg, 4,63mmol, huyền phù 60% trong dầu khoáng) trong N,N-dimetylformamit (30ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút, và bổ sung 1-(bromometyl)adamantan (968mg 4,22mmol) vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 120°C qua đêm, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung nước và ete. Tách các lớp, và chiết lớp nước bằng ete (hai lần). Rửa các chất hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, và lọc. Sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien 5 đến 30% etyl axetat trong hexan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

VÍ DỤ 85B

tert-butyl 1'-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-6'-oxo-1',6'-dihydro-[3,3'-bipyridin]-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 85A ví dụ 4A trong ví dụ 4C.

VÍ DỤ 85C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-6'-oxo-1'-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1',6'-dihydro-3,3'-bipyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 85B cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ^1H NMR (400 MHz, dimethylsulfoxit- d_6) δ ppm 12,85 (bs, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,66-7,54 (m, 3H), 7,50-7,31 (m, 5H), 7,01 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,01 (t, 2H), 1,92 (bs, 3H), 1,68-1,46 (m, 12H).

VÍ DỤ 86

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3,5-dimetyl-7-(2-{2-[2-(metylamino)etoxy]etoxy}etoxy)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

VÍ DỤ 86A

1-{[3,5-dimetyl-7-(2-{2-[2-(hydroxy)etoxy]etoxy}etoxy)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 38C cho hợp chất của ví dụ 7A và 2,2'-(etan-1,2-diylbis(oxy))dietanol cho metanol trong ví dụ 7B, với khác biệt ở chỗ hợp chất nêu ở đề mục này được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên hệ Gilson, rửa giải bằng gradien 20% đến 100% axetonitril trong nước chứa 0,1% thể tích/thể tích axit trifloaxetic.

VÍ DỤ 86B

1-{[3,5-dimetyl-7-(2-{2-[2-(hydroxy)etoxy]etoxy}etoxy)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 86A cho hợp chất của ví dụ 83A trong ví dụ 83B.

VÍ DỤ 86C

1-{[3,5-dimetyl-7-(2-{2-[2-(hydroxy)etoxy]etoxy}etoxy)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-4-iodo-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 86B cho hợp chất của ví dụ 83B trong ví dụ 83C.

VÍ DỤ 86D

1-{[3,5-dimetyl-7-(2-{2-[2-(methylamino)etoxy]etoxy}etoxy)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-4-iodo-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 86C cho hợp chất của ví dụ 83C trong ví dụ 83D.

VÍ DỤ 86E

tert-butyl (2-{2-[2-({3-[(4-iodo-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl]-5,7-dimetyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}oxy)etoxy]etoxy}etyl)metylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 86D cho hợp chất của ví dụ 82E trong ví dụ 82F.

VÍ DỤ 86F

tert-butyl [2-(2-{2-[(3,5-dimetyl-7-{[5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl}trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)oxy]etoxy}etoxy)etyl)metylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 86E cho hợp chất của ví dụ 59B trong ví dụ 59C.

VÍ DỤ 86G

tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({3,5-dimetyl-7-[(2,2,5-trimetyl-4-oxo-3,8,11-trioxa-5-azatridecan-13-yl)oxy]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 86F cho hợp chất của ví dụ 4A trong ví dụ 4C.

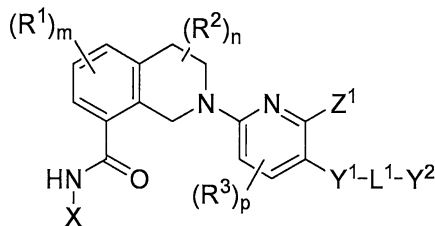
VÍ DỤ 86H

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3,5-dimetyl-7-(2-{2-[2-(methylamino)etoxy]etoxy}etoxy)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất của ví dụ 86G cho hợp chất của ví dụ 2B trong ví dụ 2C. ¹H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ □ppm 12,85 (bs, 1H), 8,33 (bs, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,36 m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,63 (m, 2H), 3,55 (s, 4H), 3,05 (d, 4H), 2,56 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,27 (m, 6H), 1,06 (m, 6H), 0,85 (s, 6H).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I)



Công thức (I),

hoặc muối được dụng của nó, trong đó

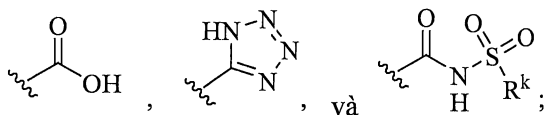
X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl;

Y¹ là pyrrolyl, pyrazolyl, triazolyl hoặc pyridinyl; trong đó Y¹ tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R⁵, CN, F, Cl, Br và I;

L¹ được chọn từ nhóm bao gồm (CR⁶R⁷)_q, (CR⁶R⁷)_s-O-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-S-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-S(O)₂-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-NR⁶^AC(O)-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-C(O)NR⁶^A-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-NR⁶^A-(CR⁶R⁷)_r, và (CR⁶R⁷)_s-S(O)₂NR⁶^A-(CR⁶R⁷)_r;

Y² là C₈₋₁₄ xycloalkyl, hoặc C₈₋₁₄ heteroxycloalkyl; trong đó Y² tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R⁸, OR⁸, SO₂R⁸, CO(O)R⁸, OH, F, Cl, Br và I;

Z¹ được chọn từ nhóm bao gồm



R¹ không có mặt;

R², mỗi khi có mặt, độc lập là đơteri hoặc C₁₋₆ alkyl;

R³ không có mặt;

R⁵, mỗi khi có mặt, độc lập là C₁₋₆ alkyl;

R⁶^A độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C₁₋₆ alkyl;

mỗi R⁶ và R⁷, mỗi khi có mặt, độc lập là hydro;

R^8 , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, heteroxyclyl và xycloalkyl; trong đó R^8 C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{16} , OR^{16} , SO_2R^{16} , và NHR^{16} ;

R^k , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl và C_{1-6} haloalkyl;

R^{16} , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, phenyl, và heteroxycloalkyl; trong đó R^{16} C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OCH_3 , $OCH_2CH_2OCH_3$, và $OCH_2CH_2NHCH_3$;

q là 1 hoặc 2;

s là 0 hoặc 1;

r là 0 hoặc 1;

trong đó tổng của s và r là 0 hoặc 1;

m là 0;

n là 0, 1, hoặc 2; và

p là 0.

2. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó:

Y^1 là pyrolyl, pyrazolyl, hoặc triazolyl.

3. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó:

Y^1 là pyridinyl.

4. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 2, trong đó:

L^1 là $(CR^6R^7)_q$; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{8-14} xycloalkyl, và C_{8-14} heteroxycloalkyl; trong đó:

R^6 và R^7 , mỗi khi có mặt, là hydro; và

q là 1 hoặc 2.

5. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 3, trong đó:

L^1 là $(CR^6R^7)_q$; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{8-14} xycloalkyl, và C_{8-14} heteroxycloalkyl; trong đó:

R^6 và R^7 , mỗi khi có mặt, là hydro; và

q là 1 hoặc 2.

6. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 2, trong đó:

L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s-C(O)NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s-S(O)_2NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$;

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{8-14} xycloalkyl, và C_{8-14} heteroxycloalkyl;

s là 0; r là 0 hoặc 1;

R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, và C_{1-6} alkyl; và

R^6 và R^7 , mỗi khi có mặt, là hydro.

7. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 3, trong đó:

L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_s-O-(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s-S-(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}C(O)-(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s-C(O)NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s-S(O)_2NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$;

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{8-14} xycloalkyl, và C_{8-14} heteroxycloalkyl;

s là 0; r là 0 hoặc 1;

R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, và C_{1-6} alkyl; và

R^6 và R^7 , mỗi khi có mặt, là hydro.

8. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3,5-dimetyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(spiro[3.5]non-7-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3,5-dimetyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-hydroxytrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-metoxytrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(2-metoxyetoxy)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(3,5,7-trimetyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-bromotrixylo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(propan-2-yloxy)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-4,4-dimetyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(morpholin-4-yl)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-metoxyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;
- N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{6-[(metylsulfonyl)carbamoyl]-5-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;
- N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{6-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-5-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;
- N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-(2H-tetrazol-5-yl)pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-xyano-2-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrol-3-yl]pyridin-2-carboxylic;
- axit 3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-([1,3]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic;

- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2'-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethoxy)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-methyl-2'-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethoxy)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-cyano-1-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;
- axit 3-[5-methyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-([1,3]thiazolo[4,5-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic;
- axit 3-[5-methyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-([1,3]thiazolo[4,5-c]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3,5-dimethyltrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-cyano-2-methyl-1-[2-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)ethyl]-1H-pyrol-3-yl}pyridin-2-carboxylic;
- N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-[5-cyano-2-methyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrol-3-yl]-6-[(methylsulfonyl)carbamoyl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamide;

- N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-[5-cyano-2-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-6-[(cyclopropylsulfonyl)carbamoyl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamide;
- N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-(1-{[3-methoxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-[(methylsulfonyl)carbamoyl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamide;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-methoxy-5,7-dimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;
- N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-(1-{[3-methoxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-[(morpholin-4-ylsulfonyl)carbamoyl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamide;
- N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-[5-(1-{[3-methoxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]carbamoyl}pyridin-2-yl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamide;
- N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{6-[(cyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-5-(1-{[3-methoxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamide;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-chloro-1-[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-1-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)(1,1-²H₂)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-(2-methoxyethoxy)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-methoxyethyl)xyclooctyl]methyl}-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-methyl-1-{[3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethoxy)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[2-(2-methoxyethyl)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-cyano-1-{[3-methoxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]methyl}-2-methyl-1H-pyrrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-methyl-1-(2-oxatriacyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2'-[xyclooctyl(methyl)amino]-3'-methyl-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({3-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}methyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-methyl-1-({1-[2-(methylsulfonyl)ethoxy]cyclooctyl}methyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-methyl-1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;
- axit 3-[5-methyl-1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-([1,3]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-methyl-2'-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfonyl)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-cyano-2-methyl-1-(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrol-3-yl]pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-cyano-2-methyl-1-[(3-methyl-2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)methyl]-1H-pyrol-3-yl}pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(imidazo[1,2-a]pyrazin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-methyl-2'-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfonyl)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;
- 2-{6-[(methylsulfonyl)carbonyl]-5-[5-methyl-1-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-yl}-N-([1,3]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamide;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-methyl-2'-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylamino)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

- axit 6-[8-(imidazo[1,2-b]pyridazin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;
- axit 3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-[8-([1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(5-metoxyspiro[2.5]oct-5-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3-{2-[2-(2-metoxyetoxy)etox]etox}trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{[3-(metylsulfonyl)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({3,5-dimetyl-7-[2-(metylamino)etox]trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl}metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{[3-(2-{2-(metylamino)etox]etox}etox)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({8-[(benzyloxy)carbonyl]-8-azabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}metyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic; và
- axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3,5-dimetyl-7-(2-{2-(metylamino)etox]etox}etox)trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic.

9. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-4-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetoxy]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yloxy]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-xyano-3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylamino]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-xyano-3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfanyl]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylcarbonyl]amino}phenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfamoyl]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{metyl[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylcarbonyl]amino}phenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-3-[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylcarbamoyl]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

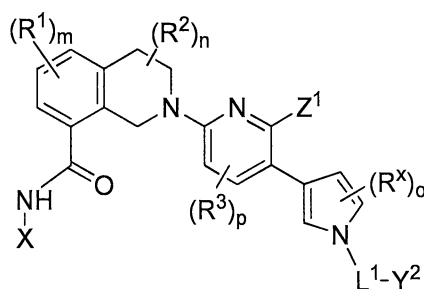
axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{metyl[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl]amino}phenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[2-xyano-3-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-carboxylic;
 axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{metyl[(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]carbamoyl}phenyl)pyridin-2-carboxylic;
 axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-3-[metyl(2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylcarbonyl)amino]phenyl}pyridin-2-carboxylic;
 axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{metyl[trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]sulfamoyl}phenyl)pyridin-2-carboxylic; và
 axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-6'-oxo-1'-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1',6'-dihydro-3,3'-bipyridin-2-carboxylic.

10. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 8, trong đó hợp chất này là axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic.

11. Dược phẩm chứa tá dược và lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10.

12. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (II)



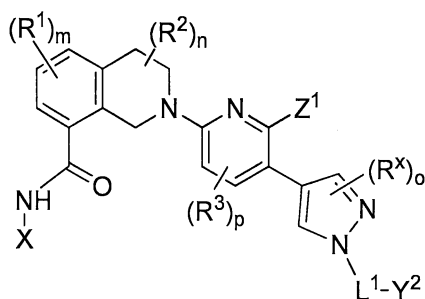
Công thức (II),

trong đó:

R^x là C_1 alkyl hoặc CN; và

o là 0, 1 hoặc 2.

13. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (III)



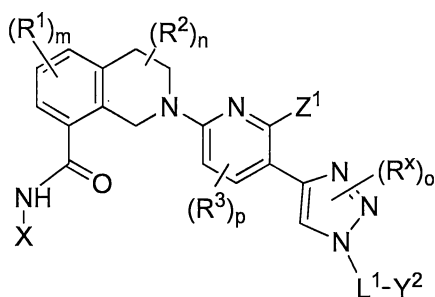
Công thức (III),

trong đó:

R^x là C_1 alkyl, CN hoặc Cl; và

o là 0, 1 hoặc 2.

14. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (IV)



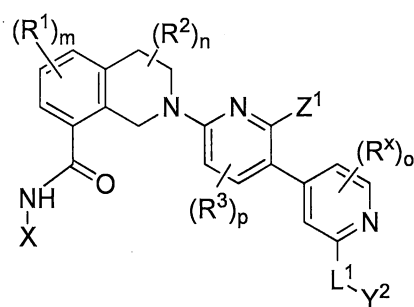
Công thức (IV),

trong đó:

R^x là C_1 alkyl; và

o là 0 hoặc 1.

15. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (VI)



Công thức (VI),

trong đó:

R^x là C_1 alkyl; và

o là 0 hoặc 1.