



(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) 
1-0020866

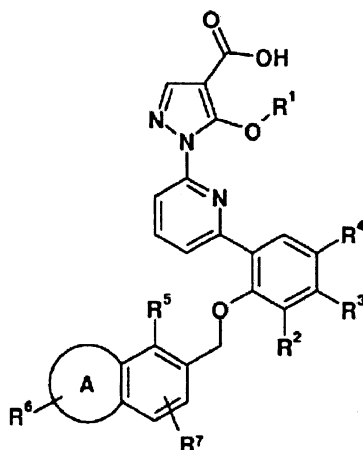
(51)⁷ **C07D 401/14, A61K 31/4439, A61P**
9/00, 13/00, 25/00, 3/00

(13) **B**

-
- (21) 1-2015-00519 (22) 03.09.2013
(86) PCT/US2013/057826 03.09.2013 (87) WO2014/039434 13.03.2014
(30) 61/697,899 07.09.2012 US
(45) 27.05.2019 374 (43) 25.05.2015 326
(73) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany
(72) BRENNEMAN, Jehrod Burnett (US), GINN, John David (US), LOWE, Michael D.
(US), SARKO, Christopher Ronald (US), TASBER, Edward S. (US), ZHANG,
Zhonghua (CN)
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)
-

(54) **HỢP CHẤT ALKOXY PYRAZOL LÀM CHẤT HOẠT HÓA GUANYLAT
XYCLAZA CÓ THỂ HÒA TAN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

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



(I)

và muối được dụng của nó, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 và R^7 là như được xác định trong bản mô tả này. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm bao gồm các hợp chất này, các hợp chất này để điều trị các bệnh và rối loạn khác nhau, quy trình điều chế các hợp chất này và các hợp chất trung gian hữu ích trong các quy trình này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất dị vòng hữu ích làm chất hoạt hoá guanylat xyclaza có thể hoà tan và do đó là hữu ích để điều trị nhiều bệnh mà được qua trung gian hoặc được duy trì bởi hoạt tính guanylat xyclaza có thể hoà tan bị giảm hoặc bị hạ bớt, bao gồm các bệnh tim mạch, bệnh thận, bệnh thái tháo đường, các rối loạn do xơ, rối loạn tiết niệu, các rối loạn thần kinh và rối loạn viêm. Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm bao gồm các hợp chất này, các hợp chất này để điều trị nhiều bệnh và rối loạn khác nhau, quy trình điều chế các hợp chất này và các hợp chất trung gian hữu ích trong các quy trình này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Guanylat xyclaza có thể hoà tan (sGC) là thụ thể đối với nitơ oxit (NO) mà đã được tìm thấy trong tế bào chất của nhiều loại tế bào. Ở người, sGC chức năng là heterodime gồm có cấu trúc dưới đơn vị alpha 1 hoặc alpha 2 được kết hợp với dưới đơn vị beta 1 mà có nhóm hem prosthetic. Trong các điều kiện không phải sinh lý bệnh, NO gắn kết với hem của sGC hoạt hoá enzym để xúc tác sự chuyển hoá của guanosin-5'-triphosphat (GTP) thành guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP). cGMP là chất truyền tin thứ hai mà tạo ra hiệu quả bằng cách điều biến đồng đẳng protein kinaza (PKG) phụ thuộc cGMP, phosphodiesteraza, và kênh ion cổng cGMP. Khi làm như vậy, sGC đã được chứng minh để điều biến nhiều con đường kết hợp với các bệnh bao gồm bệnh tăng huyết áp động mạch, bệnh tăng huyết áp phổi, chứng xơ vữa động mạch, chứng suy tim, bệnh xơ gan, bệnh xơ hoá thận và rối loạn chức năng cương cứng (O. Evgenov et al., Nature Reviews, 2006, 5, 755-768 and Y. Wang-Rosenke et al., Curr. Med. Chem., 2008, 15, 1396-1406).

Trong các điều kiện bình thường, sắt trong sGC tồn tại ở trạng thái sắt (II) mà có khả năng gắn kết với NO và cacbon monoxit (CO). Tuy nhiên, trong các điều kiện ứng suất oxy hoá mà có thể xảy ra trong các bệnh khác nhau, các báo cáo đã được công bố cho biết rằng hem sắt trở nên được oxy hoá thành trạng thái sắt (III) mà không

có khả năng được hoạt hoá bởi NO hoặc CO. Sự không có khả năng của NO tạo tín hiệu qua sGC với hem sắt được oxy hoá đã được giả thuyết để góp phần vào các quy trình bệnh. Gần đây, hai nhóm hợp chất mới đã được mô tả mà có khả năng tạo hiệu lực hoạt tính sGC theo cách phụ thuộc hem (chất kích thích sGC) và độc lập hem (chất hoạt hoá sGC). Hoạt tính của chất kích thích sGC tạo hiệp đồng với NO để gia tăng sự sản xuất cGMP trong khi chất hoạt hoá sGC chỉ là chất phụ trợ với NO để làm tăng hàm lượng cGMP (O. Evgenov et al., *Nature Reviews*, 2006, 5, 755-768). Cả hai chất kích thích và chất hoạt hoá của sGC đã được chứng minh là có lợi trong các mô hình bệnh của động vật. Chất hoạt hoá sGC tạo ra lợi ích là có khả năng tạo đích theo cách ưu tiên dạng enzym không có chức năng mắc bệnh. Chất hoạt hoá sGC bao gồm BAY 58-2667 (cinaciguat) (J-P Stasch et al., *Brit J. Pharmacol.*, 2002, 136, 773-783) và HMR-1766 (ataciguat) (U. Schindler et al., 2006, *Mol. Pharmacol.*, 69, 1260-1268).

NO có vai trò quan trọng trong việc duy trì chức năng tế bào và mô bình thường. Tuy nhiên, việc tạo tín hiệu thích hợp trong con đường NO có thể bị phá vỡ ở nhiều bước. Việc tạo tín hiệu NO có thể bị suy giảm bởi hàm lượng enzym nitơ oxit synthaza (NOS) giảm, hoạt tính NOS, mức sinh khả dụng NO, hàm lượng sGC và hoạt tính sGC giảm. Chất hoạt hoá sGC có khả năng tạo nhánh phụ ngăn cản chức năng được tạo ra bởi tất cả các suy giảm này. Do sự hoạt hoá sGC xuất hiện xuôi dòng sự tổng hợp NO hoặc tính sẵn có NO, các khiếm khuyết này sẽ không tác động đến hoạt tính của chất hoạt hoá sGC. Như được mô tả trên đây, hoạt tính của sGC trong đó chức năng bị phá vỡ bởi quá trình oxy hoá hem sắt sẽ được hiệu chỉnh bởi chất hoạt hoá sGC. Do đó, chất hoạt hoá sGC có khả năng tạo ra lợi ích trong nhiều bệnh do việc tạo tín hiệu khiếm khuyết trong con đường NO gây ra.

Sự hoạt hoá sGC có khả năng tạo ra lợi ích điều trị đối với chứng xơ vữa động mạch và chứng xơ cứng động mạch. Việc điều trị cinaciguat đã được chứng minh để ngăn ngừa chứng tăng sản nội mạc sau khi bào mòn nội mạc do tổn thương dây động mạch cảnh ở chuột (K. Hirschberg et al., *Cardiovasc. Res.*, 2010, 87, Suppl. 1, S100, Abstract 343). Ataciguat ức chế sự hình thành mảng xơ vữa động mạch ở chuột ApoE-/- ăn khẩu phần ăn chất béo ở mức cao (M. van Eickels, *BMC Pharmacology*, 2007, 7, Suppl. 1, S4). Việc sản xuất NO giảm ở chuột thiếu hụt nitơ oxit synthaza nội mạc (eNOS) làm tăng chứng viêm mạch và kháng insulin khi đáp ứng với lượng dư chất

dinh dưỡng. Trong cùng nghiên cứu, chất ức chế phosphodiesteraza 5 (PDE5) sildenafil làm giảm chứng viêm mạch và kháng insulin ở chuột được ăn khẩu phần ăn chất béo ở mức cao (N. Rizzo et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2010, 30, 758-765). Sau cùng, sau khi tổn thương cầu động mạch cảnh của chuột in vivo, chất kích thích sGC (YC-1) ức chế sự hình thành mạch mới (C. Wu, *J. Pharmacol. Sci.*, 2004, 94, 252-260).

Các biến chứng của bệnh đái tháo đường có thể được giảm bởi sự hoạt hoá sGC. Glucoza gây ra sự ngăn chặn việc giải phóng glucagon bị mất trong đảo tụy mà thiếu PKG, do đó gợi ý vai trò của sGC qua trung gian sự sản xuất cGMP trong quá trình điều hoà glucoza (V. Leiss et al., *BMC Pharmacology*, 2009, 9, Suppl. 1, P40).

Các tác giả sáng chế cũng đã thiết lập về mặt lâm sàng rằng sự tăng cGMP bằng việc điều trị bằng chất ức chế PDE5 là có hiệu quả để điều trị rối loạn chức năng cương cứng (ED). Tuy nhiên, 30% người bệnh ED kháng với việc điều trị chất ức chế PDE5 (S. Gur et al., *Curr. Pharm. Des.*, 2010, 16, 1619-1633). Chất kích thích sGC BAY-41-2272 có khả năng giãn cơ niệu đạo theo cách phụ thuộc sGC, go đó gợi ý rằng hoạt tính sGC tăng có thể tạo ra lợi ích ở người bệnh ED (C. Teixeira et al., *J. Pharmacol. & Exp. Ther.*, 2007, 322, 1093-1102). Hơn nữa, chất kích thích sGC và chất hoạt hoá sGC được sử dụng một cách riêng rẽ hoặc trong tổ hợp của chúng với chất ức chế PDE5 có khả năng điều trị ED ở các mô hình động vật (WO 10/081647).

Có bằng chứng rằng sự hoạt hoá sGC có thể là hữu ích trong việc ngăn ngừa chứng xơ hoá mô, bao gồm chứng xơ hoá phổi, gan và thận. Quy trình của nội mạc để chuyển tiếp mesenchyal (EMT) và chuyển hoá nguyên bào sợi thành chứng teo nguyên bào sợi được cho là góp phần vào chứng xơ hoá mô. Khi cincaciguat hoặc BAY 41-2272 được kết hợp với sildenafil, sự chuyển hoá nguyên bào sợi thành chứng teo nguyên bào sợi được ức chế (T. Dunkern et al., *Eur. J. Pharm.*, 2007, 572, 12-22). NO có khả năng ức chế EMT của tế bào nội mạc phế nang (S. Vyas-Read et al., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2007, 293, 1212-1221), gợi ý rằng sự hoạt hoá sGC có liên quan đến quy trình này. NO cũng đã được thể hiện để ức chế việc tạo tín hiệu TGF beta cầu thận (E. Dreieicher et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, 20, 1963-1974) mà cho biết rằng sự hoạt hoá sGC có thể có khả năng ức chế sự xơ cứng cầu thận. Ở

mô hình huyết thanh của lợn và mô hình cacbon tetrachlorua của chứng xơ gan, chất hoạt hoá sGC (BAY 60-2260) là có hiệu quả khi ức chế chứng xơ hoá (A. Knorr et al., *Arzneimittel-Forschung*, 2008, 58, 71-80).

Các nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh hiệu quả bằng cách sử dụng chất hoạt hoá sGC cinaciguat để điều trị chứng suy tim mất bù cấp tính (H. Lapp et al., *Circulation*, 2009, 119, 2781-2788). Điều này là phù hợp với các kết quả của mô hình suy tim chó trong đó việc truyền cinaciguat trong tĩnh mạch cấp tính có khả năng tạo ra việc tháo khỏi tim (G. Boerrigter et al., *Hypertension*, 2007, 49, 1128-1133). Trong mô hình suy tim mạn tính gây ra chứng nhồi máu cơ tim, HMR 1766 cải thiện chức năng tim và làm giảm chứng xơ hoá tim mà còn được tạo hiệu lực bởi ramipril (F. Daniela, *Circulation*, 2009, 120, Suppl. 2, S852-S853).

Chất hoạt hoá sGC có thể được sử dụng để điều trị chứng tăng huyết áp. Việc này đã được chứng minh một cách rõ ràng trong các nghiên cứu lâm sàng trong đó liều cinaciguat được chuẩn độ dựa trên cường độ giảm áp suất máu đạt được (H. Lapp et al., *Circulation*, 2009, 119, 2781-2788). Các nghiên cứu cận lâm sàng sử dụng cinaciguat đã được thể hiện trước đây khả năng hoạt hoá sGC để làm giảm áp suất máu (J.-P. Stasch et al., 2006, *J. Clin. Invest.*, 116, 2552-2561). Các phát hiện tương tự đã được báo cáo bằng cách sử dụng chất hoạt hoá sGC HMR 1766 (U. Schindler et al., 2006, *Mol. Pharmacol.*, 69, 1260-1268).

Sự hoạt hoá sGC có khả năng làm giảm chứng viêm bởi hiệu quả đối với nội mạc. BAY 41-2272 và chất cho NO ức chế vai trò của bạch cầu và sự dính bám ở chuột thiếu hụt eNOS. Việc này đã được chứng minh để được qua trung gian bởi việc điều chỉnh giảm sự biểu hiện của phân tử dính bám P-selectin (A. Ahluwalia et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, 101, 1386-1391). Các chất ức chế NOS và sGC đã được thể hiện làm gia tăng nội độc tố (LPS) gây ra sự biểu hiện ICAM trên mạch vi tuần hoàn của màng treo ruột. Việc này được giảm bởi chất cho NO theo cách phụ thuộc cGMP. Việc điều trị chuột bằng chất ức chế NOS hoặc sGC làm tăng sự di trú của bạch cầu trung tính, vai trò và sự dính bám do LPS hoặc carrageenin gây ra (D. Dal Secco, *Nitric Oxide*, 2006, 15, 77-86).

Sự hoạt hoá của sGC đã được thể hiện để tạo ra sự bảo vệ khỏi bị thương tổn do ngạt trở lại chứng thiếu máu cục bộ bằng cách sử dụng BAY 58-2667 trong in vivo và trong mô hình tim được phân tách (T. Krieg et al., Eur. Heart J., 2009, 30, 1607-6013). Các kết quả tương tự thu được bằng cách sử dụng cùng hợp chất trong mô hình chó liệt tim và tuần hoàn ngoài thân (T. Radovits et al., Eur J. Cardiothorac. Surg., 2010).

Một số nghiên cứu đã chỉ ra khả năng hoạt hoá sGC có tác dụng kháng cảm thụ đau. Trong mô hình bệnh đái tháo đường do streptozotocin gây ra về cảm thụ đau ở chuột (thử nghiệm quặn đau) và chuột (cảm giác đau chân), việc tăng hàm lượng cGMP bằng việc dùng sildenafil đã phong bế đáp ứng đau, mà lần lượt được huỷ bỏ bằng chất ức chế NOS hoặc sGC (C. Patil et al., Pharm., 2004, 72, 190-195). Chất ức chế sGC 1*H*-1,2,4-oxadiazolo4,2-*a*.quinoxalin-1-on (ODQ) đã được chứng minh để phong bế tác dụng chống cảm thụ đau của nhiều chất khác nhau bao gồm meloxicam và diphenyl diselenit trong mô hình đau do formalin gây ra (P. Aguirre-Banuelos et al., Eur. J. Pharmacol., 2000, 395, 9-13 and L. Savegnago et al., J. Pharmacy Pharmacol., 2008, 60, 1679-1686) và xylazin trong mô hình ứng suất chân (T. Romero et al., Eur. J. Pharmacol., 2009, 613, 64-67). Hơn nữa, ataciguat có tác dụng chống cảm thụ đau trong mô hình carrageenan viêm gây ra cảm giác đau do nhiệt và mô hình thương tổn dây thần kinh dự phòng của chứng đau do bệnh thần kinh ở chuột (WO 09/043495).

Việc ức chế PDE9, phosphodiesteraza đặc hiệu đối với cGMP được biểu hiện ở não, đã được thể hiện để cải thiện hiệu lực trong thời gian dài (F. van der Staay et al., Neuropharmacol. 2008, 55, 908-918). Trong hệ thần kinh trung ương, sGC là enzym sơ cấp mà xúc tác sự hình thành cGMP (K. Domek-Lopacinska et al., Mol. Neurobiol., 2010, 41, 129-137). Do đó, sự hoạt hoá sGC có thể là có lợi trong việc điều trị bệnh Alzheimer và bệnh Parkinson.

Trong nghiên cứu lâm sàng pha II, chất ức chế sGC riociguat, là có hiệu quả trong việc điều trị bệnh tăng huyết áp phổi do cục nghẽn mạn tính và bệnh tăng huyết áp động mạch phổi (H. Ghofrani et al., Eur. Respir. J., 2010, 36, 792-799). Các phát hiện này kéo dài các nghiên cứu cận lâm sàng trong đó BAY 41-2272 và cinaciguat làm giảm bệnh tăng huyết áp phổi ở các mô hình chuột (R. Dumitrascu et al., Circulation, 2006, 113, 286-295) và cừ non (O. Evgenov et al., 2007, Am. J. Respir.

Crit. Care Med., 176, 1138-1145). Các kết quả tương tự thu được bằng cách sử dụng HMR 1766 ở mô hình chuột mắc bệnh tăng huyết áp phổi (N. Weissmann et al., 2009, Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., 297, L658-665).

Sự hoạt hoá của sGC có khả năng điều trị bệnh thận mạn tính. BAY 58-2667 và HMR 1766 cải thiện chức năng và cấu trúc thận ở mô hình cắt bỏ thận gần hoàn toàn ở chuột (P. Kalk et al., 2006, Brit. J. Pharmacol., 148, 853-859 and K. Benz et al., 2007, Kidney Blood Press. Res., 30, 224-233). Chức năng thận và sự sống sót được cải thiện được tạo ra bằng việc điều trị BAY 58-2667 ở chuột chuyển gen thận tổ mắc bệnh tăng huyết áp (chuột TG(mRen2)27) được điều trị bằng chất ức chế NOS (J.-P. Stasch et al., 2006, J. Clin. Invest., 116, 2552-2561). Việc điều trị BAY 41-2272 bảo tồn chức năng và cấu trúc thận trong mô hình bệnh thận mạn tính ở chuột do việc cắt bên thận và điều trị kháng thể kháng thy1 gây ra (Y. Wang et al., 2005, Kidney Intl., 68, 47-61).

Các bệnh do việc thâm tách máu quá mức gây ra có thể được điều trị bằng chất hoạt hoá sGC. Việc hoạt hoá sGC bằng cách sử dụng BAY 58-2667 có khả năng ức chế sự quần tụ tiểu cầu do nhiều kích thích ex vivo gây ra. Ngoài ra, hợp chất này ức chế sự hình thành cục nghẽn in vivo ở chuột và thời gian chảy máu kéo dài (J.-P. Stasch et al., 2002, Brit. J. Pharmacol., 136, 773-783). Trong nghiên cứu khác bằng cách sử dụng HMR 1766, sự hoạt hoá tiểu cầu in vivo được ức chế ở chuột được điều trị streptozotocin (A. Schafer et al., 2006, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2006, 26, 2813-2818).

Sự hoạt hoá sGC cũng có thể có lợi trong việc điều trị các rối loạn tiết niệu (WO/08138483). Việc này được trợ giúp bởi các nghiên cứu lâm sàng bằng cách sử dụng chất ức chế PDE5 vardenafil (C. Stief et al., 2008, Eur. Urol., 53, 1236-1244). Chất kích thích guanylat xyclaza có thể hoà tan BAY 41-8543 có khả năng ức chế sự tăng sinh tế bào cơ trơn tuyến tiền liệt, niệu đạo và bàng quang bằng cách sử dụng các mẫu người bệnh (B. Fibbi et al., 2010, J. Sex. Med., 7, 59-69), do đó tạo ra bằng chứng nữa trợ giúp tính hữu ích của việc điều trị các rối loạn niệu đạo bằng các chất hoạt hoá sGC.

Các nghiên cứu trên đây tạo ra bằng chứng để sử dụng chất hoạt hoá sGC để điều trị các bệnh tim mạch bao gồm bệnh tăng huyết áp, chứng xơ vữa động mạch,

bệnh động mạch ngoại vi, chứng hẹp trở lại, chứng đột quỵ, bệnh suy tim, chứng co thắt mạch vành, chứng co thắt não, tổn thương do thiếu máu cục bộ/ngập trở lại, bệnh tăng huyết áp phổi do nghẽn mạch huyết khối, bệnh tăng huyết áp động mạch phổi, bệnh viêm họng ổn định và không ổn định, các rối loạn do nghẽn mạch huyết khối. Ngoài ra, các chất hoạt hoá sGC có khả năng điều trị các bệnh thận, bệnh đái tháo đường, rối loạn do xơ hoá bao gồm xơ gan, thận và phổi, các rối loạn do tiết niệu bao gồm bàng quang phản ứng quá mức, tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, và rối loạn chức năng cương cứng, và các rối loạn thần kinh bao gồm bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, cũng như đau do bệnh thần kinh. Việc điều trị bằng các chất hoạt hoá sGC cũng có thể tạo ra các lợi ích trong các rối loạn viêm như bệnh vẩy nến, đa xơ cứng, chứng viêm khớp, bệnh hen và bệnh nghẽn phổi mạn tính.

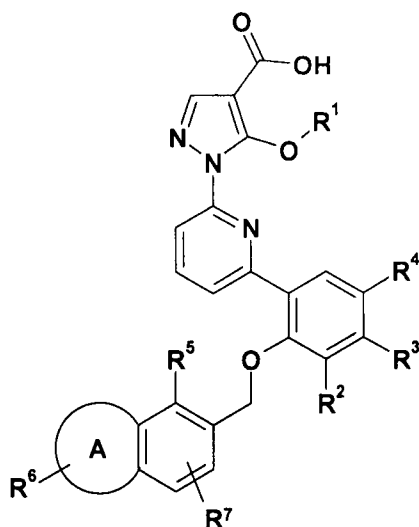
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất mới mà hoạt hoá hoặc tăng tiềm lực cho sGC và do đó là hữu ích để điều trị nhiều bệnh và rối loạn mà có thể được làm nhẹ bằng việc hoạt hoá hoặc tăng tiềm lực sGC bao gồm các bệnh tim mạch, bệnh viêm và bệnh thận. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm bao gồm các hợp chất này để điều trị các bệnh và rối loạn khác nhau, quy trình tạo ra các hợp chất này và hợp chất trung gian hữu ích trong các quy trình này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chất hoạt hoá guanylat xyclaza có thể hoà tan có các đặc tính về độ tan phù hợp với các đặc tính dược động học chấp nhận được. Như đã được biết đến trong lĩnh vực này, các hợp chất có thể hoà tan kém có thể trải qua sự phơi trần kém với con người. Các hợp chất của sáng chế có thể được mong đợi có các đặc tính phơi trần phù hợp với dược chất thích hợp.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có các đặc tính về độ ổn định chuyển hoá phù hợp với các đặc tính dược động học chấp nhận được. Như đã được biết đến trong lĩnh vực này, các hợp chất có độ ổn định chuyển hoá kém có thể không đạt được một cách dễ dàng mức độ điều trị mong muốn. Các hợp chất của sáng chế có thể được mong đợi có các đặc tính về độ ổn định chuyển hoá phù hợp với dược chất thích hợp.

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



I

trong đó:

A là nhóm heterocyclyl no có từ 5 đến 7 cạnh chứa một nitơ và tùy ý một oxy, trong đó một cacbon của nhóm heterocyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ C₁₋₃alkyl và oxo;

R¹ là C₁₋₄alkyl tùy ý được thế bằng nhóm metoxy;

R² được chọn từ H, F, Cl, C₁₋₃alkyl, -CN, -OMe và -CF₃;

R³ được chọn từ H và -CH₃;

R⁴ được chọn từ H, F, -CH₃ và -OMe;

R⁵ được chọn từ H, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, F, và -OMe;

R⁶ được gắn kết với nitơ trên A và được chọn từ H, C₁₋₆alkyl, -(CH₂)_nC₃₋₆cycloalkyl, -C(O)C₁₋₆alkyl, -(CH₂)_n heterocyclyl, -(CH₂)_n aryl -(CH₂)_n heteroaryl, -SO₂aryl, SO₂C₁₋₆alkyl trong đó C₁₋₆alkyl, -(CH₂)_n heterocyclyl, -(CH₂)_n cycloalkyl, -(CH₂)_n aryl và -(CH₂)_nheteroaryl tùy ý được thế bằng từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ C₁₋₃alkyl, halogen, C₁₋₃alkoxy, -CF₃, -OH, oxo, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₂₋₃OH, và -SO₂CH₃;

R⁷ được chọn từ H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, F, và -CN;

n là 0, 1 hoặc 2

hoặc muối của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất như được mô tả trong phương án trên đây, trong đó:

A là nhóm heterocyclyl no có từ 5 đến 7 cạnh chứa một nitơ, trong đó một cacbon của nhóm heterocyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm $C_{1-3}alkyl$;

R^1 là $C_{1-3}alkyl$;

R^2 được chọn từ H, F, Cl, $C_{1-3}alkyl$, -CN, -OMe và $-CF_3$;

R^3 được chọn từ H và $-CH_3$;

R^4 được chọn từ H và F;

R^5 được chọn từ H, Cl và $-CH_3$;

R^6 được gắn kết với nitơ trên A và được chọn từ H, $C_{1-6}alkyl$, $-(CH_2)_nC_{3-6}xycloalkyl$, $-C(O)C_{1-6}alkyl$, $-(CH_2)_nheterocyclyl$, $-(CH_2)_naryl$ and $-(CH_2)_nheteroaryl$, trong đó $C_{1-6}alkyl$, $-(CH_2)_nheterocyclyl$, $-(CH_2)_nxycloalkyl$, $-(CH_2)_naryl$ và $-(CH_2)_nheteroaryl$ tùy ý được thế bằng từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ $C_{1-3}alkyl$, halogen, $C_{1-3}alkoxy$, $-CF_3$, $-OH$ và $-SO_2CH_3$;

R^7 là H;

và

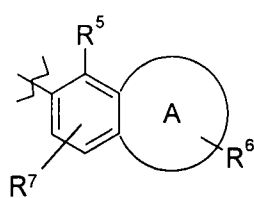
n là 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối của nó.

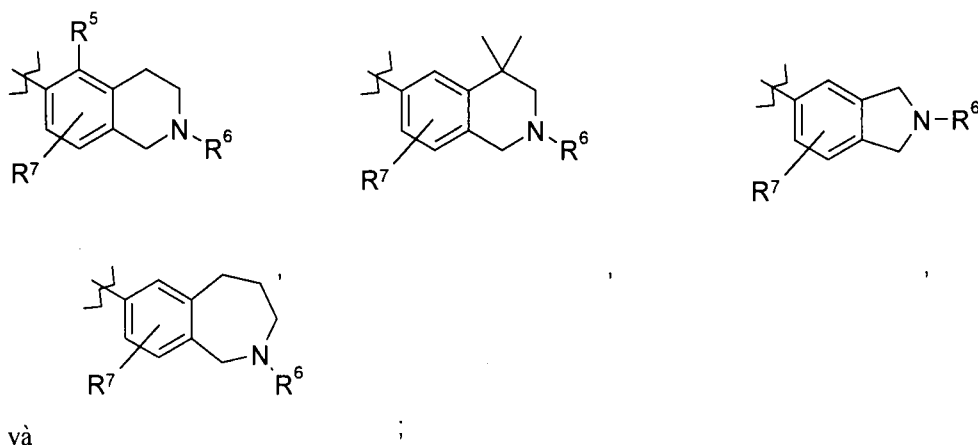
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó:

R^1 là metyl, etyl hoặc isopropyl; và

nhóm



được chọn từ:



hoặc muối của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó:

R^2 được chọn từ $-\text{CH}_3$, F, Cl, và $-\text{CF}_3$; và

R^6 được chọn từ H, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}\text{xycloalkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ và $-(\text{CH}_2)_n\text{heteroxyclyl}$, trong đó $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{xycloalkyl}$ và $-(\text{CH}_2)_n\text{heteroxyclyl}$ tùy ý được thế bằng từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, halogen, $\text{C}_{1-3}\text{alkoxy}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$ và $-\text{SO}_2\text{CH}_3$;

hoặc muối của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó heteroxyclyl được dùng để chỉ trong R^6 được chọn từ oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 2-oxabixyclo[3.2.0]heptanyl, [1,4]dioxanyl, 8-oxabixyclo[3.2.1]octanyl, 1-oxaspiro[4.5]decanyl và pyrrolidin-2-on;

heteroaryl này được dùng để chỉ trong R^6 được chọn từ imidazolyl, isoxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, thiazolyl và 4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazolyl;

và aryl này được dùng để chỉ trong R^6 là phenyl;

hoặc muối của nó.

Theo phương án khác sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó:

R^6 là $-(CH_2)_n$ heterocyclyl, trong đó heterocyclyl được chọn từ oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 2-oxabicyclo[3.2.0]heptanyl, [1,4]dioxanyl, 8-oxabicyclo[3.2.1]octanyl và 1-oxaspiro[4.5]decanyl;

hoặc muối của nó.

Theo phương án khác sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó:

R^2 là $-CH_3$;

R^3 là H;

R^4 là H hoặc $-CH_3$;

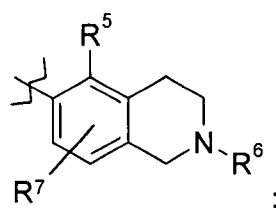
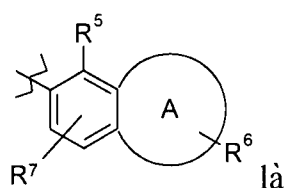
R^5 là H, hoặc $-CH_3$;

R^7 ở vị trí para với R^5 và là H, $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$;

hoặc muối của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó:

nhóm



hoặc muối của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó:

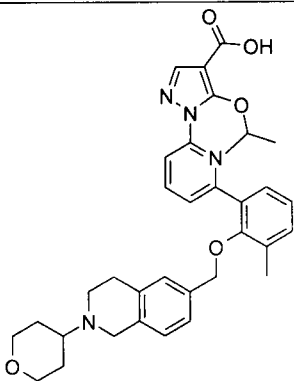
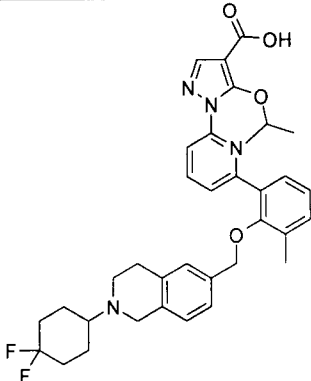
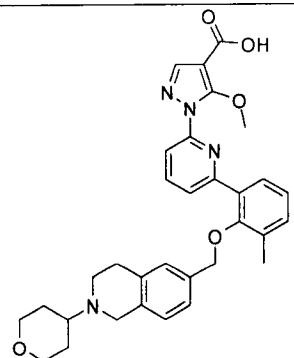
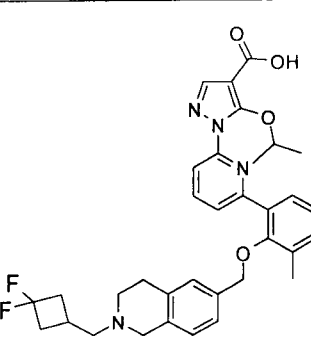
R^3 là H; và

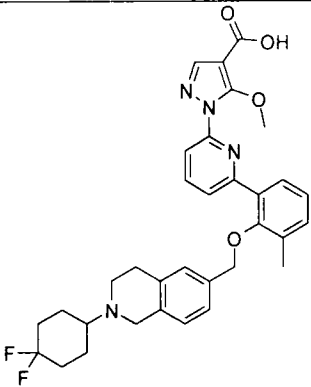
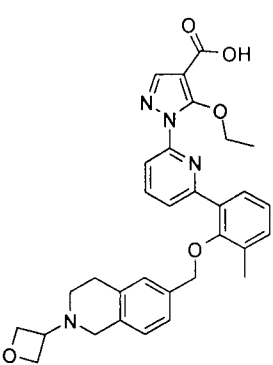
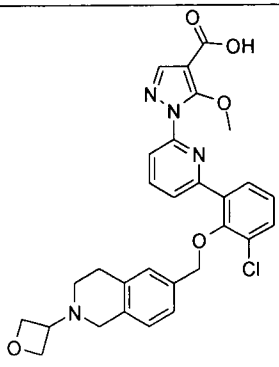
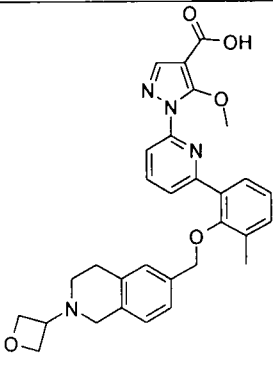
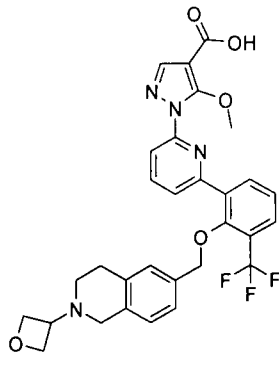
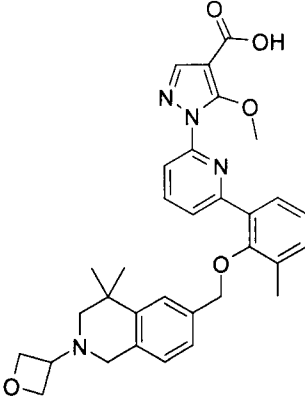
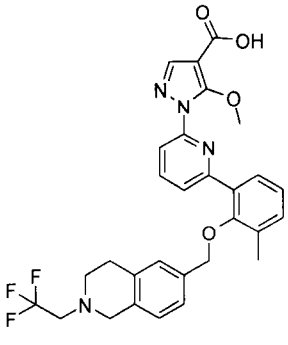
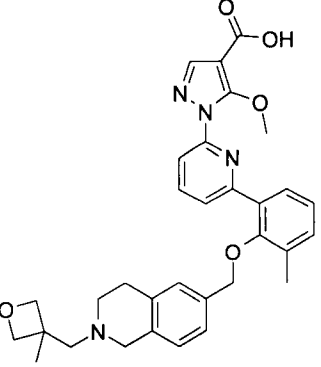
R^4 là H;

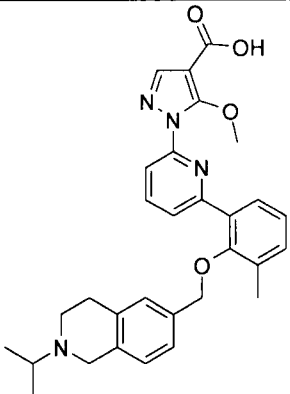
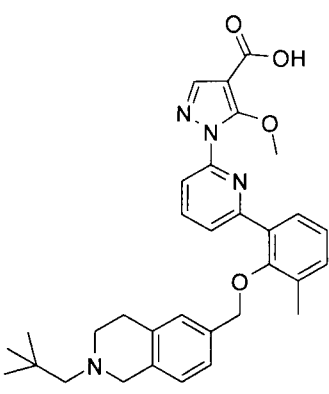
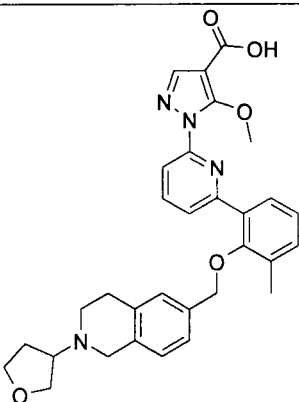
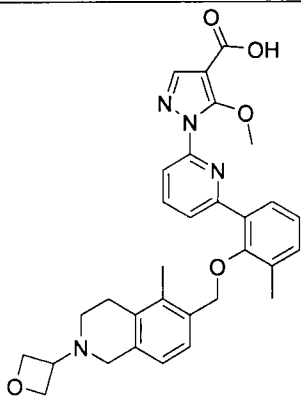
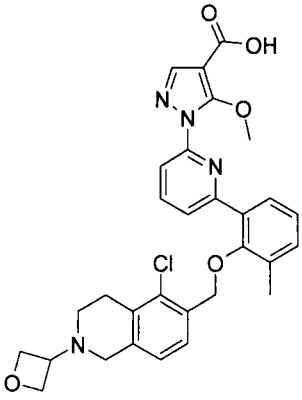
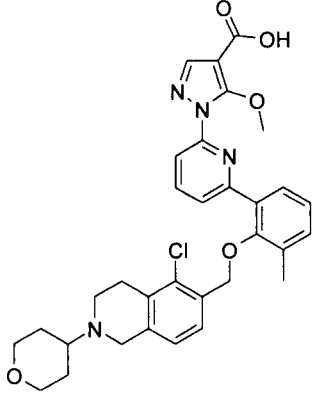
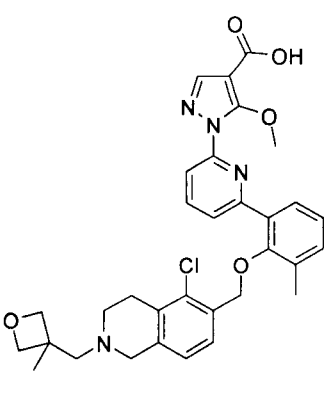
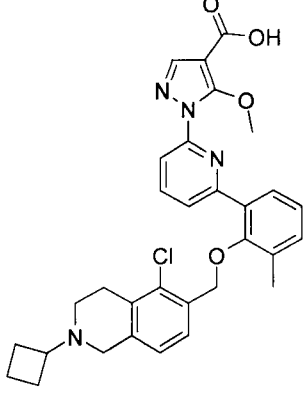
hoặc muối của nó.

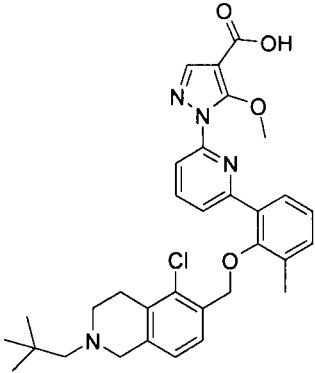
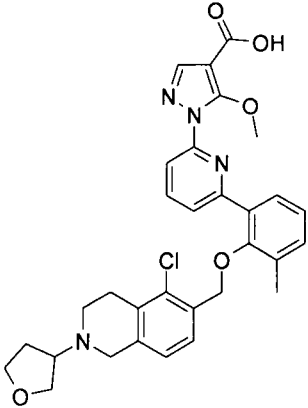
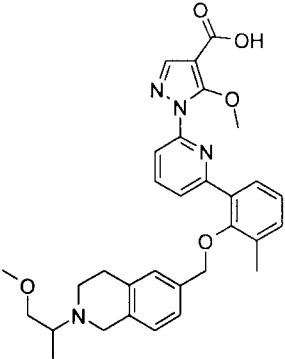
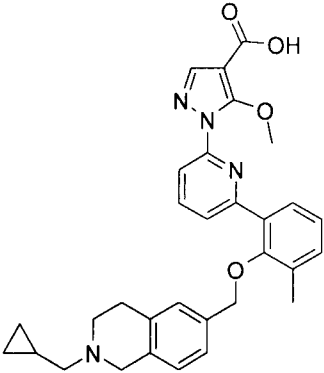
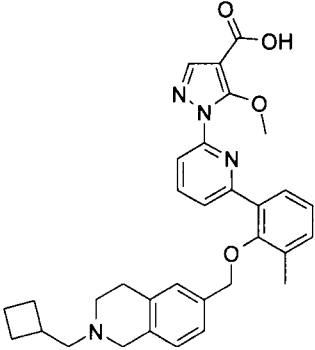
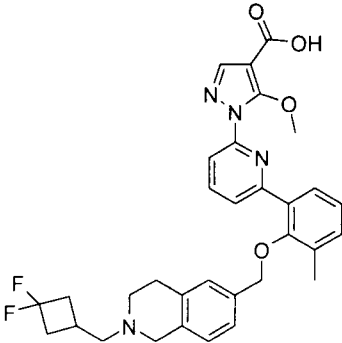
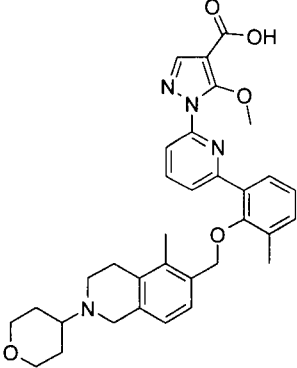
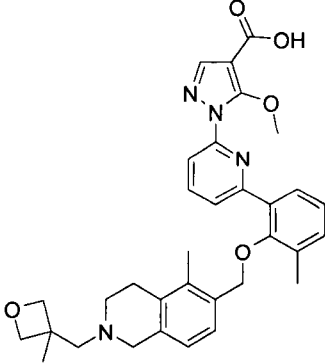
Bảng 1 thể hiện các hợp chất đại diện của sáng chế mà có thể được tạo ra bằng các các sơ đồ tổng hợp chung, ví dụ và các phương pháp đã được biết đến trong lĩnh vực này.

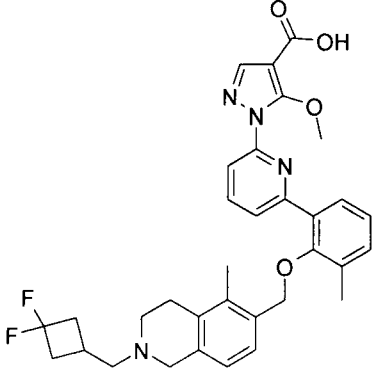
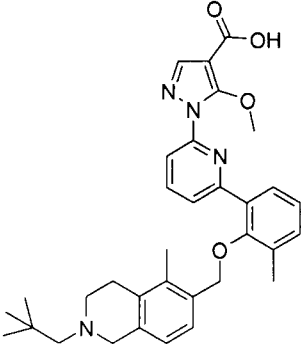
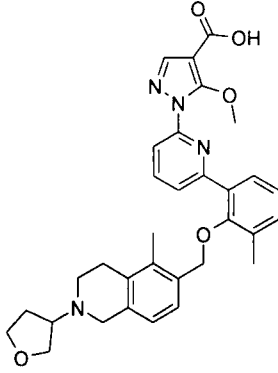
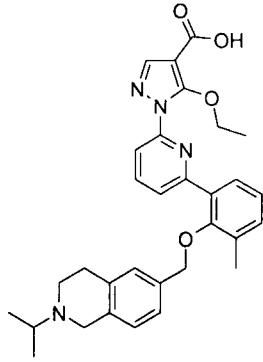
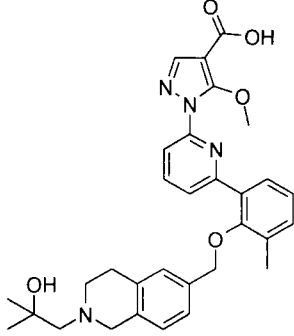
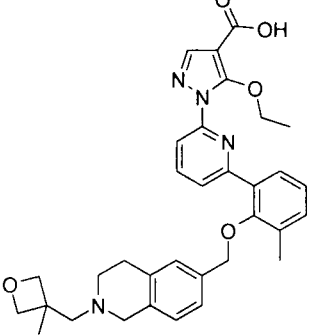
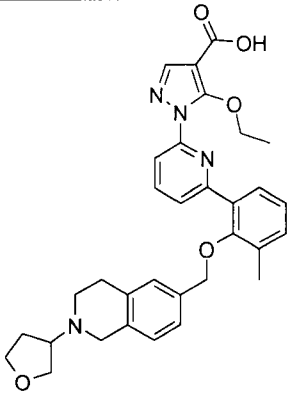
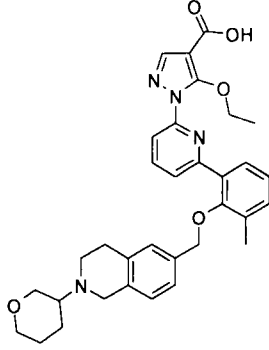
Bảng 1

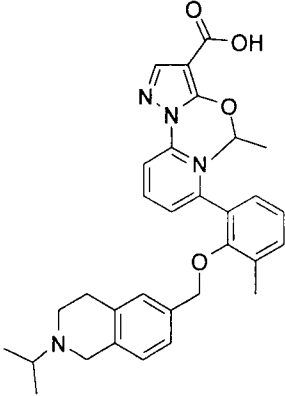
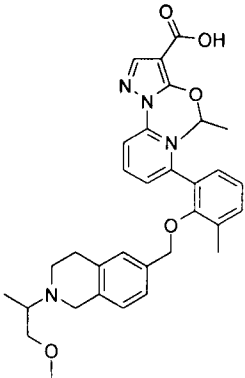
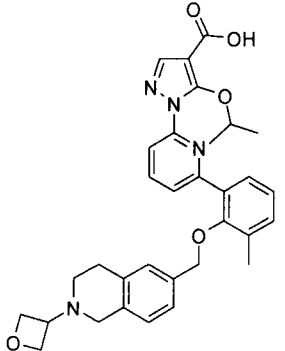
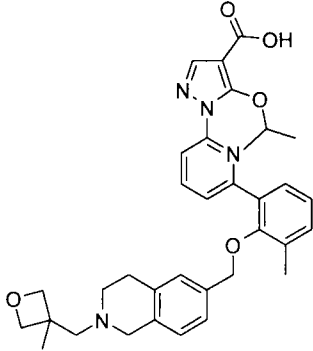
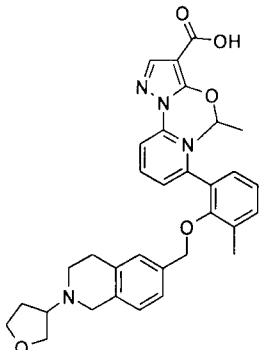
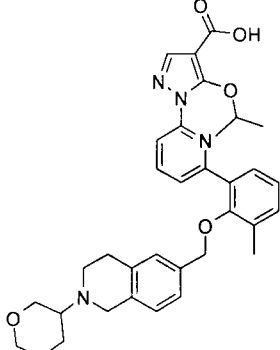
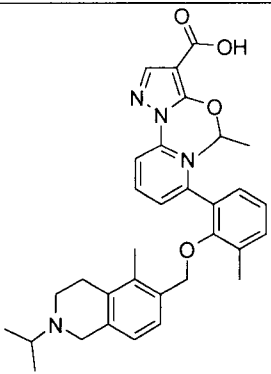
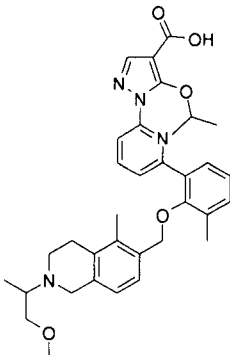
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
1		2	
3		4	

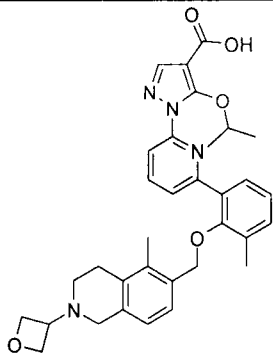
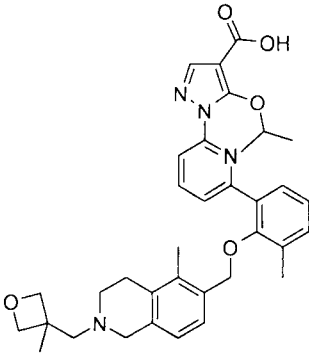
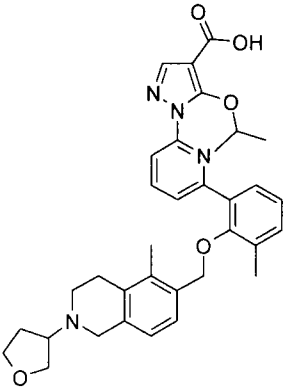
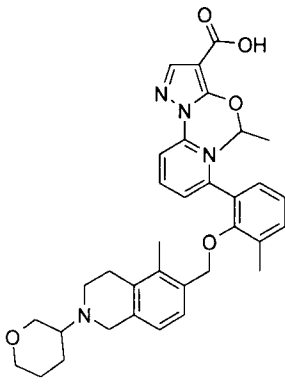
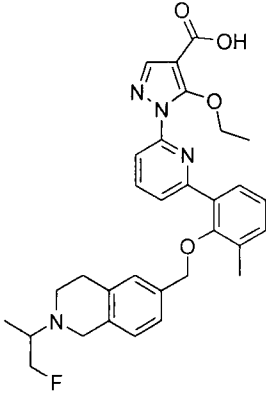
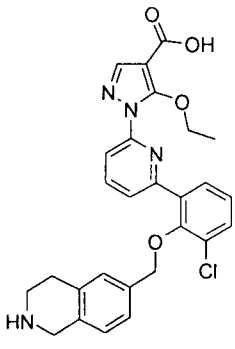
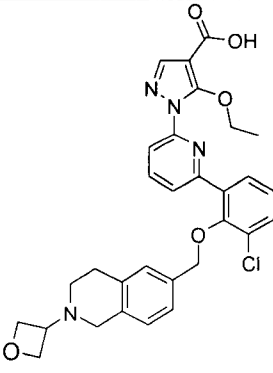
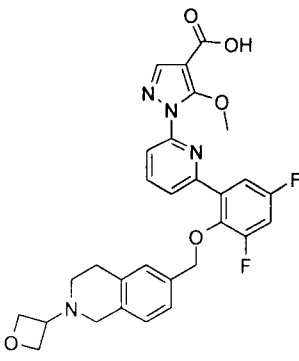
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

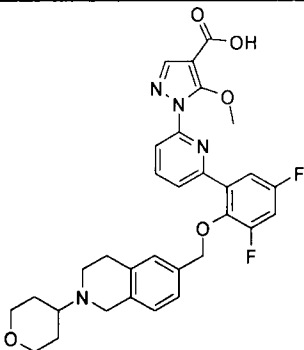
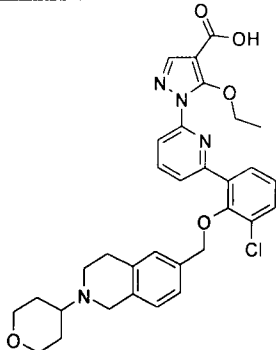
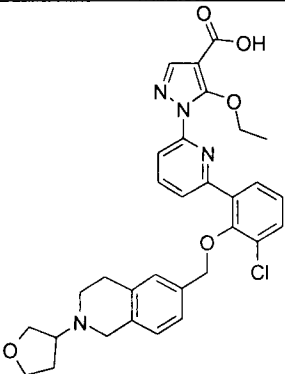
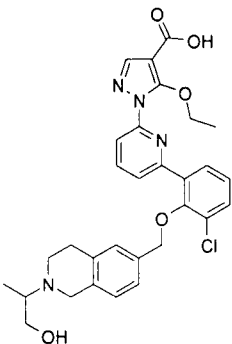
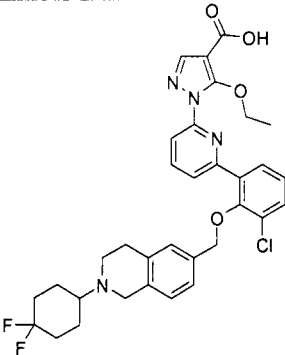
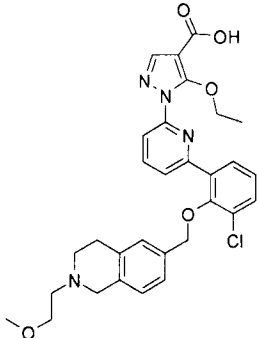
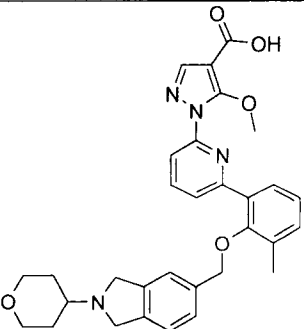
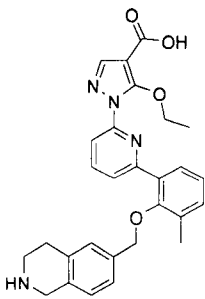
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

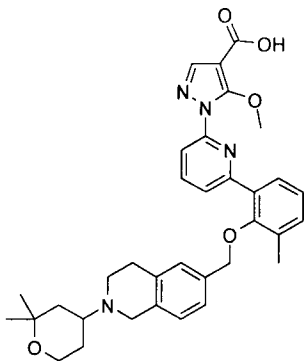
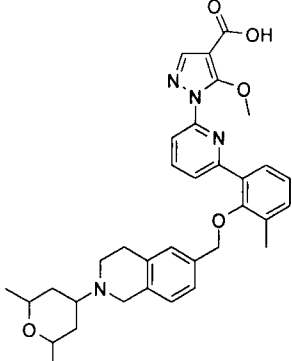
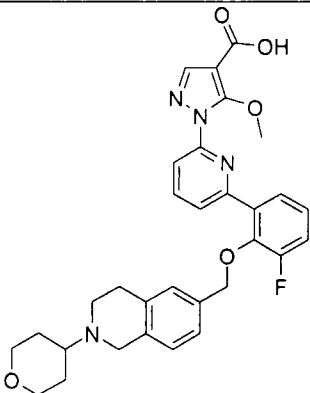
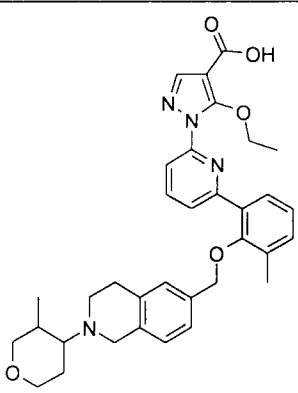
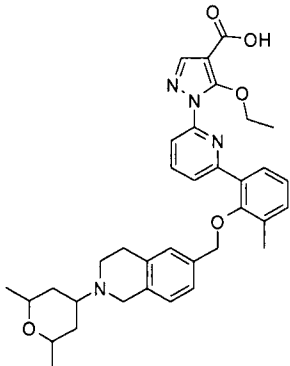
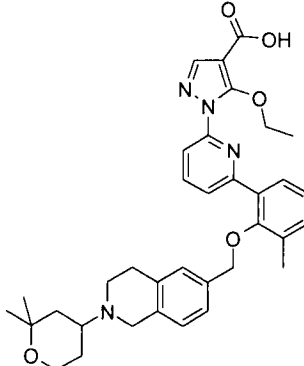
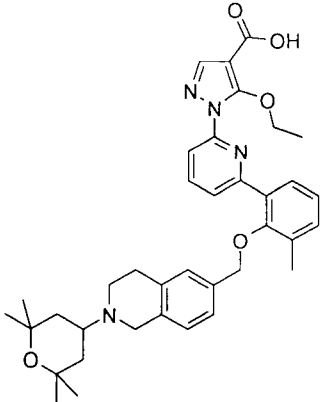
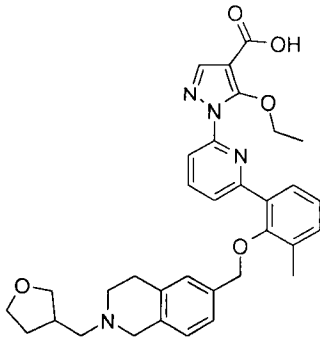
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

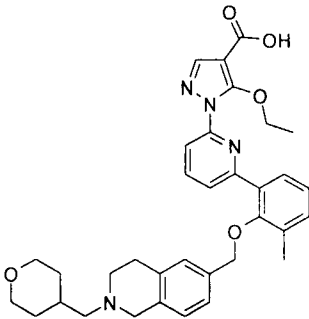
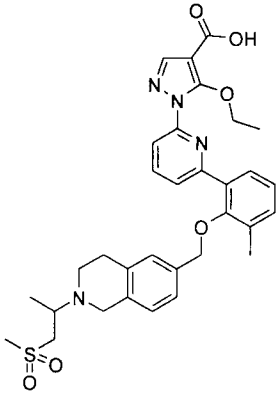
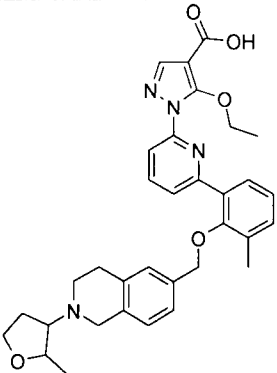
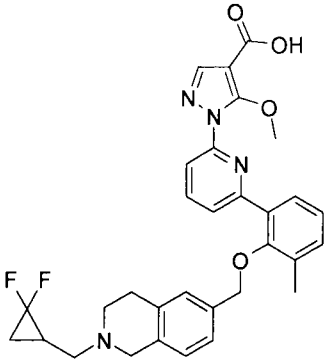
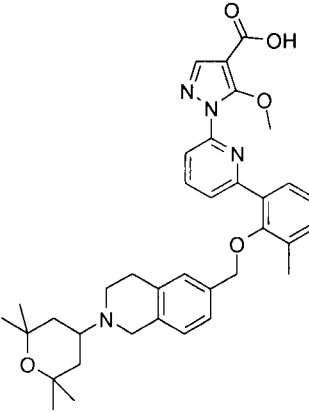
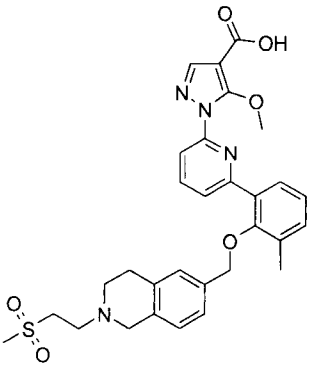
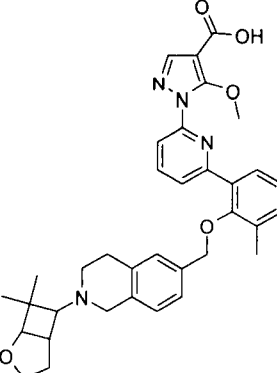
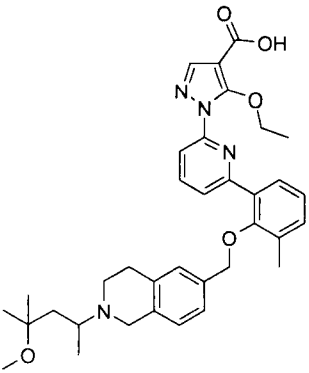
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

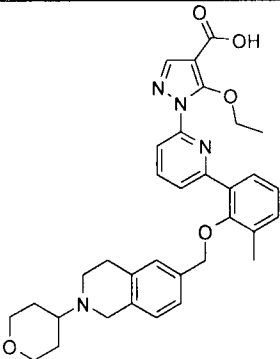
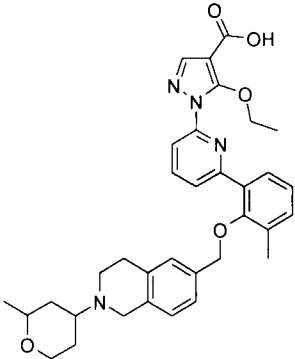
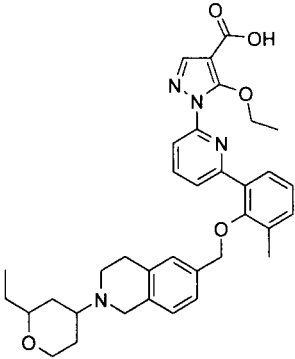
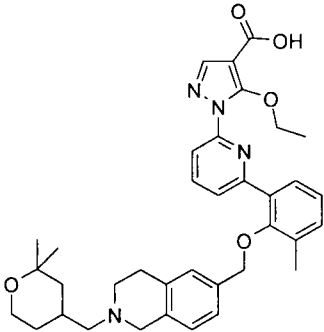
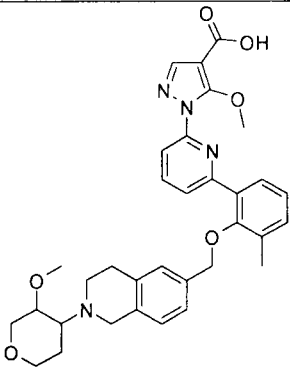
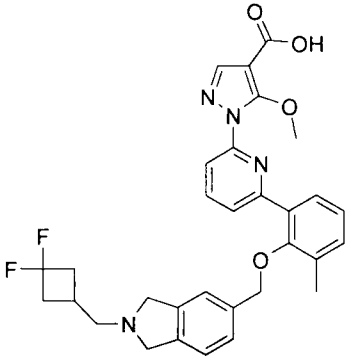
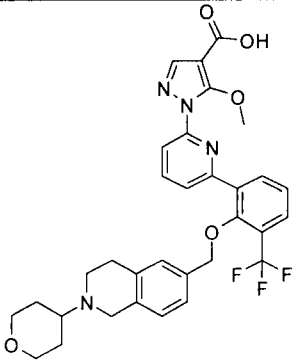
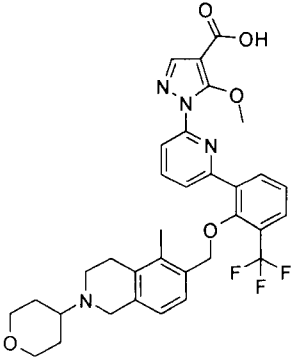
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	

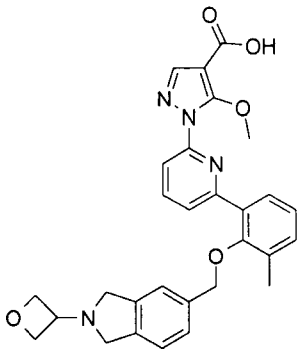
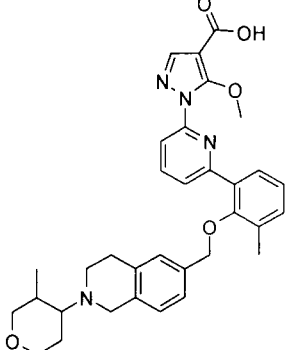
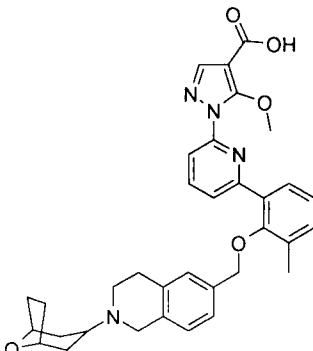
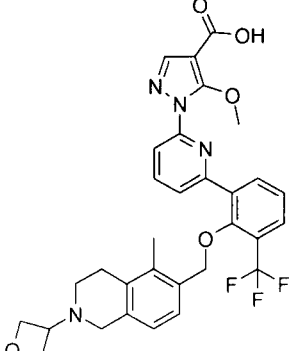
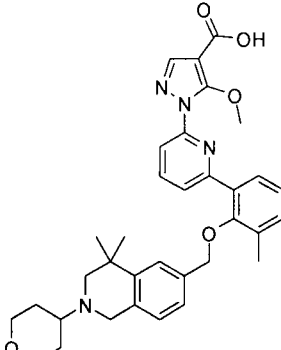
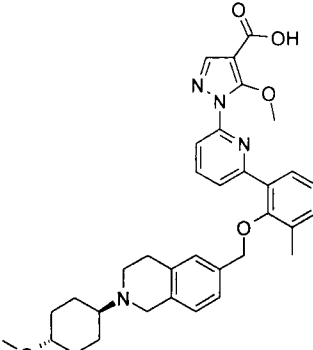
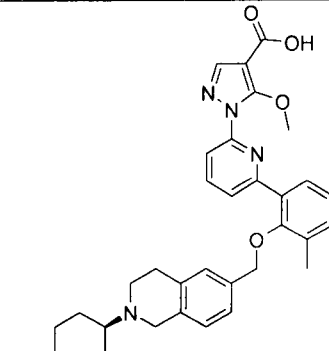
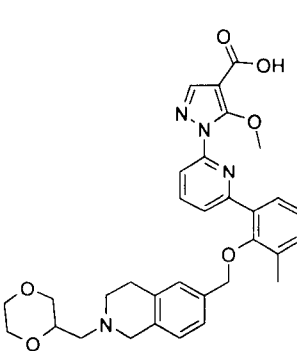
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

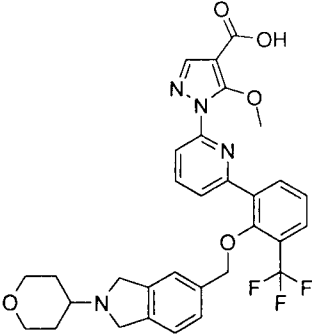
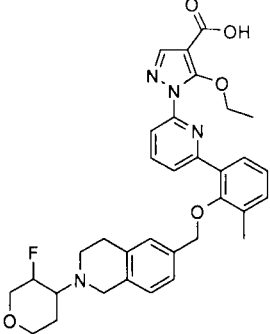
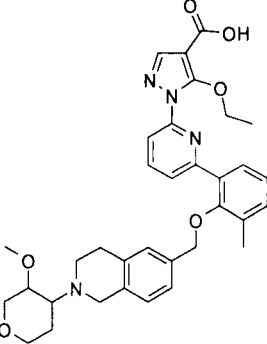
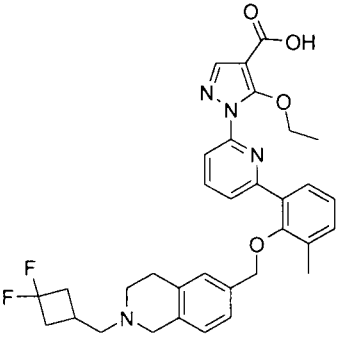
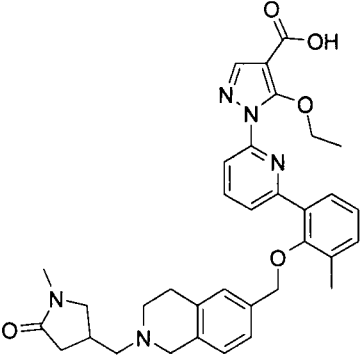
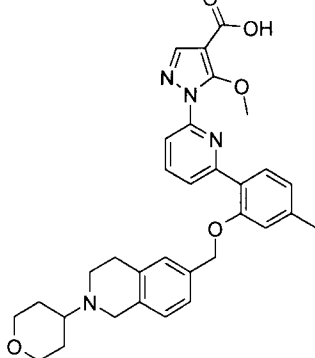
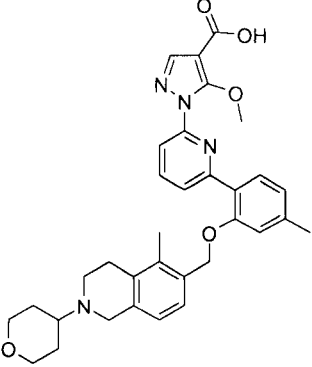
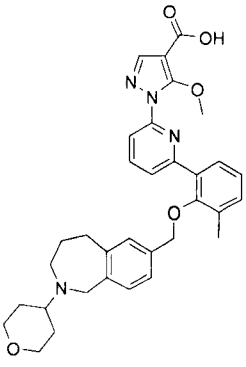
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	

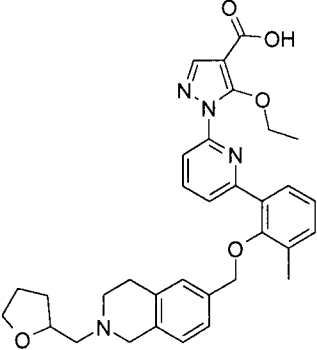
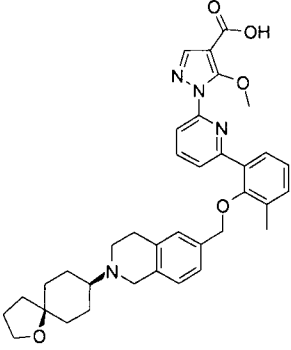
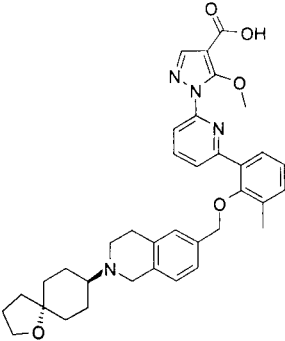
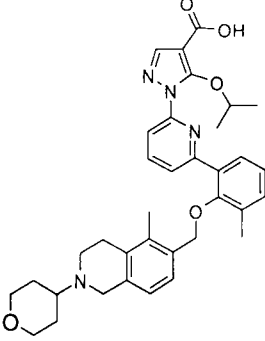
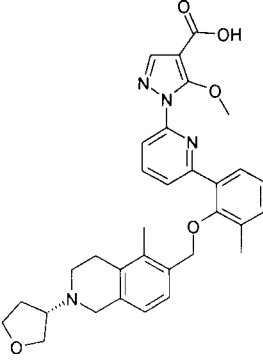
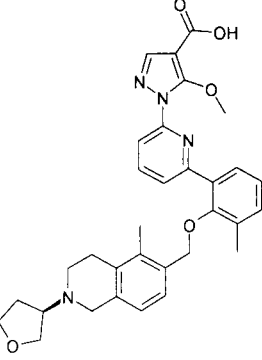
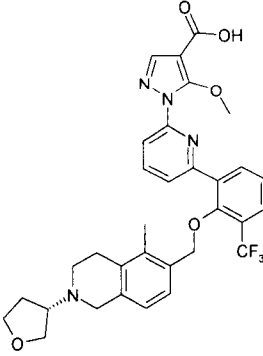
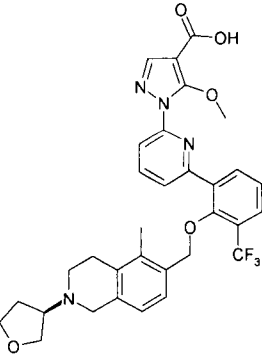
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	

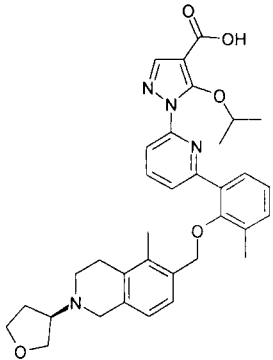
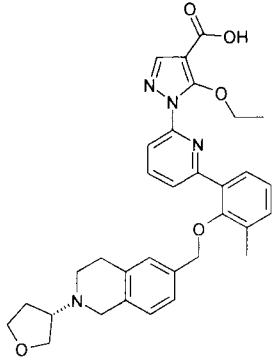
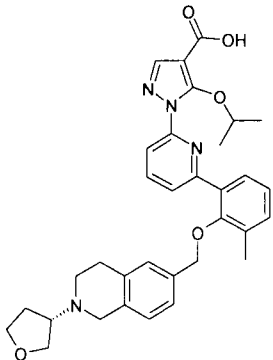
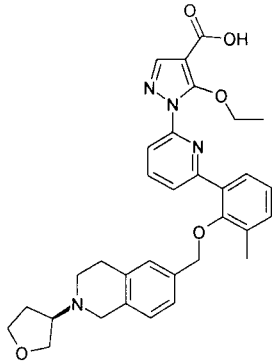
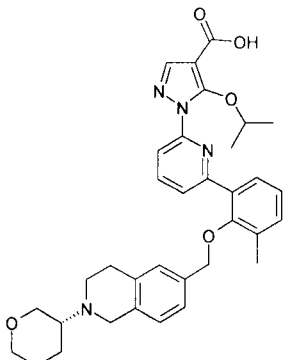
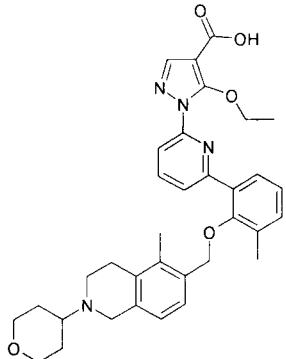
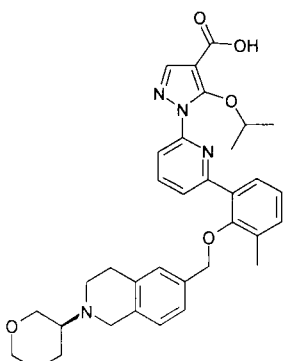
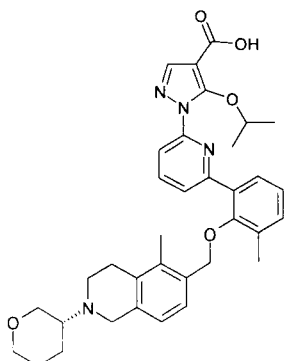
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	

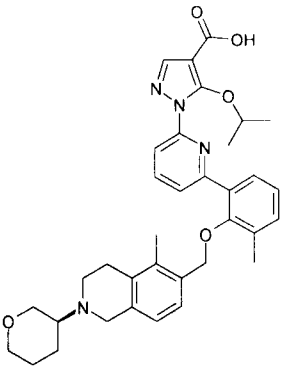
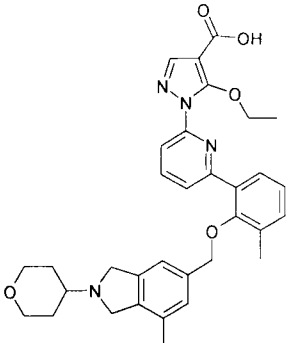
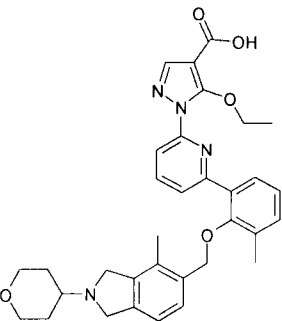
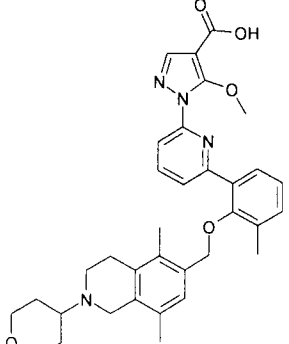
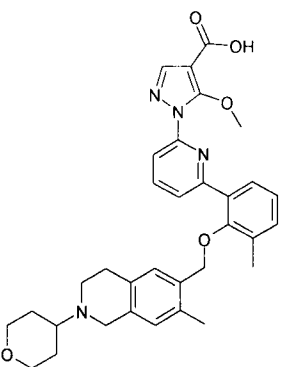
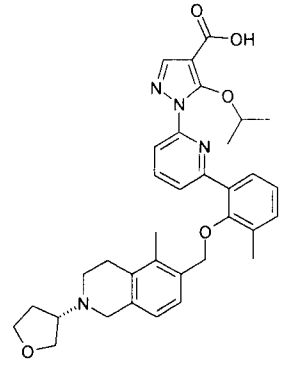
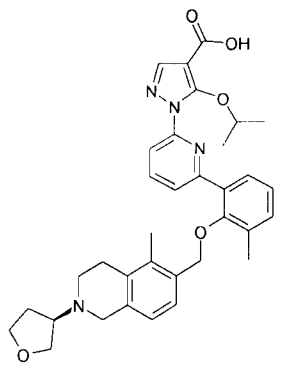
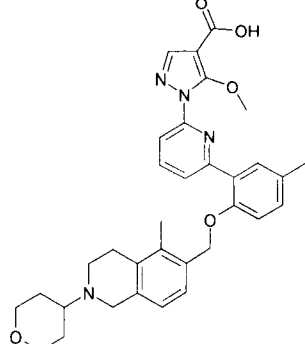
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	

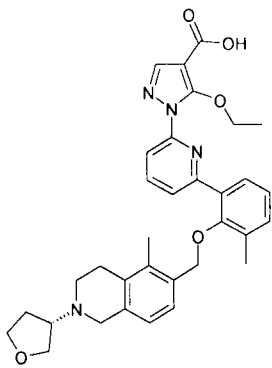
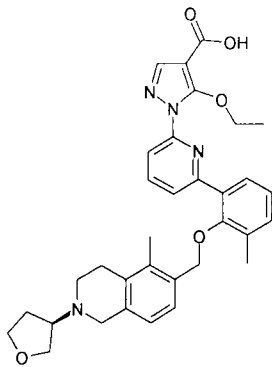
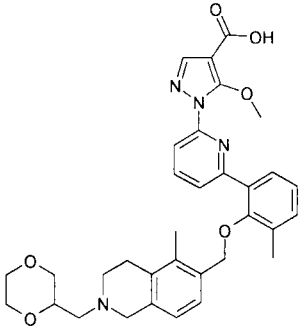
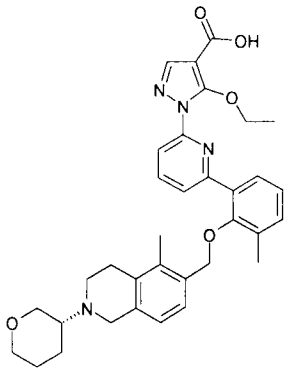
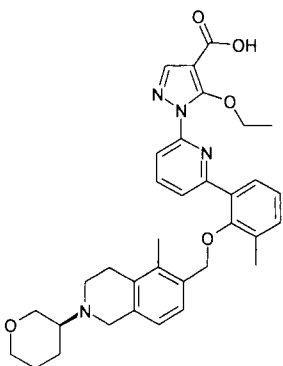
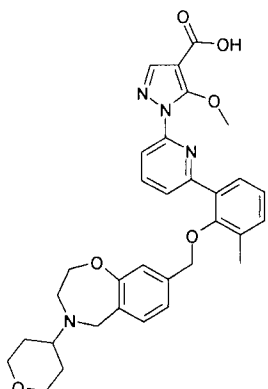
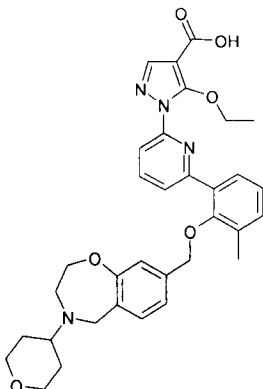
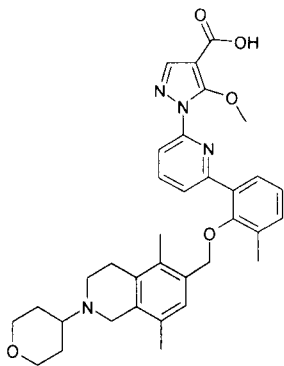
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	

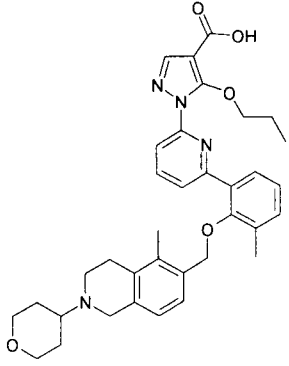
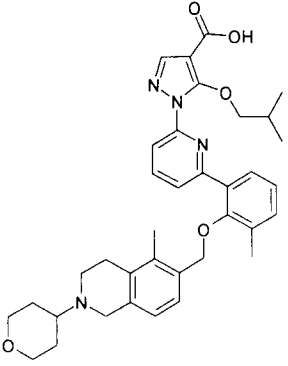
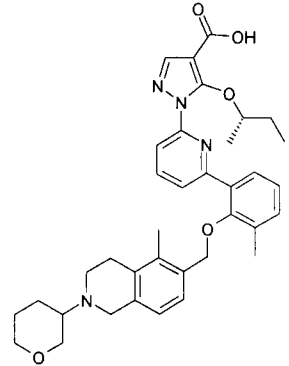
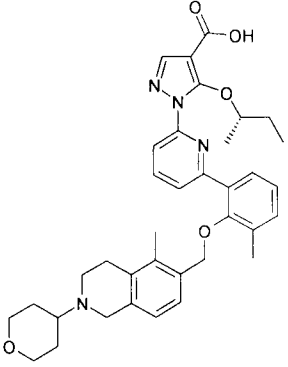
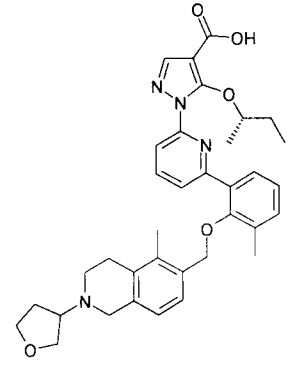
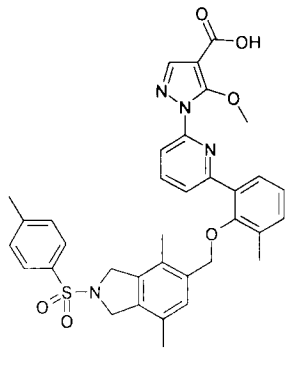
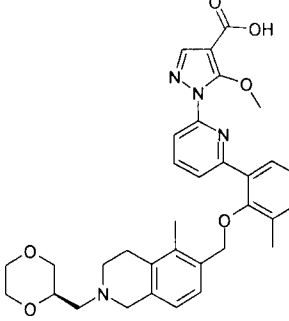
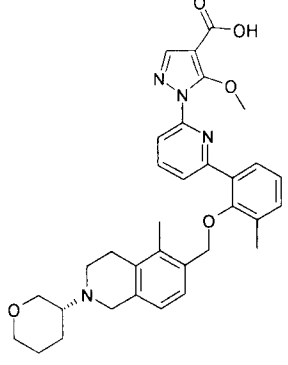
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	

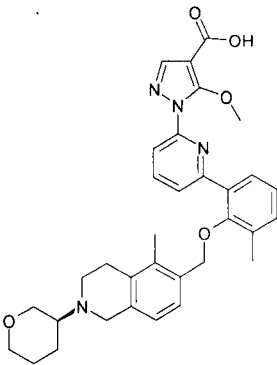
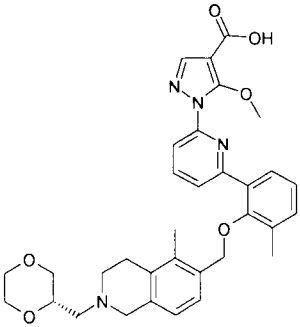
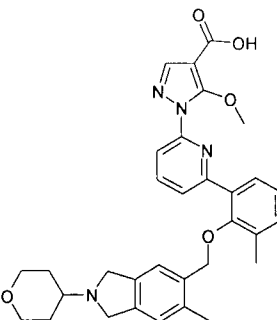
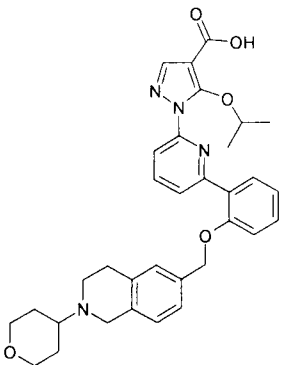
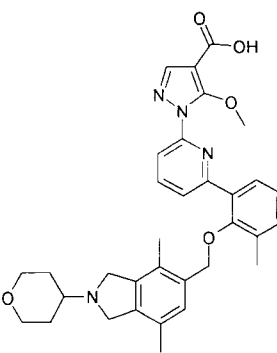
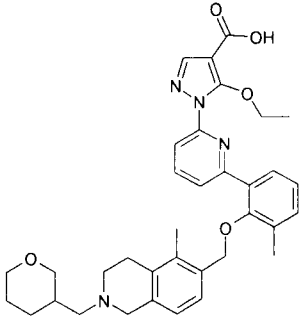
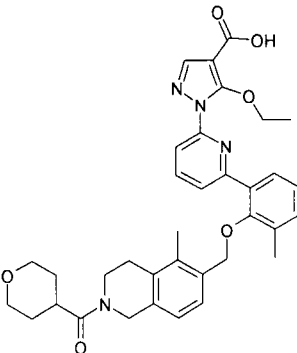
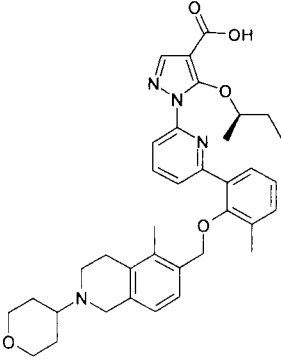
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	

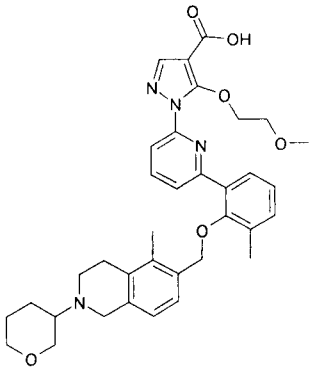
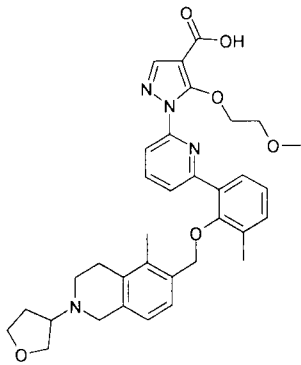
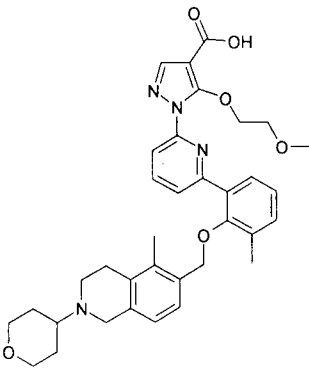
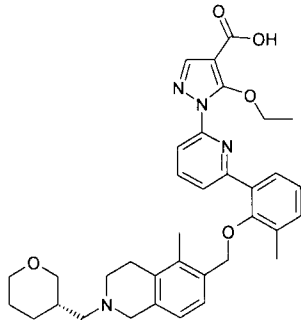
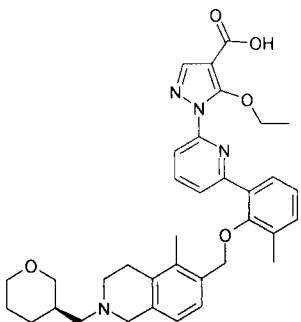
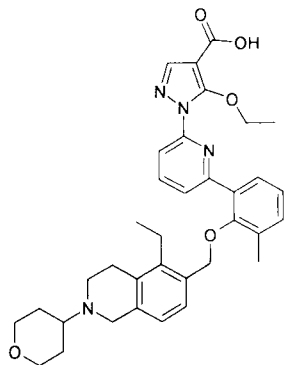
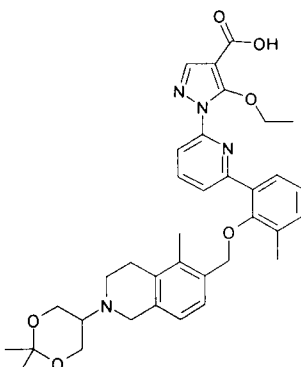
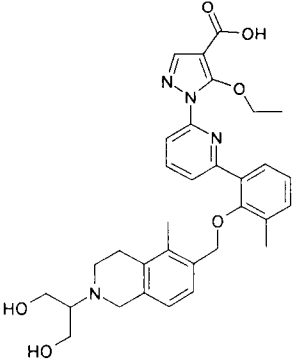
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	

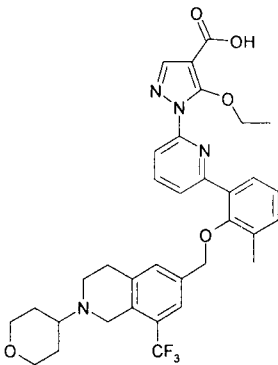
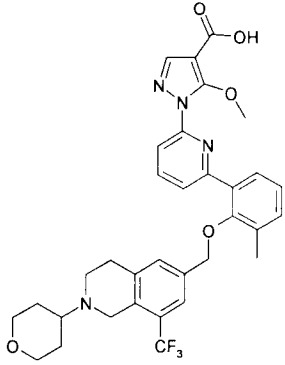
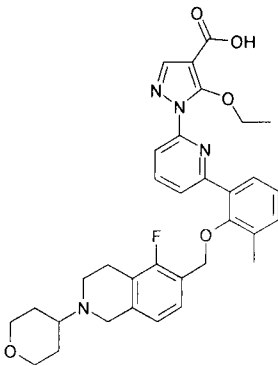
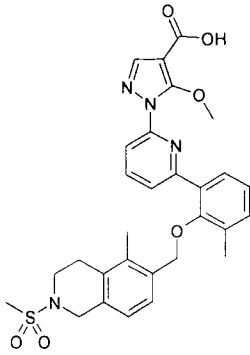
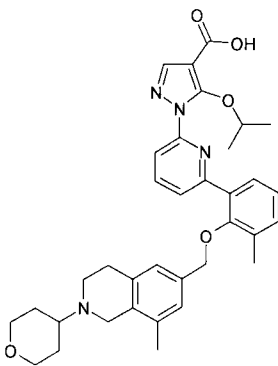
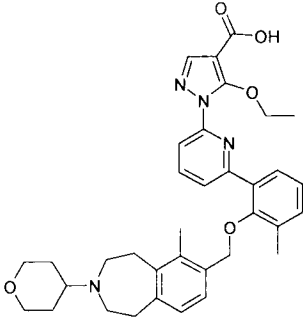
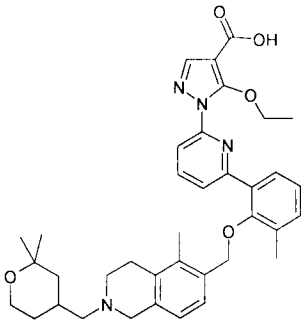
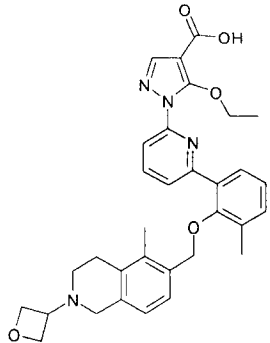
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	

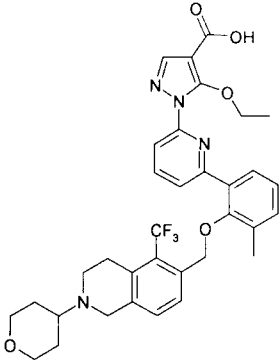
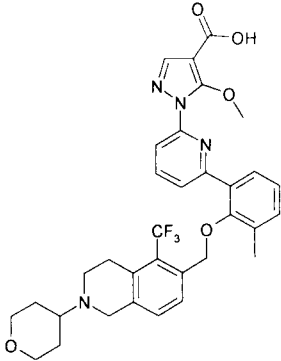
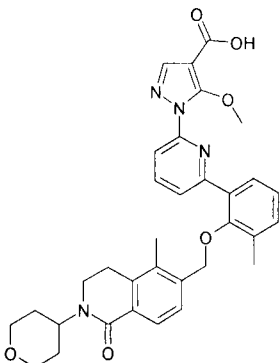
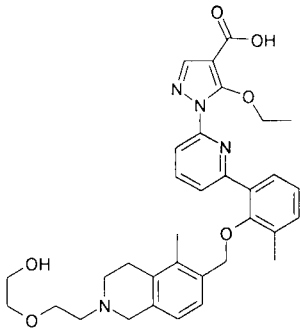
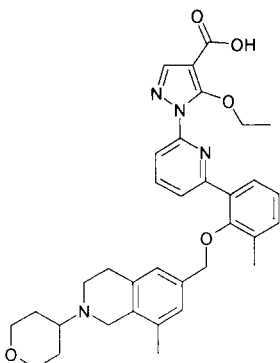
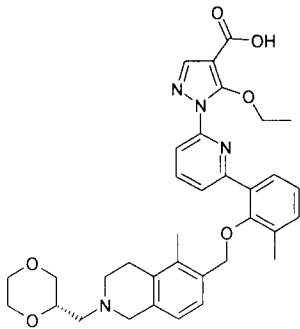
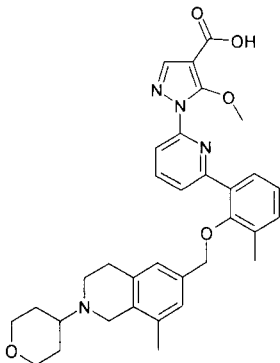
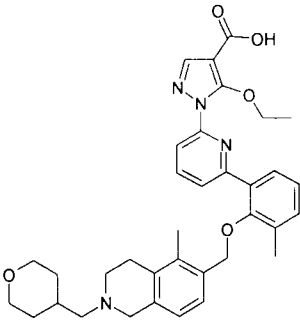
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	

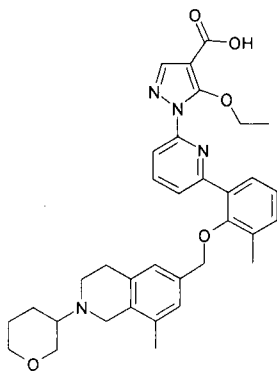
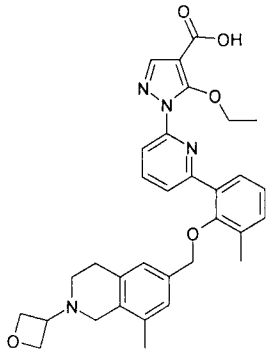
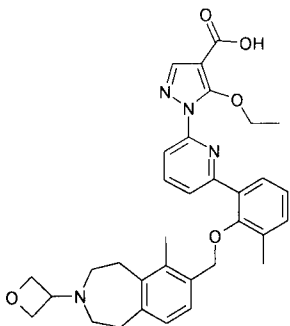
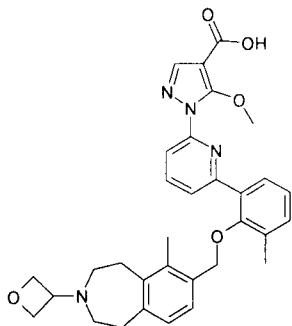
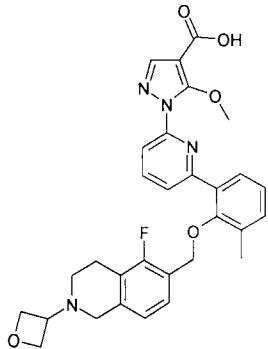
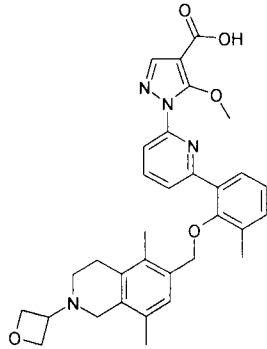
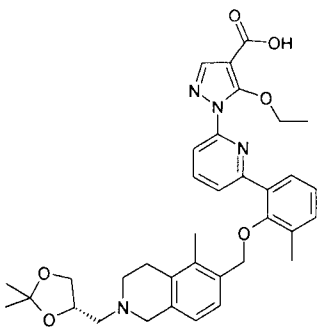
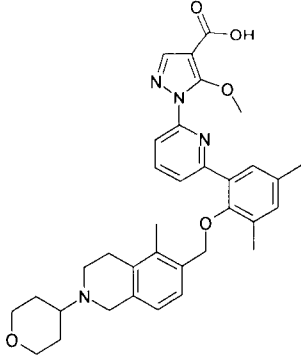
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	

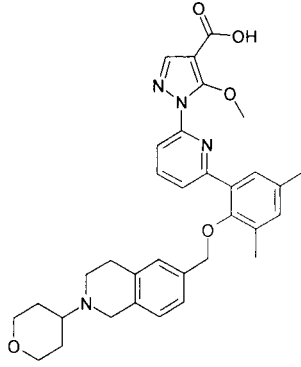
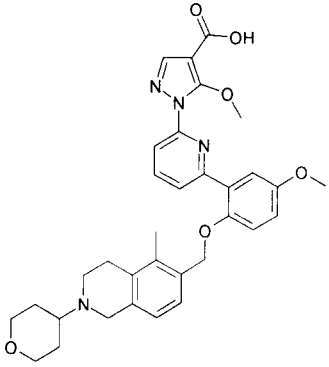
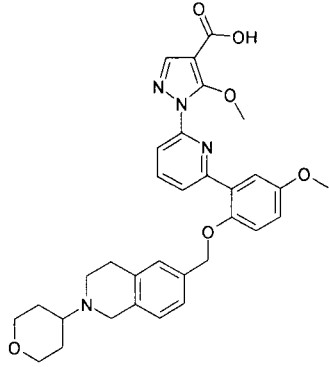
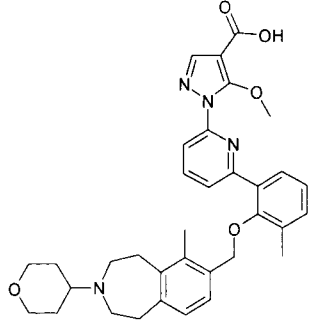
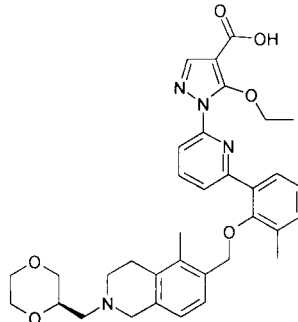
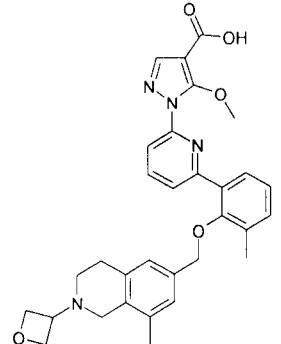
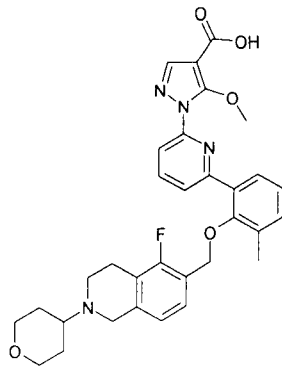
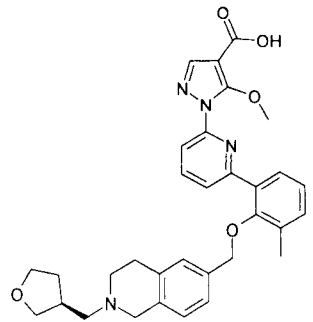
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	

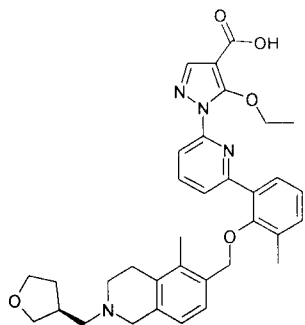
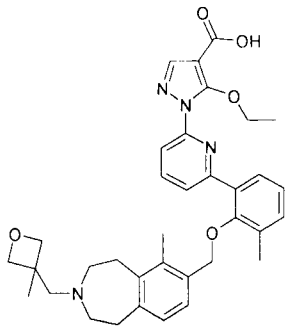
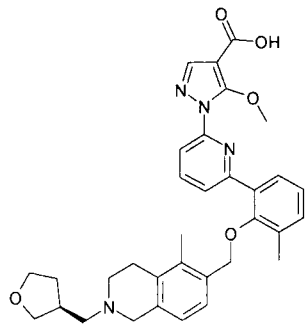
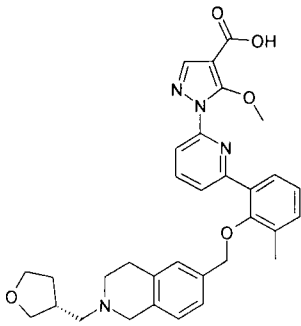
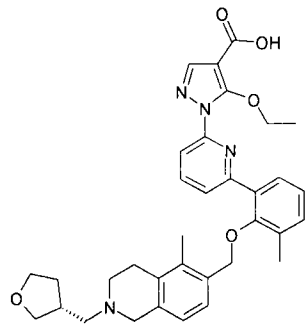
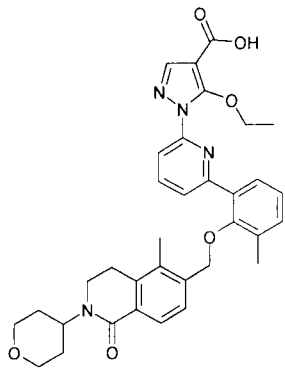
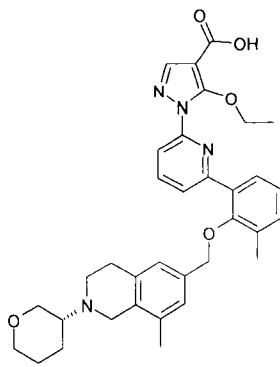
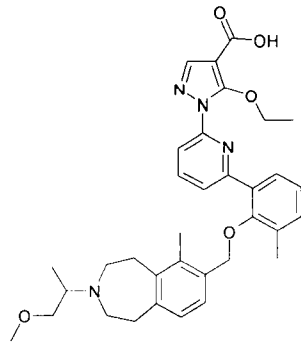
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	

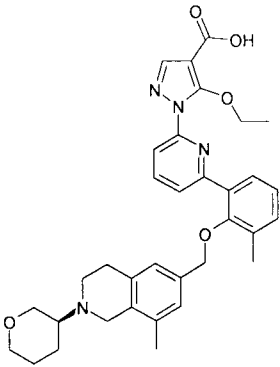
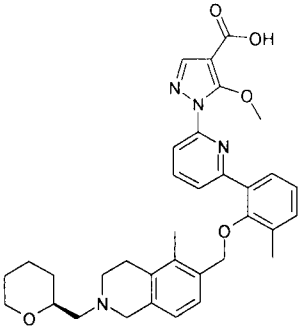
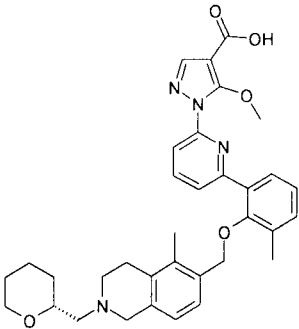
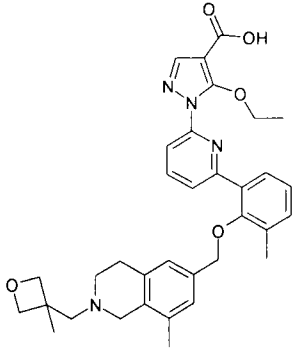
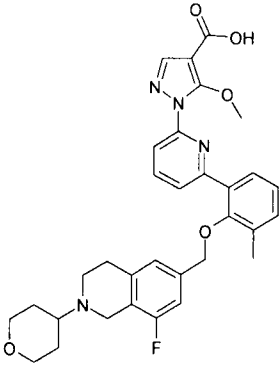
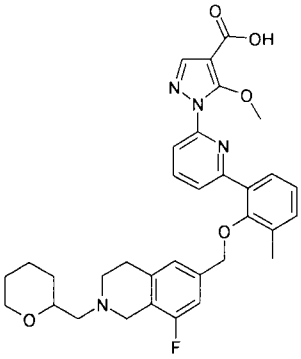
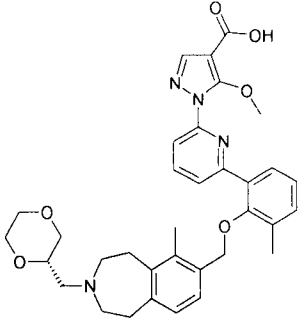
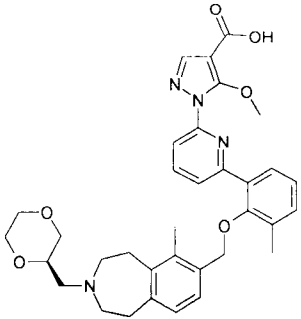
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	

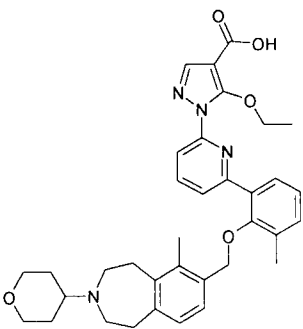
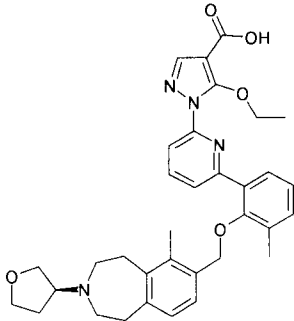
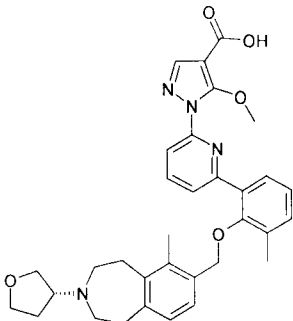
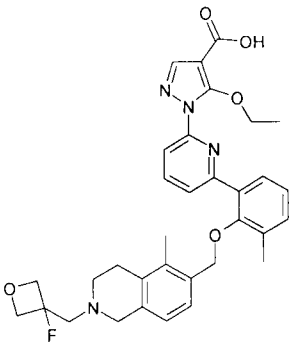
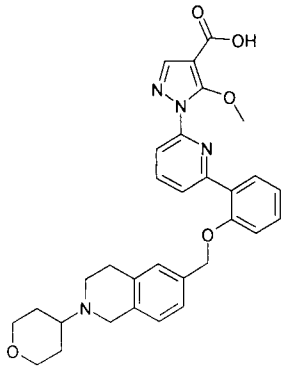
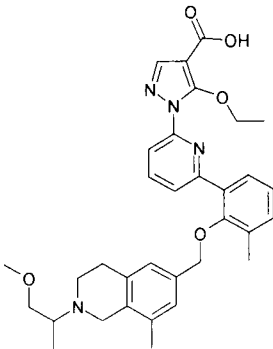
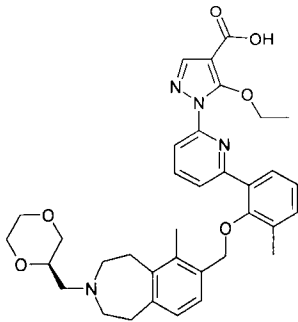
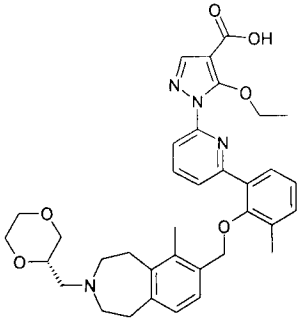
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	

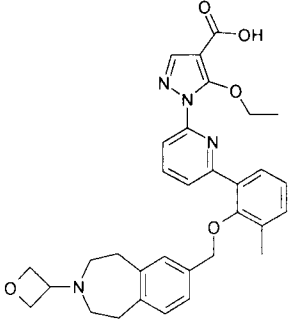
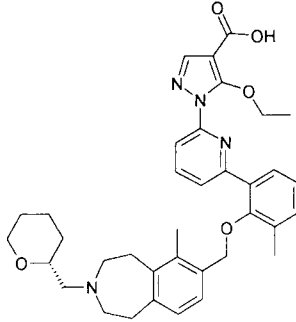
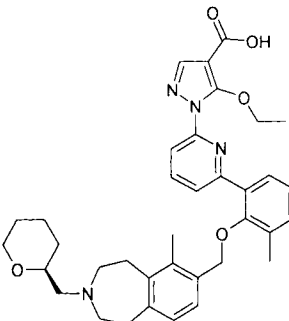
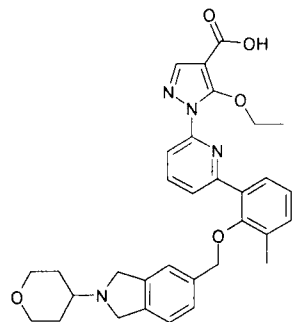
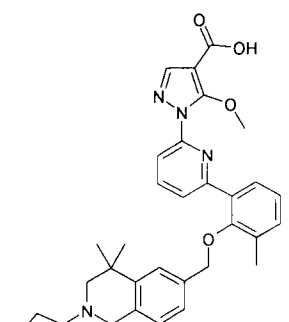
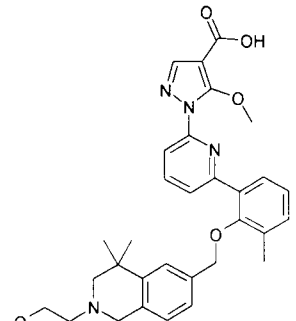
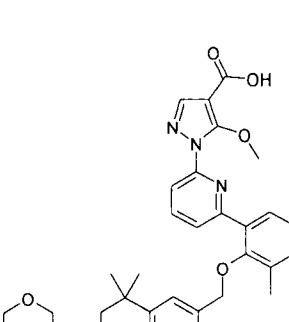
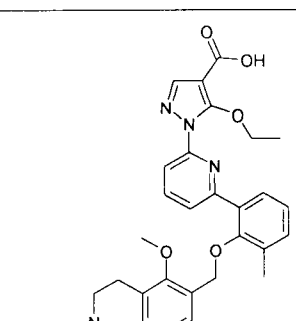
173		174	
175		176	
177		178	
179		180	

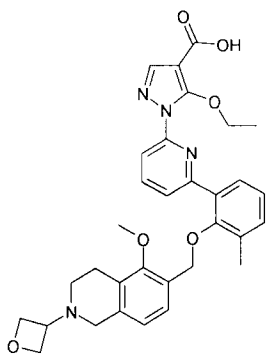
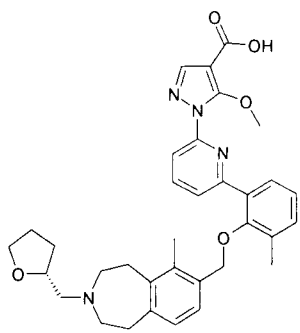
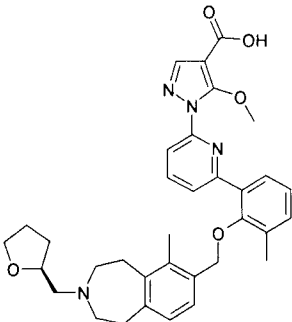
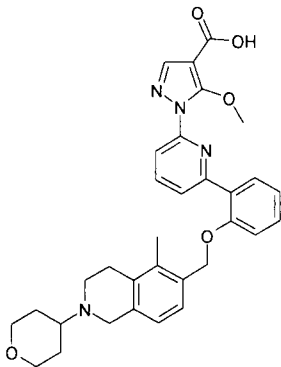
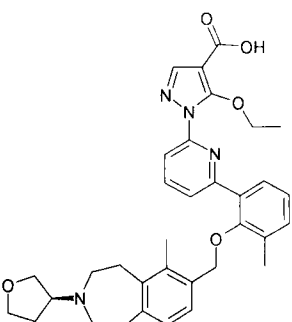
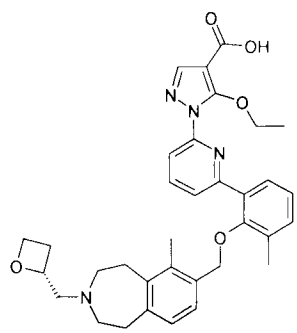
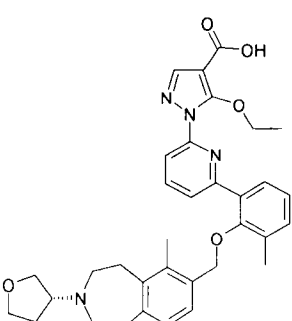
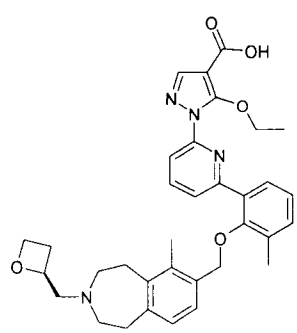
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	

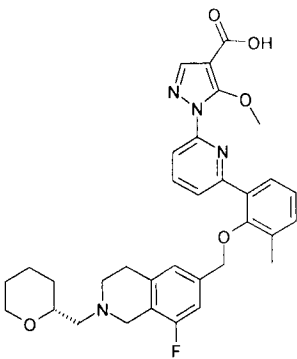
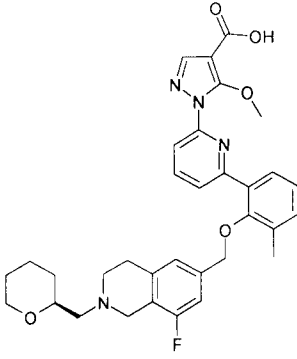
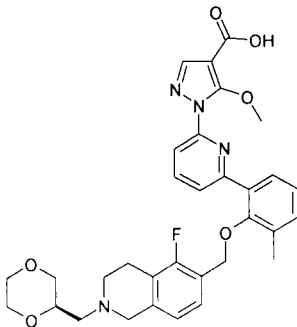
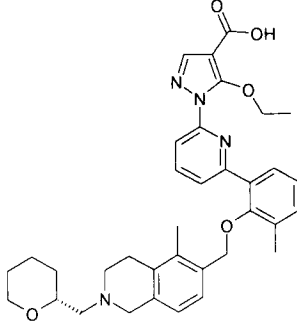
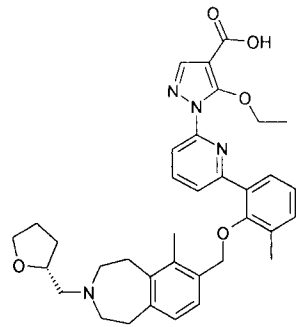
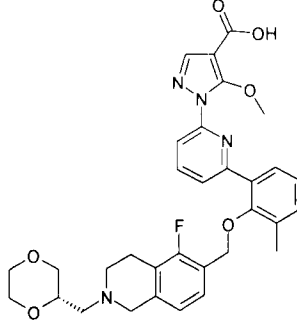
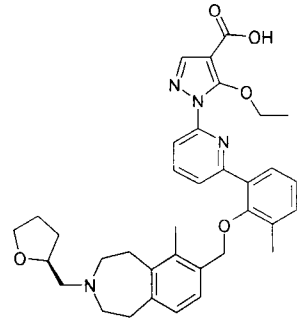
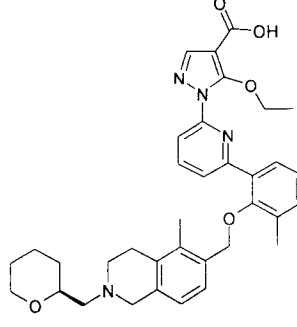
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	

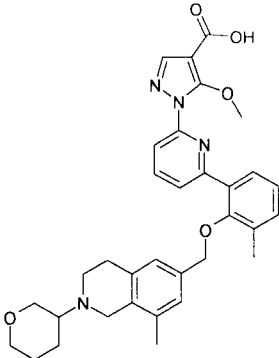
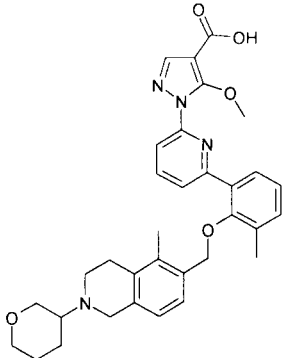
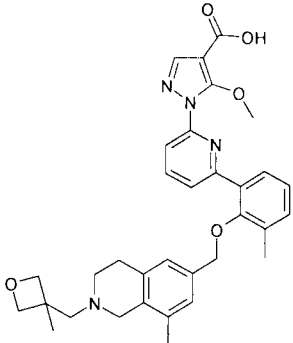
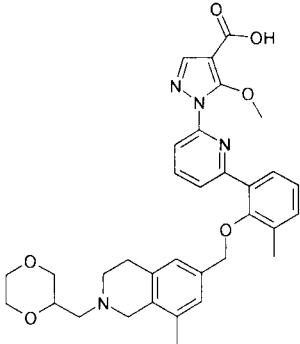
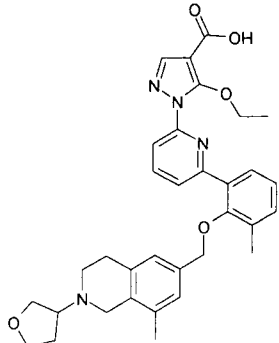
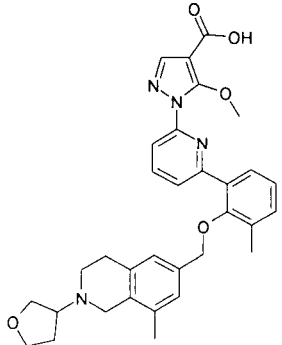
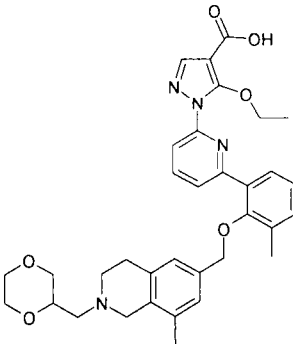
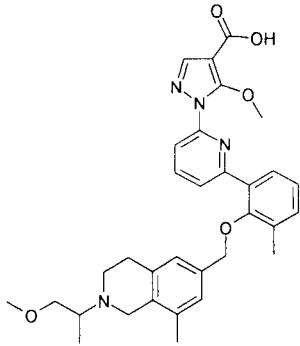
197		198	
199		200	
201		202	
203		204	

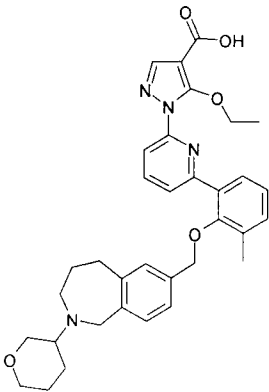
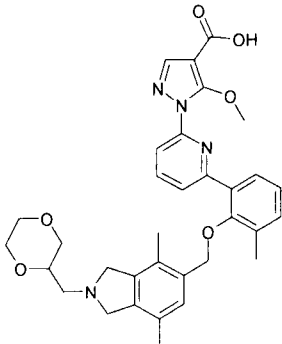
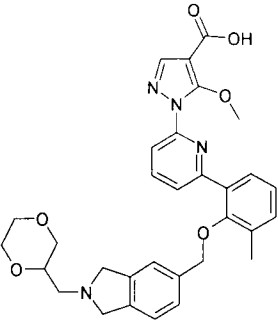
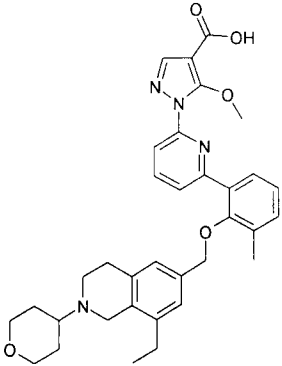
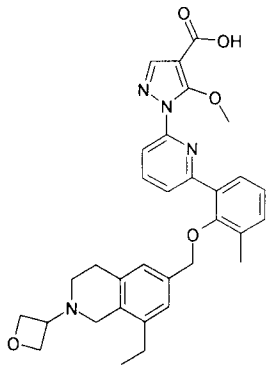
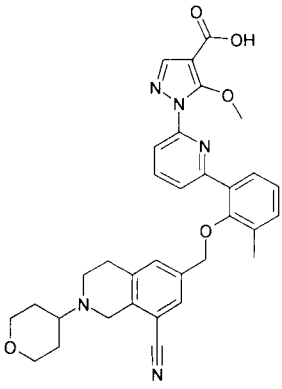
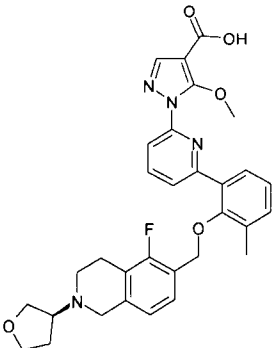
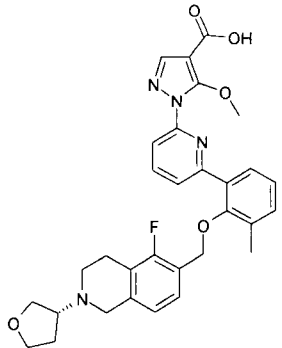
205		206	
207		208	
209		210	
211		212	

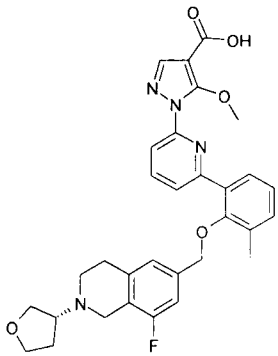
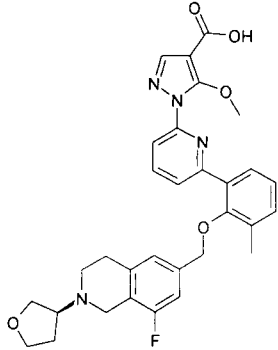
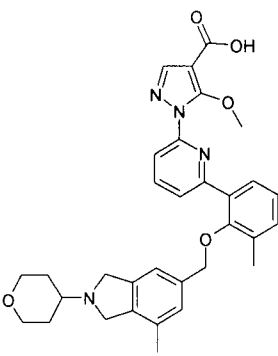
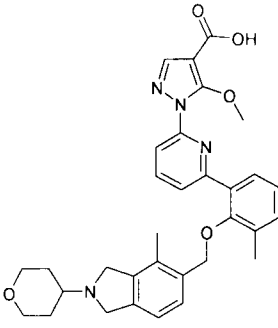
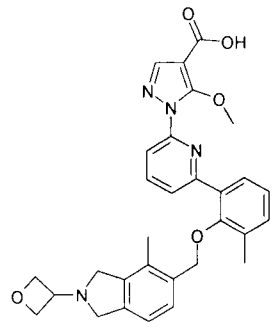
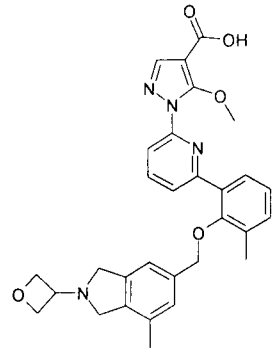
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	

221		222	
223		224	
225		226	
227		228	

229		230	
231		232	
233		234	
235		236	

237		238	
239		240	
241		242	
243		244	

245		246	
247		248	
249		250	
251		252	

253		254	
255		256	
257		258	

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả trong Bảng 1 trên đây và muối được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến nhóm hợp chất được mô tả trong Bảng 1 gồm có hợp chất số 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 12, 15, 16, 18, 21, 27, 28, 30, 31, 35, 36, 39, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 57, 59, 62, 68, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 88, 92, 93, và 94 và muối được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến nhóm hợp chất được mô tả trong Bảng 1 gồm có hợp chất số 95, 97, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109,

110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 145, 146, 152, 153, 154, 155, 157, 158, 159, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 220, 222, 223, 224, 225, 227, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257 và muối được dụng của nó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi có quy định một cách rõ ràng, trong bản mô tả này và trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, cá công thức hoá học và tên hoá học đã nêu sẽ bao gồm tautome và tất cả các dạng chất đồng phân lập thể, quang học và hình học (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân E/Z, v.v) và các raxemat của nó cũng như hỗn hợp với các tỷ lệ khác nhau của cá chất đồng phân đối ảnh riêng biệt, hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang hoặc hỗn hợp gồm bất kỳ trong số các dạng trên đây trong đó các chất đồng phân và chất đồng phân đối ảnh tồn tại, như muối, bao gồm muối được dụng của nó và các solvat của nó như ví dụ hydrat bao gồm các solvat của các hợp chất tự do hoặc solvat của muối của hợp chất.

Một số hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại trong nhiều hơn một dạng tautome. Sáng chế bao gồm các phương pháp để sử dụng tất cả các tautome này.

Sáng chế bao gồm các dẫn xuất được dụng của hợp chất có công thức (I). "Dẫn xuất được dụng" đề cập đến muối được dụng bất kỳ hoặc este hoặc hợp chất khác bất kỳ mà, khi dùng cho người bệnh, là có khả năng tạo ra (một cách trực tiếp hoặc gián tiếp) hợp chất hữu ích đối với sáng chế hoặc chất chuyển hoá có hoạt tính được lý hoặc gốc có hoạt tính được lý của nó. Chất chuyển hoá có hoạt tính được lý sẽ được hiểu có nghĩa là hợp chất bất kỳ của sáng chế có khả năng được chuyển hoá về mặt enzym hoặc về mặt hoá học. Các chất này bao gồm, ví dụ, các hợp chất dẫn xuất có công thức (I) được hydroxyl hoá hoặc được oxy hoá (I).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "muối được dụng" dùng để chỉ các dẫn xuất của các hợp chất được bộc lộ trong đó hợp chất gốc được biến đổi bằng cách tạo ra các muối axit hoặc bazơ của nó. Các ví dụ về muối được dụng bao gồm, nhưng

không chỉ giới hạn ở, các muối của axit khoáng hoặc hữu cơ có các gốc bazơ như amin; các muối kiềm hoặc hữu cơ có các gốc axit như axit carboxylic; và tương tự. Ví dụ, các muối này bao gồm axetat, ascorbat, benzensulfonat, benzoat, besylat, bicarbonat, bitartrat, bromua/hydrobromua, edetat, camsylat, carbonat, clorua/hydroclorua, xitrat, edisylat, etan disulfonat, estolat esylat, fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glycolat, glycolylarsnilat, hexylresorcinat, hydrabamin, hydroxymaleat, hydroxynaphthoat, iodua, isothionat, lactat, lactobionat, malat, maleat, mandelat, metansulfonat, metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, oxalat, pamoat, pantothenat, phenylaxetat, phosphat/diphosphat, polygalacturonat, propionat, salicylat, stearat, subaxetat, suxinat, sulfamit, sulfat, tannat, tartrat, teoclat, toluensulfonat, triethiodua, amoni, benzathin, cloprocain, cholin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin và procain. Các muối được dùng khác có thể được tạo ra với các cation từ các kim loại tương tự nhôm, canxi, lithi, magie, kali, natri, kẽm và tương tự. (cũng xem ấn phẩm: Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Muối được dùng của sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa phần bazơ hoặc axit bằng các phương pháp hoá học thông thường. Thông thường, các muối này có thể được tạo ra bằng cách cho các dạng axit tự do hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng đủ của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong chất pha loãng hữu cơ tương tự ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril hoặc hỗn hợp của chúng.

Các muối của các axit khác với các muối được kể đến trên đây mà ví dụ là hữu ích để tinh chế hoặc tách các hợp chất của sáng chế (ví dụ các muối triflo axetat) cũng bao gồm một phần của sáng chế.

Ngoài ra, phạm vi của sáng chế là việc sử dụng tiền dược chất của các hợp chất có công thức (I). Các tiền dược chất bao gồm các hợp chất mà, khi biến đổi hoá học đơn giản, được biến đổi để tạo ra các hợp chất của sáng chế. Các biến đổi hoá học đơn giản bao gồm việc thủy phân, oxy hoá và khử. Cụ thể là, khi tiền dược chất được dùng cho người bệnh, thì tiền dược chất có thể được biến đổi thành hợp chất được bộc lộ trên đây, nhờ đó tạo ra tác dụng dược lý mong muốn.

Các hợp chất của sáng chế chỉ là các hợp chất mà được dự định là ‘ổn định về mặt hoá học’ như sẽ được đánh giá cao bởi các chuyên gia trong lĩnh vực này. Ví dụ, hợp chất mà sẽ có ‘hoá trị thừa’, hoặc ‘carbanion’ không phải là các hợp chất được dự định bởi các phương pháp của sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này.

Đối với tất cả các hợp chất được bộc lộ trên đây trong bản mô tả này, trong trường hợp danh pháp là xung đột với cấu trúc, thì sẽ được hiểu rằng hợp chất được xác định bởi cấu trúc.

Tất cả các thuật ngữ như được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi có quy định khác, sẽ được hiểu theo nghĩa thông thường của chúng như đã được biết đến trong lĩnh vực này. Ví dụ, “C₁₋₄alkyl” là gốc một vòng hydrocacbon béo no chứa từ 1 đến 4 cacbon như metyl, etyl, *n*-propyl, 1-metyletyl (isopropyl), *n*-butyl hoặc *t*-butyl; “C₁₋₄alkoxy” là C₁₋₄alkyl có oxy đầu cuối, như metoxy, etoxy, propoxy, butoxy. Tất cả các nhóm alkyl, alkenyl và alkynyl sẽ được hiểu như là mạch nhánh hoặc không nhánh, mạch vòng hoặc không vòng trong đó về mặt cấu trúc là có thể có và trừ khi có quy định khác. Các định nghĩa khác cụ thể hơn là như sau:

Thuật ngữ “C_{1-n}-alkyl”, trong đó *n* là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến *n*, riêng hoặc trong tổ hợp với gốc khác có nghĩa là gốc hydrocacbon không vòng, no, mạch nhánh hoặc mạch thẳng có từ 1 đến *n* nguyên tử C. Ví dụ, thuật ngữ C₁₋₅-alkyl bao gồm các gốc H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- và H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.

Thuật ngữ “C_{1-n}-alkylen” trong đó *n* là số nguyên từ 1 đến *n*, riêng hoặc trong tổ hợp với gốc khác, có nghĩa là gốc alkyl có hoá trị hai không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến *n* nguyên tử cacbon. Ví dụ, thuật ngữ C₁₋₄-alkylen bao gồm -(CH₂)-, -(CH₂-CH₂)-, -(CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂)-, -(C(CH₃)₂)-, -(CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-C(CH₃)₂)-, -(C(CH₃)₂-CH₂)-, -

(CH(CH₃)-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-, -
(CH(CH₂CH₂CH₃))-, -(CHCH(CH₃)₂)- và -C(CH₃)(CH₂CH₃)-.

Thuật ngữ “C_{3-n}-xycloalkyl”, trong đó n là số nguyên từ 4 đến n, riêng hoặc trong tổ hợp với gốc khác có nghĩa là gốc hydrocacbon mạch vòng, no, không phân nhánh có từ 3 đến n nguyên tử C. Ví dụ, thuật ngữ C₃₋₇-xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl.

Thuật ngữ “nguyên tử khác loại” như được sử dụng trong bản mô tả này sẽ được hiểu có nghĩa là nguyên tử khác với cacbon như O, N, S và P.

Trong tất cả các nhóm alkyl hoặc mạch cacbon, một hoặc nhiều nguyên tử cacbon có thể được thay thế tùy ý bằng các nguyên tử khác loại: O, S hoặc N, sẽ được hiểu rằng nếu N không được thế thì nó là NH, cũng sẽ được hiểu rằng các nguyên tử khác loại có thể thay thế các nguyên tử cacbon đầu cuối hoặc các nguyên tử cacbon bên trong nằm trong mạch cacbon mạch nhánh hoặc không phân nhánh. Các nhóm này có thể được thế như được mô tả trên đây trong bản mô tả này bởi các nhóm như oxo để thu được các định nghĩa như nhưng không chỉ giới hạn ở: alkoxycarbonyl, axyl, amido và thioxo.

Thuật ngữ “aryl” như được sử dụng trong bản mô tả này, riêng hoặc trong tổ hợp với gốc khác, có nghĩa là nhóm một vòng thơm vòng cacbon chứa 6 nguyên tử cacbon mà còn có thể được dung hợp với nhóm vòng cacbon có 5 hoặc 6 cạnh thứ hai mà có thể là thơm, no hoặc không no. Aryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, indanyl, indenyl, naphthyl, anthracenyl, phenanthrenyl, tetrahydronaphthyl và dihydronaphthyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" có nghĩa là vòng heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh hoặc vòng hai vòng heteroaryl thơm có từ 7 đến 11 cạnh trong đó ít nhất một trong số các vòng là thơm, trong đó vòng heteroaryl chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại như N, O và S. Các ví dụ không hạn chế về vòng heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh bao gồm furanyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, imidazolyl, tetrazolyl, triazolyl, thienyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazinyl, và purinyl. Các ví dụ không hạn chế về vòng heteroaryl hai vòng heteroaryl có từ 7 đến 11 cạnh bao gồm benzimidazolyl,

quinolinyl, dihydro-2*H*-quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, indazolyl, thieno[2,3-*d*]pyrimidinyl, indolyl, isoindolyl, benzofuranyl, benzopyranyl, benzodioxolyl, benzoxazolyl và benzothiazolyl.

Thuật ngữ "heteroxyclyl" có nghĩa là gốc dị vòng một vòng có từ 4 đến 8 cạnh không thơm ổn định hoặc gốc dị vòng hai vòng hoặc vòng spiro được tạo cầu, hai vòng được dung hợp có từ 6 đến 11 cạnh không thơm ổn định. Dị vòng có từ 5 đến 11 cạnh gồm có các nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều, tốt hơn là từ một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Dị vòng có thể là no hoặc không no một phần. Các ví dụ không hạn chế về gốc dị vòng một vòng có từ 4 đến 8 cạnh không thơm bao gồm tetrahydrofuranyl, azetidiny, pyrrolidinyl, pyranly, tetrahydropyranly, dioxanly, thiomorpholinyl, 1,1-dioxo-1λ⁶-thiomorpholinyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, và azepinyl. Các ví dụ không hạn chế về các gốc hai vòng được dung hợp có từ 6 đến 11 cạnh không thơm bao gồm octahydroindolyl, octahydrobenzofuranyl, và octahydrobenzothiophenyl. Các ví dụ không hạn chế về các gốc hai vòng được tạo cầu hình có từ 6 đến 11 cạnh không thơm bao gồm 2-azabixyclo[2.2.1]heptanly, 3-azabixyclo[3.1.0]hexanly, và 3-azabixyclo[3.2.1]octanly. Các ví dụ không hạn chế về các gốc dị vòng vòng spiro có từ 6 đến 11 cạnh bao gồm 7-aza-spiro[3,3]heptanly, 7-spiro[3,4]octanly, và 7-aza-spiro[3,4]octanly. Thuật ngữ "heteroxyclyl" hoặc được dự định để bao gồm tất cả các dạng chất đồng phân có thể có.

Thuật ngữ "halogen" như được sử dụng trong bản mô tả này sẽ được hiểu có nghĩa là brom, clo, flo hoặc iot. Các định nghĩa "được halogen hoá", "được halogen hoá một phần hoặc hoàn toàn"; được flo hoá một phần hoặc hoàn toàn; "được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen", bao gồm ví dụ, các dẫn xuất một, hai hoặc ba halo trên một hoặc nhiều nguyên tử cacbon. Đối với alkyl, ví dụ không hạn chế có thể là -CH₂CHF₂, -CF₃ v.v.

Mỗi alkyl, xycloalkyl, dị vòng, aryl hoặc heteroaryl, hoặc chất tương tự của nó, được mô tả trong bản mô tả này sẽ được hiểu là được halogen hoá tùy ý một phần hoặc hoàn toàn.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "nitơ" hoặc N và "lưu huỳnh" hoặc S

bao gồm dạng được oxy hoá bất kỳ của nitơ và lưu huỳnh và dạng được tạo bậc bốn của nitơ bazơ bất kỳ. Ví dụ, đối với gốc $-S-C_{1-6}alkyl$, trừ khi có quy định khác, điều này sẽ được hiểu để bao gồm $-S(O)-C_{1-6} alkyl$ và $-S(O)_2-C_{1-6} alkyl$, tương tự, $-S-R_a$ có thể được biểu diễn như $phenyl-S(O)_m-$ khi R_a là phenyl và trong đó m là 0, 1 hoặc 2.

Phương pháp tổng hợp chung

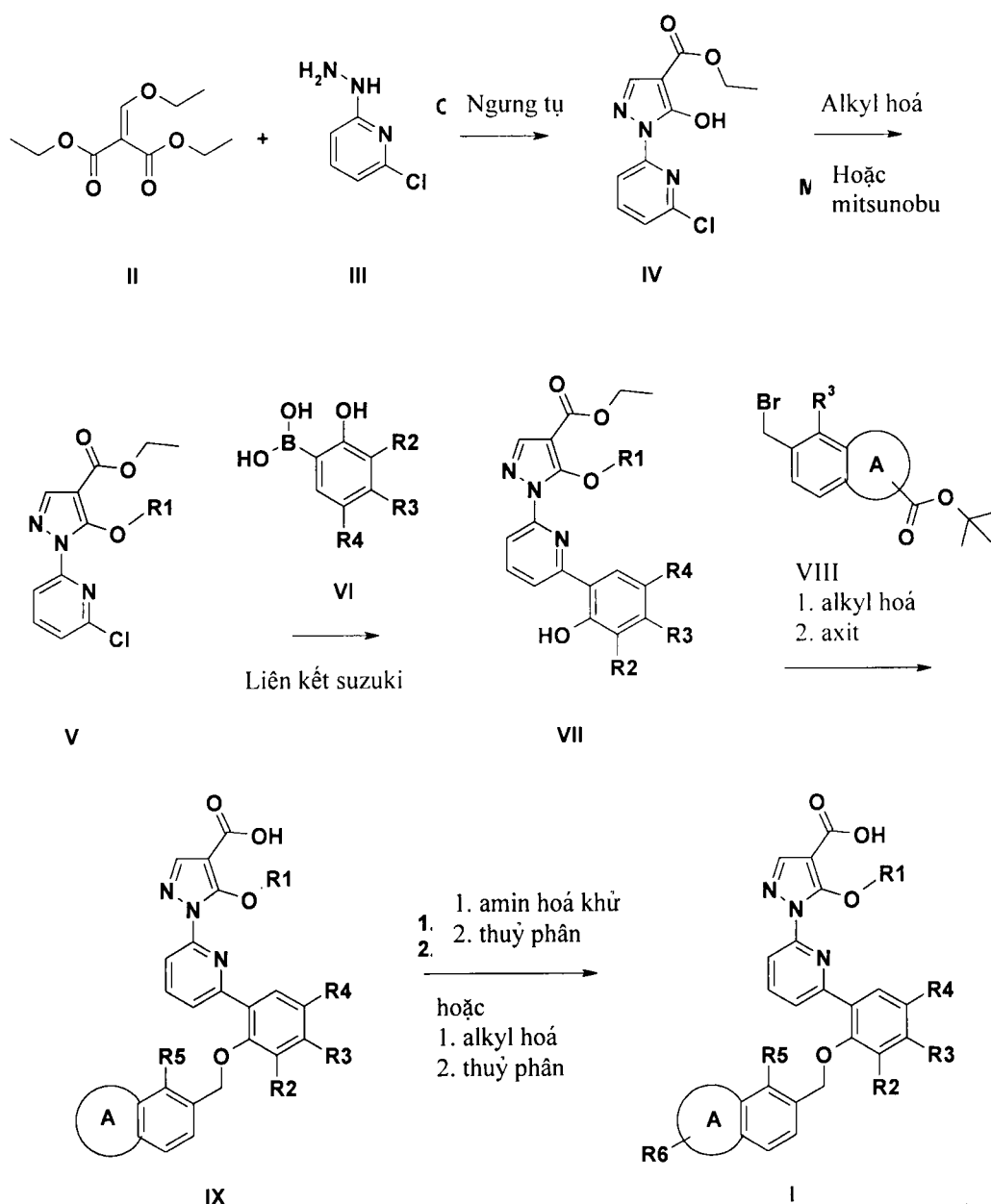
Các hợp chất của sáng chế có thể được tạo ra bằng các phương pháp chung và các ví dụ được thể hiện dưới đây và các phương pháp đã được biết đến đối với chuyên gia trong lĩnh vực này. Các điều kiện phản ứng và thời gian phản ứng tối ưu có thể thay đổi phụ thuộc vào các chất phản ứng cụ thể được sử dụng. Trừ khi có quy định khác, dung môi, nhiệt độ, áp suất và các điều kiện phản ứng khác có thể được chọn một cách dễ dàng bởi chuyên gia trong lĩnh vực này. Các quy trình cụ thể được đề xuất trong phần ví dụ tổng hợp. Các hợp chất trung gian được sử dụng trong phần tổng hợp dưới đây hiện có bán sẵn trên thị trường hoặc được tạo ra một cách dễ dàng bằng các phương pháp đã được biết đến đối với chuyên gia trong lĩnh vực này. Tiến trình phản ứng có thể được kiểm tra bằng các phương pháp thông thường như sắc ký lớp mỏng (TLC) hoặc sắc ký lỏng hiệu năng cao-quang phổ khối (HPLC-MS). Các hợp chất trung gian và các sản phẩm có thể được tinh chế bằng các phương pháp đã được biết đến trong lĩnh vực này, bao gồm sắc ký cột, HPLC, TLC điều chế hoặc kết tinh lại.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương pháp được mô tả dưới đây và trong phần ví dụ tổng hợp có thể được sử dụng để tạo ra các hợp chất có công thức I.

Các hợp chất có công thức I có thể được tạo ra như được mô tả trong Sơ đồ 1

Sơ đồ 1



Như được mô tả trên đây, dieste **II** ($R = \text{Me}$ hoặc Et) và hydrazin **III** được tạo hồi lưu trong dung môi thích hợp như etanol với bazơ thích hợp như kali carbonat (K_2CO_3) thu được hydroxy pyrazol **IV**. Hợp chất **IV** được alkyl hoá, ví dụ bằng cách sử dụng trimethylsilyldiazometan trong một số trường hợp hoặc R^1I và bazơ thích hợp như xeri carbonat (Cs_2CO_3). Theo cách khác, các điều kiện Mitsunobu được dùng với etanol để thu được alkoxy pyrazol clopyridin mong muốn **V** ($\text{R}^1 = \text{Et}$). Clopyridin, **V**, được ghép cặp với các loại bo, **VI**, với sự có mặt của chất xúc tác paladi như tetrakis(triphenyl)phosphin (**0**) và bazơ thích hợp như Na_2CO_3 trong 1,2-DME (1,2-dimetoxyetan) trong nước trong điều kiện bức xạ vi sóng ở 120°C để thu được **VII**.

Việc alkyl hoá hợp chất trung gian phenol, **VII** bằng alkyl bromua **VIII**, trong đó X = Cl, I hoặc Br bằng cách sử dụng bazơ như xeri carbonat (Cs_2CO_3) trong dung môi như axeton ở khoảng 50°C. Việc khử bảo vệ tiếp theo của nhóm t-Boc bằng axit thích hợp như axit trifloaxetic (TFA) tạo ra hợp chất **IX**. Việc amin hoá khử của amin, **IX**, bằng keton mong muốn hoặc aldehyt bằng cách sử dụng nguồn hydrua thích hợp như NaBH_3CN trong dung môi như MeOH chứa axit hữu cơ như AcOH ở 50°C, tiếp theo thuỷ phân tại chỗ bằng bazơ như LiOH trong nước thu được hợp chất có công thức **I** mong muốn. Theo cách khác, việc alkyl hoá amin, **IX** bằng alkyl halogenua với sự có mặt của bazơ thích hợp như xeri carbonat (Cs_2CO_3) hoặc *N,N*-diisopropyletylamin (DIPEA) trong dung môi như MeCN (axetonitril) tiếp theo bằng việc thuỷ phân este thu được hợp chất có công thức **I** mong muốn.

Phương pháp UPLC/MS

Thời gian duy trì (RT) được báo cáo đối với các hợp chất trong phần ví dụ tổng hợp thu được bằng UPLC/MS bằng cách sử dụng một trong số các phương pháp sau đây:

Đối với mỗi trong số các phương pháp này, các phương pháp sau đây là giống nhau:

Thành phần hệ UPLC/MS - Acquity UPLC với bộ dò PDA, SQ và ELS.

Các điều kiện PDA - Dò: từ 210 đến 400nm. Tốc độ lấy mẫu: 20pts/sec. Đáp ứng lọc: nhanh.

Các điều kiện ELSD - Hạt: 1000. Tốc độ lấy mẫu: 20pts/sec. Nhiệt độ ống lệch: 55°C. Phương thức xông sol khí: làm mát. Áp suất khí: 41 psi.

Điều kiện MS – Thiết bị: Acquity SQD với nguồn ESCi. Phương thức ion hoá: ESI+/- . Điện áp mao dẫn: 3,5kV. Điện áp hình nón: 5V. Bộ chiết: 1,3V. Nhiệt độ nguồn: 150°C. Nhiệt độ khử dung môi: 350°C. Khí khử dung môi: 800L/giờ. Khí hình nón: 50L/giờ.

Các điều kiện đặc hiệu đối với mỗi phương pháp là như sau:

Phương pháp A1

Cột - Waters BEH C18, 2,1x50mm, đường kính hạt 1,7 μ m.

Mô tả và Gradient: Phương pháp gradient nhanh có cực trung bình. Phương thức ESI+/- ion từ 80 đến 1000Da. Gradient: từ 90%A đến 100%B trong 1,19 phút giữ ở 100%B đến 1,70 phút. Tốc độ dòng 0,8mL/phút. A=(95%Water 5% Axetonitril 0,05% axit formic) B=(Axetonitril 0,05% axit formic).

Thể tích tiêm mẫu: 1 μ L

Phương pháp A2

Cột - Waters BEH C18, 2,1x50mm, đường kính hạt 1,7 μ m.

Mô tả và Gradient: Phương pháp gradient có cực trung bình. Phương thức ESI+/- ion từ 80 đến 1000Da. Gradient: từ 90%A đến 100%B trong 4,45 phút giữ ở 100%B đến 4,58 phút. Tốc độ dòng 0,8mL/phút. A=(95%Water 5% Axetonitril 0,05% axit formic) B=(Axetonitril 0,05% axit formic).

Thể tích tiêm mẫu: 2 μ L

Phương pháp B1

Cột - CSH 2,1x50mm C18, đường kính hạt 1,7 μ m.

Mô tả và Gradient: Phương pháp gradient nhanh có cực trung bình. Phương thức ESI+/- ion từ 80 đến 1000Da. Gradient: từ 90%A đến 100%B trong 1,19 phút giữ ở 100%B đến 1,70 phút. Tốc độ dòng 0,8mL/phút. A=(95%Water 5% Axetonitril 0,05% axit formic) B=(Axetonitril 0,05% axit formic).

Thể tích tiêm mẫu: 1 μ L

Phương pháp B2

Cột - CSH 2,1x50mm C18, đường kính hạt 1,7 μ m.

Mô tả và Gradient: Phương pháp gradient dài có cực trung bình. Phương thức ESI+/- ion từ 80 đến 1000Da. Gradient: từ 90%A đến 100%B trong 4,45 phút giữ ở 100%B đến 4,58 phút. Tốc độ dòng 0,8mL/phút. A=(95%Water 5% Axetonitril 0,05% axit formic) B=(Axetonitril 0,05% axit formic).

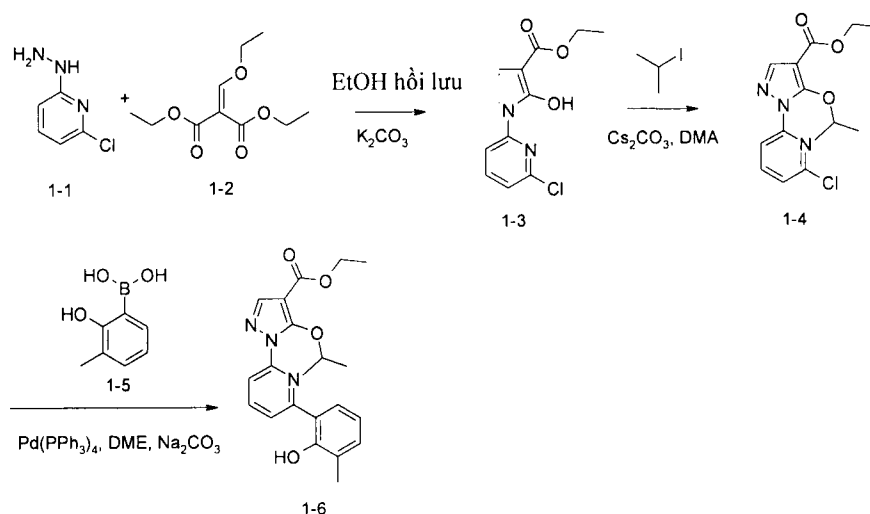
Thể tích tiêm mẫu: 2 μ L

Phương pháp A1 được sử dụng đối với tất cả các hợp chất ngoại trừ đối với các hợp chất được lưu ý mà đối với phương pháp A2, phương pháp B1 hoặc phương pháp B2 được sử dụng.

Ví dụ tổng hợp

Các hợp chất cuối cùng được xác định bằng số hợp chất tương ứng với số hợp chất trong bảng 1. Các hợp chất trung gian là số được hyphen hoá đã nêu tương ứng với các chữ số và số được thể hiện trong sơ đồ mỗi với mỗi ví dụ.

Ví dụ 1: Điều chế hợp chất trung gian etyl este (1-6) của axit 1-[6-(2-hydroxy-3-methyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-5-isopropoxy-1H-pyrazol-4-carboxylic



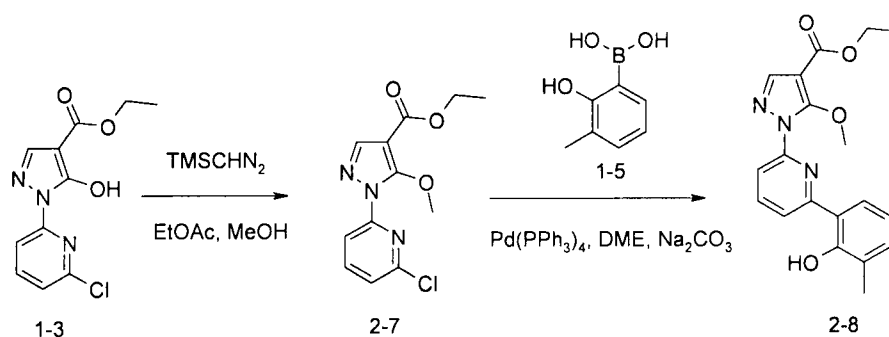
Thêm **1-2** (13,95mL, 69,65mmol) vào bình thót cổ đáy tròn chứa EtOH (200mL), K₂CO₃ (20,05g, 55,720mmol), và **1-1** (10,00g, 69,65mmol). Tạo hồi lưu hồi hợp thu được trong 3 giờ. Làm mát phản ứng và gom chất rắn bằng việc lọc. Loại bỏ chất rắn này ra khỏi bằng phễu thuỷ tinh và đặc vào cốc mà ở đó được thêm 250mL 1,0N HCl (bọt dư) vào. Dung dịch được xác nhận là có tính axit (độ pH=2) và sau đó thêm diclometan (500mL) vào. Khuấy hỗn hợp cho đến khi tất cả chất rắn được hoà tan. Gom lớp hữu cơ, làm khô qua MgSO₄, và cô đặc để thu được **1-3** (17,18g) làm chất rắn màu trắng nhạt.

Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng gồm **1-3** (0,50g, 1,87mmol), 2-iodopropan (372,92μL, 3,74mmol), Cs₂CO₃ (0,91g, 2,80mmol) trong DMA (9,0mL) ở 150°C trong bình phản ứng vi sóng trong 10 phút. Thêm hỗn hợp vào nước và chiết bằng EtOAc (2x). Rửa các lớp hữu cơ bằng nước, nước muối, làm khô qua MgSO₄, và cô

đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silicagel bằng cách sử dụng gradient từ 12 đến 100% EtOAc trong heptan để thu được sản phẩm mong muốn **1-4** (0,41g).

Thêm **1-4** (1,00g, 3,29mmol), **1-5** (0,69g, 4,52mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,37g, 0,32mmol), DME (15,0mL), và 2,0M Na_2CO_3 (4,36mL, 8,72mmol) vào lọ nhỏ vi sóng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong bình phản ứng vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Chiết phản ứng bằng diclometan (2x), rửa bằng nước, nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , và cô đặc. Tinh chế vật liệu thu được bằng sắc ký silicagel bằng cách sử dụng gradient từ 12 đến 100% EtOAc trong heptan để thu được sản phẩm mong muốn **1-6** (0,41g).

Ví dụ 2: Điều chế hợp chất trung gian ethyl este (2-8) của axit 1-[6-(2-hydroxy-3-methyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-5-methoxy-1H-pyrazol-4-carboxylic

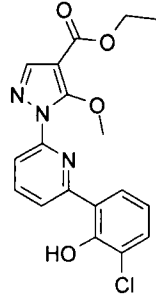
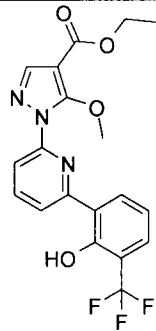
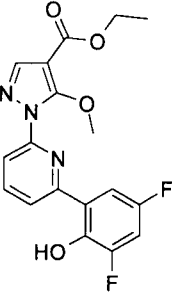
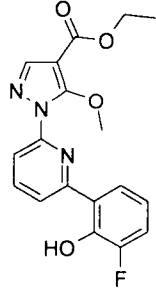


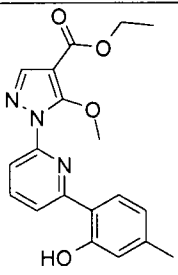
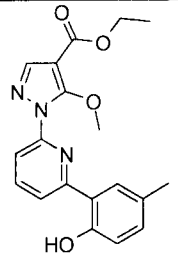
Hoà tan hợp chất trung gian **1-3** (7,00g, 26,15mmol) trong hỗn hợp có tỷ lệ 1:1 gồm EtOAc/MeOH (50,0mL). Sau đó, thêm từ từ 2,0M TMSCHN_2 trong hexan (42,70mL, 85,40mmol) vào qua ống tiêm. Khuấy phản ứng trong 3 giờ và làm ngừng bằng việc bổ sung axit axetic (4,0mL). Khuấy hỗn hợp trong 10 phút và sau đó cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký silicagel bằng cách sử dụng gradient từ 12 đến 100% EtOAc trong heptan để thu được sản phẩm mong muốn **2-7** (4,460g) là chất rắn màu trắng nhạt.

Thêm **2-7** (1,50g, 5,33mmol), **1-5** (0,890g, 5,86mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,62g, 0,532mmol), DME (12,0mL), và 2,0M Na_2CO_3 (6,922mL, 13,85mmol) vào lọ nhỏ vi sóng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong bình phản ứng vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Chiết phản ứng bằng diclometan (2x), rửa bằng nước, nước muối, làm khô qua MgSO_4 , và cô đặc. Tinh chế vật liệu thu được bằng sắc ký silicagel bằng cách sử dụng

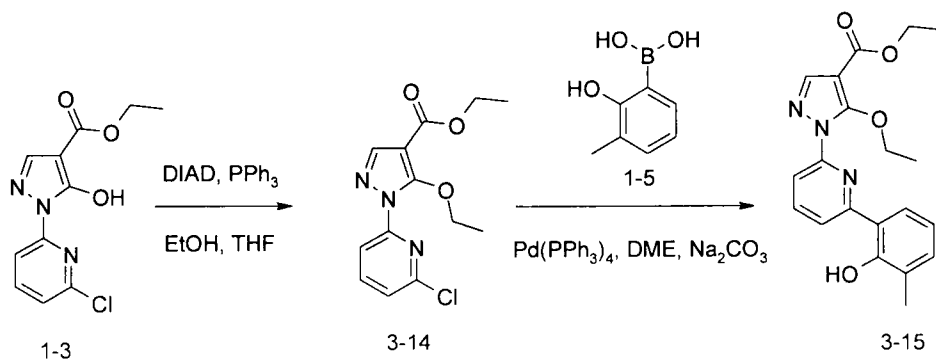
gradient từ 12 đến 100% EtOAc trong heptan để thu được sản phẩm mong muốn **2-8** (1,17g).

Các hợp chất trung gian sau đây được tổng hợp theo cách tương tự từ các thuốc thử thích hợp:

2-9	
2-10	
2-11	
2-12	

2-13	
2-14	

Ví dụ 3: Điều chế hợp chất trung gian etyl este (3-15) của 5-etoxy-1-[6-(2-hydroxy-3-metyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

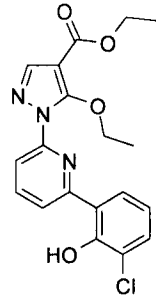
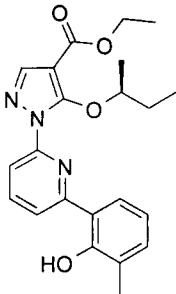
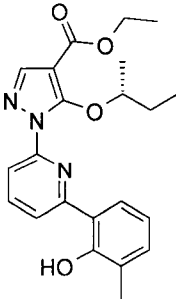


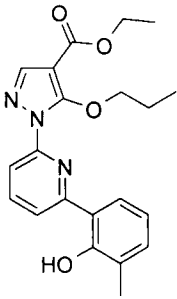
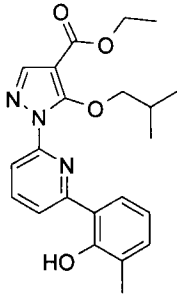
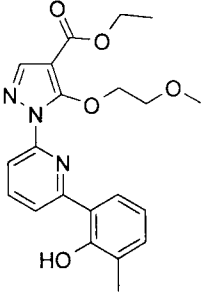
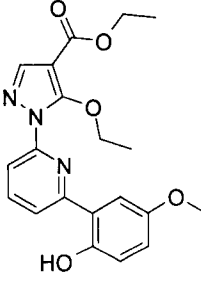
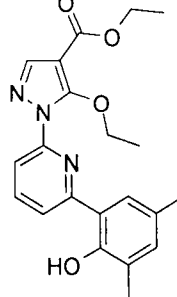
Hoà tan etyl este, **1-3**, (3,50g, 13,08mmol) của axit 1-(6-clo-pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-carboxylic trong THF (90,0mL). Thêm triphenylphosphin (3,77g, 14,383mmol) và etanol (1,14mL, 19,614mmol) làm mát phản ứng đến 0°C. Hoà tan từ từ huyền phù thu được ở 0°C do thêm nhỏ giọt diisopropyl azodicarboxylat (3,09mL, 15,691mmol) vào trong 10 phút. Cho phép hỗn hợp phản ứng ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 16 giờ. Cô đặc phản ứng trong chân không và hoà tan phần còn lại trong lượng tối thiểu của diclometan và cho vào sắc khí silicagel bằng cách sử dụng gradient từ 3 đến 50% EtOAc trong heptan để thu được sản phẩm mong muốn **3-14** (3,33g).

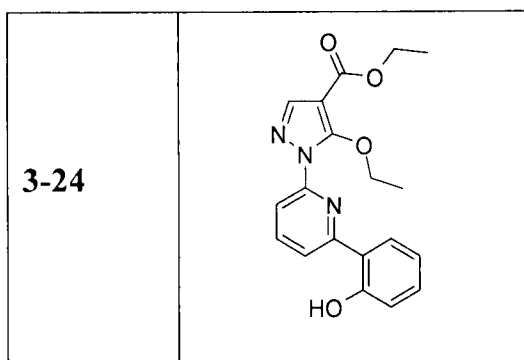
Thêm **3-14** (250,0mg, 0,85mmol), **1-5** (134,9mg, 0,89mmol), Pd(PPh₃)₄ (60,05mg, 0,05mmol), DME (5,0mL), và 2,0M Na₂CO₃ (1,06mL, 2,11mmol) vào lọ

nhỏ vi sóng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong bình phản ứng vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Chiết phản ứng bằng diclometan (2x), rửa bằng nước, nước muối, làm khô qua MgSO₄, và cô đặc. Tinh chế vật liệu thu được bằng sắc ký silicagel bằng cách sử dụng gradient từ 12 đến 100% EtOAc trong heptan để thu được sản phẩm mong muốn **3-15** (227,0mg).

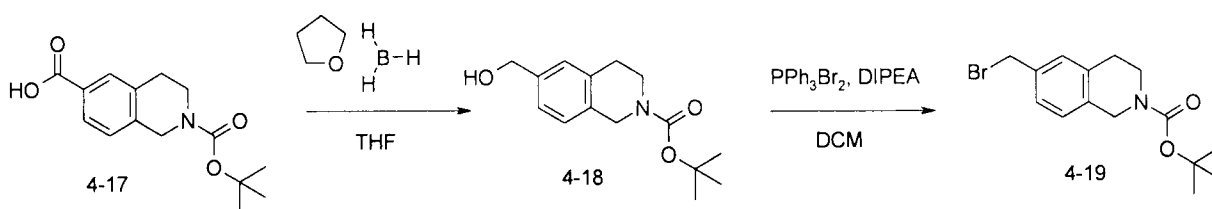
Hợp chất trung gian sâu đây được tổng hợp theo cách tương tự từ các thuốc thử thích hợp:

3-16	
3-17	
3-18	

3-19	
3-20	
3-21	
3-22	
3-23	



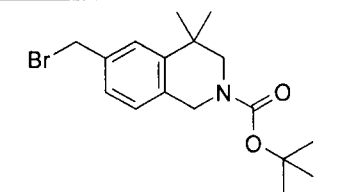
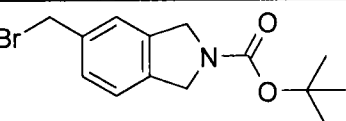
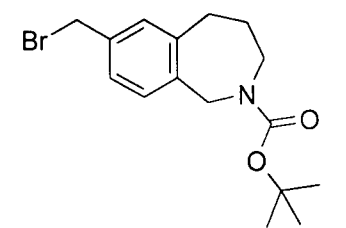
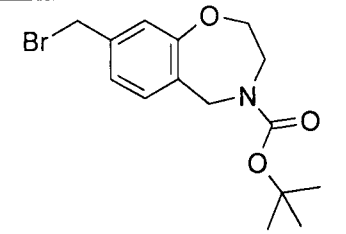
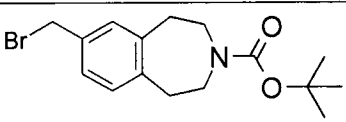
Ví dụ 4: Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este (4-19) của axit 6-bromometyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylic



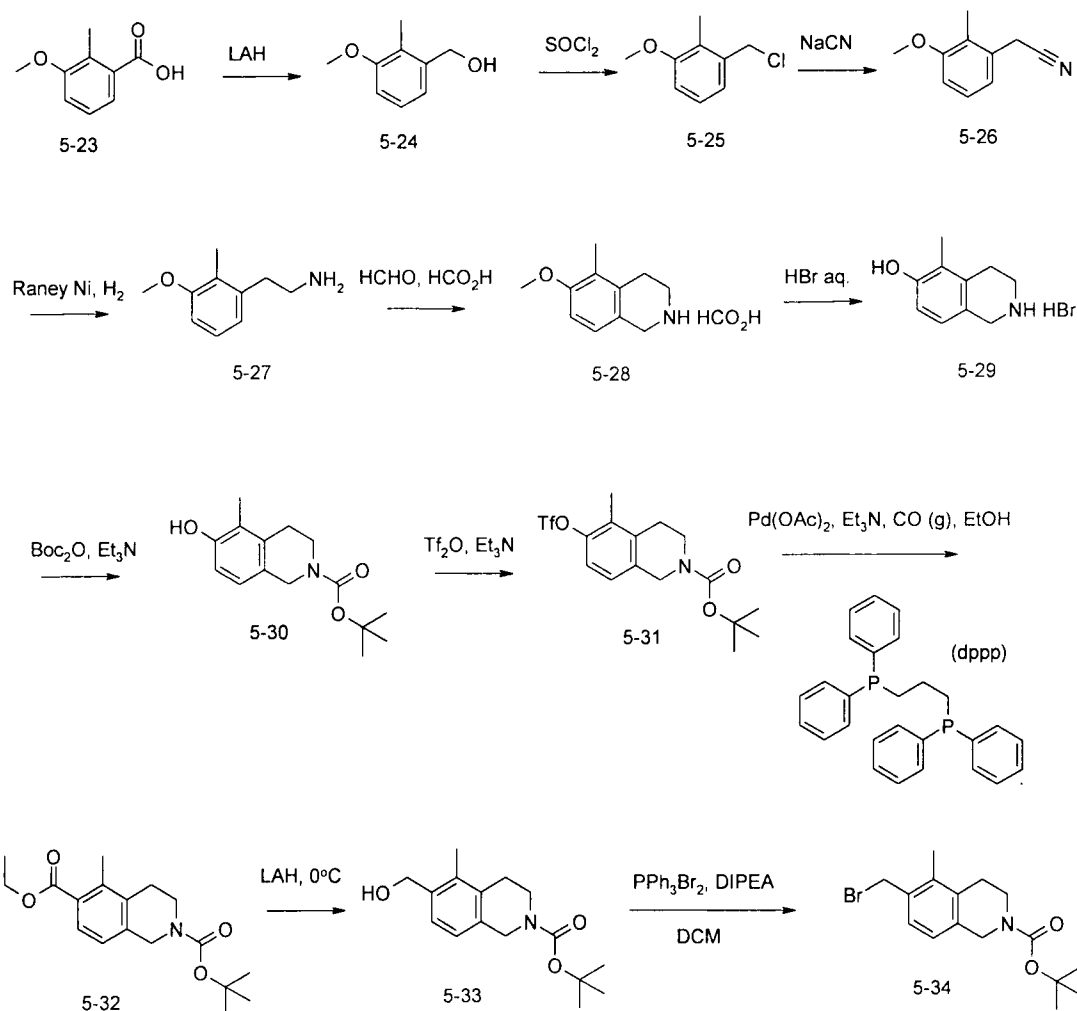
Hoà tan hợp chất **4-17** (12,50g, 45,08mmol) trong THF khô (125,0mL) trong nitor ở 25°C. Thêm phức hệ boran THF (99,17mL, 99,17mmol) vào qua ống tiêm và khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 16 giờ. Thêm từ từ nước (10,0mL) vào và sau đó thêm 2,0M Na₂CO₃ (15,0mL). Khuấy hỗn hợp này trong 15 phút và sau đó pha loãng bằng EtOAc và gom các lớp hữu cơ. Rửa các phần hữu cơ bằng 1,0 M HCl, làm khô qua MgSO₄, và cô đặc trong chân không để thu được chất dầu. Tinh chế chất dầu bằng sắc ký silicagel bằng cách sử dụng gradient từ 10 đến 80% EtOAc trong heptan để thu được sản phẩm mong muốn, **4-18** (11,78g), là chất rắn màu trắng.

Thêm triphenylphosphin dibromua (23,79g, 54,11mmol) vào dung dịch chứa rượu, **4-18**, (9,50g, 36,08mmol) và N,N-diisopropyletylamin (9,43mL, 54,11mmol) trong diclometan (200,0mL) ở 0°C. Khuấy phản ứng trong 1 giờ và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký silicagel bằng cách sử dụng gradient từ 7 đến 60% EtOAc trong heptan để thu được sản phẩm mong muốn, **4-19** (8,74g), là chất rắn màu trắng.

Các hợp chất trung gian sau đây được tổng hợp theo cách tương tự từ các thuốc thử thích hợp:

4-20	
4-21	
4-22	
4-23	
4-24	

Ví dụ 5: Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este (5-34) của axit 6-bromometyl-5-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic



Thêm dung dịch chứa axit **5-23** (350,0g, 2,10mol) trong THF (1,4L) vào bình chứa LAH (95,9g, 1,40mol) trong THF (2,5L) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ, sau đó gia nhiệt đến hồi lưu trong 1 giờ. Sau đó, làm mát hỗn hợp đến 0°C, và làm ngừng từ từ bằng việc bổ sung dung dịch amoni clorua trong nước bão hoà. Thêm lượng dư lớn chất rắn Na₂SO₄ và EtOAc vào và sau đó gom chất rắn bằng việc lọc. Cô đặc phần lọc trong chân không để thu được sản phẩm thô **5-24** (350,0g) mà được sử dụng một cách trực tiếp trong bước tiếp theo.

Thêm thionyl clorua (SOCl₂) (460,0g, 3,90mol) vào dung dịch chứa hợp chất **5-24** (294,0g, 1,90mol) trong diclometan (2,2L) ở -10°C. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu trong 1 giờ, tiếp theo cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô **5-25** (298,0g) mà được sử dụng một cách trực tiếp trong bước tiếp theo.

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất **5-25** (298,0g, 1,8mol) và NaCN (154,5g, 2,1mol) trong DMF (1,2L) ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, sau đó chiết bằng EtOAc và H₂O. Làm khô lớp hữu cơ qua Na₂SO₄, lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel (ete dầu mỏ:EtOAc = 50:1) để phân phối hợp chất trung gian **5-26** (230,0g).

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất **5-26** (180,0g, 1,10mol), Raney Ni (40,0g) và amoniac trong nước (250,0mL) trong MeOH (1,0L) trong H₂ (50psi) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Sau đó lọc hỗn hợp và cô đặc để thu được hợp chất **5-27** (165,0g) mà được sử dụng một cách trực tiếp trong bước tiếp theo.

Khuấy dung dịch chứa hợp chất **5-27** (165,0g, 1,0mol) và formaldehyt trong nước (HCHO) (37% trọng lượng, 30g, 1,0mol) trong axit formic (HCO₂H) (1,5L) ở 50°C qua đêm, sau đó loại bỏ dung môi trong chân không để thu được hợp chất **5-28** (150,0g) mà được sử dụng một cách trực tiếp trong bước tiếp theo.

Tạo huyền phù hợp chất **5-28** (150,0g, 847mmol) trong HBr trong nước (48%, 1,0L), sau đó gia nhiệt đến 100°C qua đêm. Loại bỏ dung môi trong chân không thu được hợp chất **5-29** (195,0g) mà được sử dụng một cách trực tiếp trong bước tiếp theo.

Thêm Et₃N (242,0g, 2,4mol) và Boc₂O (174,0g, 799mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **5-29** (195,0g, 799mmol) trong THF (1,0L) và H₂O (1,0L). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó chiết bằng EtOAc. Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silicagel (bằng cách sử dụng 10:1 ete dầu mỏ:EtOAc) để thu được hợp chất **5-30** (100,0g).

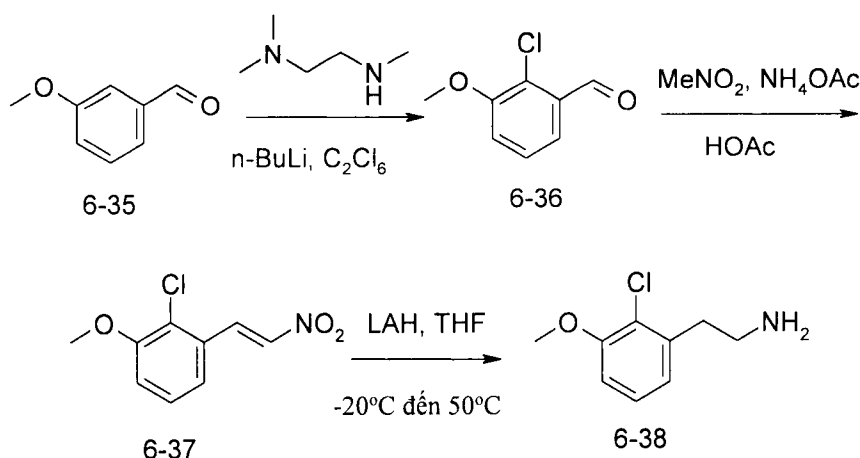
Thêm triflic anhydrua (Tf₂O) (107,0g, 380mmol) qua phễu bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất **5-30** (100,0g, 380mmol) và Et₃N (76,8g, 760mmol) trong diclometan (1,5L) được làm mát đến 0°C. Khi việc bổ sung Tf₂O hoàn thành, làm ấm dung dịch đến nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Sau đó, xử lý hỗn hợp phản ứng bằng H₂O và diclometan, và tách pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel (bằng cách sử dụng 20:1 ete dầu mỏ:EtOAc) để thu được hợp chất **5-31** (105,0g).

Gom hợp chất **5-31** (50,0g, 127mmol) với paladi (II) axetat ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) (5,0g), dppp (5,0g) và Et_3N (25,7g, 254mmol) trong EtOH (1,0L), sau đó khuấy ở 80°C qua đêm trong CO ở áp suất 4MPa. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, sau đó loại bỏ chất rắn bằng việc lọc. Cô đặc phần lọc trong chân không, và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel (bằng cách sử dụng 20:1 ete dầu mỏ:EtOAc) để thu được hợp chất **5-32**(25,0g).

Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa **5-32** (35,0g, 110mmol) trong THF (400mL) vào dung dịch chứa LAH (12,5g, 330mmol) trong THF (400mL) được làm mát đến -30°C trong 30 phút. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 30 phút, sau đó xử lý bằng H_2O và diclometan. Tách pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silicagel (bằng cách sử dụng 10:1 ete dầu mỏ:EtOAc) để thu được hợp chất trung gian mong muốn **5-33** (21,1g).

Thêm triphenylphosphin dibromua (14,27g, 32,45mmol) vào dung dịch chứa rượu, **5-33**, (6,00g, 21,63mmol) và N,N-diisopropyletylamin (5,65mL, 32,45mmol) trong diclometan (200,0mL) ở 0°C . Khuấy phản ứng trong 1 giờ và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký silicagel bằng cách sử dụng gradient từ 7 đến 60% EtOAc trong heptan để thu được sản phẩm mong muốn, **5-34** (6,60g), là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 6: Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este (6-39) của axit 6-Bromometyl-5-clo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylic

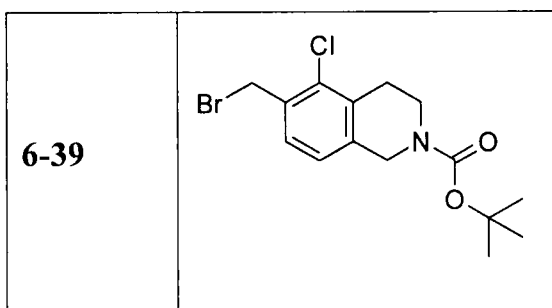


Thêm dung dịch chứa n-BuLi (177,0mL, 442mmol) vào dung dịch chứa N,N,N'-trimetyl-etan-1,2-diamin (45,0g, 442,0mmol) trong THF (500mL) ở -40°C trong N₂. Khuấy hỗn hợp ở -40°C trong 30 phút. Sau đó làm lạnh hỗn hợp đến -70°C, thêm hợp chất **6-35** (50,0g, 368mmol) trong THF (250mL) vào hỗn hợp phản ứng. Cho phép hỗn hợp ấm đến 0°C và khuấy trong 30 phút. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến -78°C và thêm n-BuLi (177,0mL, 442mmol) vào. Cho phép hỗn hợp ấm đến 10°C và làm lạnh đến -30°C trước khi thêm vào dung dịch chứa C₂Cl₆ (287,0g, 1,1mol) trong THF (600mL). Khuấy hỗn hợp trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Rót hỗn hợp phản ứng vào 1000mL 10% dung dịch HCl và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, cô đặc và tinh chế bằng sắc ký silicagel để thu được hợp chất **6-36** (36,7g).

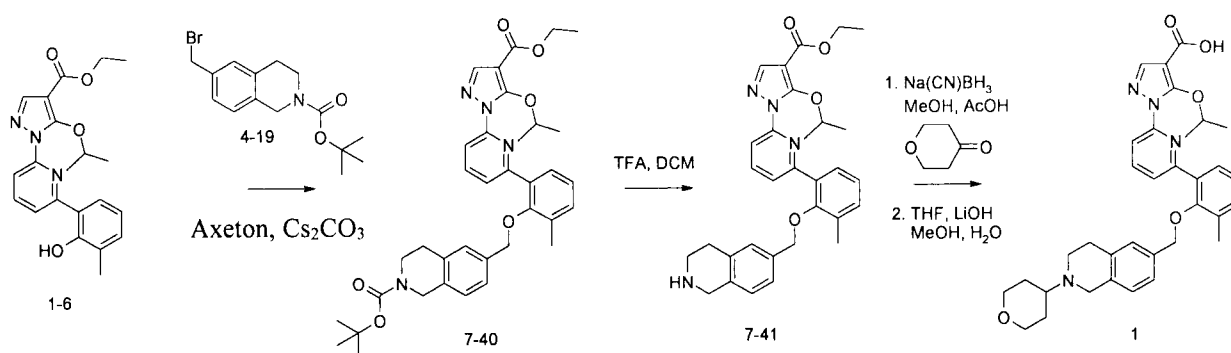
Thêm NH₄OAc (47,4g, 615mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **6-36** (105,0g, 615mmol) trong HOAc (700L) ở nhiệt độ trong phòng trong N₂. Thêm MeNO₂ (188,0g, 3,08mol) vào hỗn hợp phản ứng này và làm ấm hỗn hợp đến 40°C trong 12 giờ và sau đó khuấy ở 85°C trong 6 giờ. TLC thể hiện phản ứng được kết thúc. Làm ngừng hỗn hợp bằng H₂O và chiết bằng diclometan. Rửa các lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, cô đặc và tinh chế bằng sắc ký silicagel để thu được hợp chất **6-37** (97,5g).

Thêm LAH (34,1g, 899mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **6-37** (48,0g, 225mmol) trong THF (900mL) ở -20°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ và 50°C trong 30 phút. Làm ngừng hỗn hợp bằng H₂O và chiết bằng diclometan. Rửa các lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, và cô đặc để thu được hợp chất **6-38** (28,0g) mà được sử dụng một cách trực tiếp trong bước tiếp theo.

Hợp chất sau đây được tạo ra từ hợp chất trung gian **6-38** theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 5:



Ví dụ 7: Điều chế axit 5-isopropoxy-1-(6-{3-metyl-2-[2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-ylmetoxy]-phenyl}-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (1)



Gom hợp chất trung gian **1-6** (373,0mg, 0,88mmol), bromua **4-19** (287,1mg, 0,88mmol) và Cs_2CO_3 (573,5mg, 1,76mmol) trong axeton (11,0mL) và gia nhiệt đến 50°C trong 5 giờ. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô qua MgSO_4 , và cô đặc. Tinh chế vật liệu thu được by sắc ký silicagel (bằng cách sử dụng gradient từ 5 đến 100% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất trung gian mong muốn, **7-40** (502,0mg).

Hoà tan carbamat, **7-40**, (496,0mg, 0,79mmol) trong diclometan (4,0mL) và xử lý bằng TFA (1,0mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, làm trung hoà hỗn hợp bằng dung dịch NaHCO_3 bão hoà và tách các lớp bằng thuỷ tinh kỵ nước. Cô đặc phần lọc hữu cơ để thu được **7-41** (375,0mg).

Gom amin **7-41** (98,0mg, 0,19mmol) bằng sàng phân tử 4Å (30mg), tetrahydropyran 4-on (28μL, 0,28mmol), AcOH (20μL), và $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ (24mg, 0,38mmol) trong MeOH (4mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó gia nhiệt đến 50°C trong 12 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng THF (1,0mL) và

nước (1mL). Thêm LiOH (42,8mg, 1,86mmol) vào hỗn hợp này và gia nhiệt phản ứng đến 50°C trong 2 giờ. Sau đó, cô đặc hỗn hợp trong N₂, nghiền bằng 1:1 MeOH/DMSO, lọc qua thiết bị lọc ống tiêm 0,45 micron và tinh chế phân lọc bằng việc rửa giải gradient (từ 10 đến 100% MeCN/nước + 0,1% HCO₂H) trên Gilson RP-HPLC. Cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề **1** (64,0mg). MS, tia điện, m/z = 583,3 [M+H], RT 0,71 phút.

Ví dụ 7A: Quy trình tương tự với Ví dụ 7, tuy nhiên trong bước amin hoá khử Na(OAc)₃BH trong diclometan được thay thế đối với NaCNBH₃/AcOH/MeOH.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong ví dụ 7, bằng cách sử dụng các vật liệu khởi đầu thích hợp và điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **2**: MS, tia điện, m/z = 617,3 [M+H], RT 0,79 phút;

Hợp chất **37**: MS, tia điện, m/z = 541,3 [M+H], RT 0,75 phút;

Hợp chất **38**: MS, tia điện, m/z = 571,4 [M+H], RT 0,76 phút;

Hợp chất **39**: MS, tia điện, m/z = 555,3 [M+H], RT 0,73 phút;

Hợp chất **40**: MS, tia điện, m/z = 583,3 [M+H], RT 0,73 phút;

Hợp chất **41**: MS, tia điện, m/z = 569,3 [M+H], RT 0,73 phút;

Hợp chất **42**: MS, tia điện, m/z = 583,3 [M+H], RT 0,75 phút;

Hợp chất **109**: MS, tia điện, m/z = 569,4 [M+H], RT 0,77 phút;

Dung giải: ChiralPak AD-H Prep40% i-Propanol(1% iPrNH₂):CO₂ ở 80ml/phút, 100bar (10⁷Pa), 25°C

Hợp chất **111**: MS, tia điện, m/z = 569,4 [M+H], RT 0,77 phút;

Dung giải: ChiralPak AD-H Prep40% i-Propanol(1% iPrNH₂):CO₂ ở 80ml/phút, 100bar (10⁷Pa), 25°C

Hợp chất **113**: MS, tia điện, m/z = 583,3 [M+H], RT 0,75 phút;

Dung giải: Lux Cellulose 2 Prep 60% MeOH(1% iPrNH₂):CO₂ ở 55 ml/phút, 100bar (10⁷Pa), 25°C

Hợp chất **115**: MS, tia điện, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 0,75 phút;

Dung giải: Lux Cellulose 2 Prep 60% MeOH(1% iPrNH₂):CO₂ ở 55 ml/phút, 100 bar (10⁷Pa), 25°C

Hợp chất **144**: MS, tia điện, $m/z = 569,4$ [M+H], RT 0,77 phút.

Các hợp chất sau đây từ bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong ví dụ 7, bằng cách sử dụng phenol, **1-6**, bromua, **5-34**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **43**: MS, tia điện, $m/z = 555,4$ [M+H], RT 0,77 phút;

Hợp chất **44**: MS, tia điện, $m/z = 585,4$ [M+H], RT 0,80 phút;

Hợp chất **45**: MS, tia điện, $m/z = 569,3$ [M+H], RT 0,75 phút;

Hợp chất **46**: MS, tia điện, $m/z = 597,4$ [M+H], RT 0,76 phút;

Hợp chất **47**: MS, tia điện, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 0,76 phút;

Hợp chất **48**: MS, tia điện, $m/z = 597,4$ [M+H], RT 0,77 phút;

Hợp chất **104**: MS, tia điện, $m/z = 597,5$ [M+H], RT 0,80 phút;

Hợp chất **116**: MS, tia điện, $m/z = 597,4$ [M+H], RT 0,77 phút;

Dung giải: Lux Cellulose 2 Prep 65% MeOH(1% iPrNH₂):CO₂ ở 60 ml/phút, 125 bar (125x10⁵Pa), 25°C

Hợp chất **117**: MS, tia điện, $m/z = 597,4$ [M+H], RT 0,77 phút;

Dung giải: Lux Cellulose 2 Prep 65% MeOH(1% iPrNH₂):CO₂ ở 60 ml/phút, 125 bar (125x10⁵Pa), 25°C

Hợp chất **122**: MS, tia điện, $m/z = 581,5$ [M+H], RT 0,72 phút;

Dung giải: RegisPack Prep 15% IPA(1% dietylamin): CO₂ ở 12 ml/phút, 120 bar (120x10⁵Pa), 40°C

Hợp chất **123**: MS, tia điện, $m/z = 581,5$ [M+H], RT 0,72 phút.

Dung giải: RegisPack Prep 15% IPA(1% dietylamin): CO₂ ở 12 ml/phút, 120 bar (120x10⁵Pa), 40°C

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7, bằng cách sử dụng phenol, **2-8**, bromua, **4-19**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **3**: MS, tia điện, $m/z = 555,3$ [M+H], RT 0,64 phút;

Hợp chất **5**: MS, tia điện, $m/z = 587,2$ [M-H], RT 0,78 phút;

Hợp chất **8**: MS, tia điện, $m/z = 527,2$ [M+H], RT 0,69 phút;

Hợp chất **12**: MS, tia điện, $m/z = 555,3$ [M+H], RT 0,68 phút;

Hợp chất **13**: MS, tia điện, $m/z = 513,2$ [M+H], RT 0,70 phút;

Hợp chất **14**: MS, tia điện, $m/z = 541,3$ [M+H], RT 0,77 phút;

Hợp chất **15**: MS, tia điện, $m/z = 541,2$ [M+H], RT 0,68 phút;

Hợp chất **23**: MS, tia điện, $m/z = 543,3$ [M+H], RT 0,70 phút;

Hợp chất **24**: MS, tia điện, $m/z = 525,2$ [M+H], RT 0,72 phút;

Hợp chất **25**: MS, tia điện, $m/z = 539,3$ [M+H], RT 0,75 phút;

Hợp chất **61**: MS, tia điện, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 0,72 phút;

Hợp chất **62**: MS, tia điện, $m/z = 583,4$ [M+H], RT 0,72 phút;

Hợp chất **73**: MS, tia điện, $m/z = 611,4$ [M+H], RT 0,75 phút;

Hợp chất **75**: MS, tia điện, $m/z = 593,4$ [M-H], RT 0,72 phút;

Hợp chất **81**: MS, tia điện, $m/z = 585,1$ [M+H], Phương pháp A2, RT 1,42 phút;

Hợp chất **86**: MS, tia điện, $m/z = 569,4$ [M+H], RT 0,78 phút;

Hợp chất **87**: MS, tia điện, $m/z = 581,4$ [M+H], RT 0,80 phút;

Hợp chất **90**: MS, tia điện, $m/z = 583,4$ [M+H], RT 0,80 phút;

Hợp chất **91**: MS, tia điện, $m/z = 583,4$ [M+H], RT 0,83 phút;

Hợp chất **92**: MS, tia điện, $m/z = 571,4$ [M+H], RT 0,79 phút;

Hợp chất **102**: MS, tia điện, $m/z = 609,4$ [M+H], RT 0,83 phút;

Hợp chất **103**: MS, tia điện, $m/z = 609,4$ [M+H], RT 0,89 phút;

Hợp chất **188**: MS, tia điện, $m/z = 555,3$ [M+H], RT 0,58 phút;

Hợp chất **192**: MS, tia điện, $m/z = 555,3$ [M+H], RT 0,58 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7, bằng cách sử dụng phenol, **2-8**, bromua, **4-20**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **10**: MS, tia điện, $m/z = 555,2$ [M+H], RT 0,82 phút;

Hợp chất **89**: MS, tia điện, $m/z = 583,4$ [M+H], phương pháp A2, RT 1,80 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7a, bằng cách sử dụng phenol, **2-8**, bromua, **4-20**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **217**: MS, tia điện, $m/z = 569,3$ [M+H], 1,45 phút (phương pháp B2);

Hợp chất **218**: MS, tia điện, $m/z = 583,3$ [M+H], 1,52 phút (phương pháp B2);

Hợp chất **219**: MS, tia điện, $m/z = 599,3$ [M+H], 1,46 phút (phương pháp B2);

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7, bằng cách sử dụng phenol, **2-8**, bromua, **4-21**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **59**: MS, tia điện, $m/z = 541,3$ [M+H], RT 0,66 phút;

Hợp chất **85**: MS, tia điện, $m/z = 513,2$ [M+H], RT 0,71 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7, bằng cách sử dụng phenol, **2-8**, bromua, **4-22**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **100**: MS, tia điện, $m/z = 569,4$ [M+H], RT 0,77 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7, bằng cách sử dụng phenol, **2-8**, bromua, **4-23**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **130**: MS, tia điện, $m/z = 571,4$ [M+H], RT 0,69 phút (Phương pháp B1);

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7, bằng cách sử dụng phenol, **2-8**, bromua, **5-34**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **16**: MS, tia điện, $m/z = 541,2$ [M+H], RT 0,70 phút;

Hợp chất **27**: MS, tia điện, $m/z = 569,3$ [M+H], RT 0,70 phút;

Hợp chất **28**: MS, tia điện, $m/z = 569,3$ [M+H], RT 0,70 phút;

Hợp chất **30**: MS, tia điện, $m/z = 555,3$ [M+H], RT 0,77 phút;

Hợp chất **31**: MS, tia điện, $m/z = 555,3$ [M+H], RT 0,70 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7a, bằng cách sử dụng phenol, **2-8**, bromua, **5-34**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **105**: MS, tia điện, $m/z = 555,4$ [M+H], RT 0,72 phút

Dung giải: Chirapak AD-H, 20x250mm; MeOH đến 30mg/mL, 35% EtOH (1% DEA) trong heptan trong 18 phút, nhiệt độ môi trường và thu gom ở 290nm;

Hợp chất **106**: MS, tia điện, $m/z = 555,4$ [M+H], RT 0,72 phút

Dung giải: Chirapak AD-H, 20x250mm; MeOH đến 30 mg/mL, 35% EtOH (1% DEA) trong heptan trong 18 phút, nhiệt độ môi trường và thu gom ở 290nm;

Hợp chất **127**: MS, tia điện, $m/z = 569,4$ [M+H], RT 0,76 phút;

Hợp chất **139**: MS, tia điện, $m/z = 585,4$ [M+H], RT 0,74 phút

Dung giải: Chiracel OD-H, 20x250mm; 10%MeOH trong CO₂ ở 55,5g/phút trong 28 phút, 140 Bar, 40°C và thu gom ở 254nm;

Hợp chất **140**: MS, tia điện, $m/z = 569,4$ [M+H], RT 0,74 phút

Dung giải: Chiracel OD-H, 20x250mm; 10%MeOH trong CO₂ ở 58g/phút trong 30 phút, 120 Bar, 40°C và thu gom ở 254 nm;

Hợp chất **141**: MS, tia điện, $m/z = 569,4$ [M+H], RT 0,74 phút

Dung giải: Chiracel OD-H, 20x250mm; 10%MeOH trong CO₂ ở 58g/phút trong 30 phút, 120 Bar, 40°C và thu gom ở 254nm;

Hợp chất **142**: MS, tia điện, $m/z = 585,4$ [M+H], RT 0,74 phút

Dung giải: Chiracel OD-H, 20x250mm; 10%MeOH trong CO₂ ở 55,5g/phút trong 28 phút, 140Bar (140x10⁵Pa), 40°C và thu gom ở 254nm;

Hợp chất **191**: MS, tia điện, $m/z = 569,3$ [M+H], RT 0,61 phút;

Hợp chất **198**: MS, tia điện, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 0,66 phút (phương pháp B1);

Dung giải: LUX Amylose-2, 21x250mm35% (1:1:1MeOH:EtOH:iPA)+Et₂NH:CO₂, 80ml/phút, 110bar (110x10⁵Pa), 40°C

Hợp chất **199**: MS, tia điện, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 0,66 phút (phương pháp B1).

Dung giải: LUX Amylose-2, 21x250mm35% (1:1:1MeOH:EtOH:iPA)+Et₂NH:CO₂, 80ml/phút, 110bar (110x10⁵Pa), 40°C

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7, bằng cách sử dụng phenol, **2-8**, bromua, **6-39**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **17**: MS, tia điện, $m/z = 561,2$ [M+H], RT 0,77 phút;

Hợp chất **18**: MS, tia điện, $m/z = 589,3$ [M+H], RT 0,73 phút;

Hợp chất **19**: MS, tia điện, $m/z = 589,3$ [M+H], RT 0,73 phút;

Hợp chất **20**: MS, tia điện, $m/z = 559,3$ [M+H], RT 0,76 phút;

Hợp chất **21**: MS, tia điện, $m/z = 575,3$ [M+H], RT 0,83 phút;

Hợp chất **22**: MS, tia điện, $m/z = 575,3$ [M+H], RT 0,73 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7, bằng cách sử dụng phenol, **2-9**, bromua, **4-19**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **7**: MS, tia điện, $m/z = 547,2$ [M+H], RT 0,71 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7, bằng cách sử dụng phenol, **2-10**, bromua, **4-19**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **9**: MS, tia điện, $m/z = 581,2$ [M+H], RT 0,73 phút;

Hợp chất **83**: MS, tia điện, $m/z = 609,4$ [M+H], RT 0,79 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7, bằng cách sử dụng phenol, **2-10**, bromua, **4-21**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **93**: MS, tia điện, $m/z = 595,3$ [M+H], RT 0,80 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7, bằng cách sử dụng phenol, **2-10**, bromua, **5-34**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **84**: MS, tia điện, $m/z = 623,4$ [M+H], RT 0,83 phút;

Hợp chất **88**: MS, tia điện, $m/z = 595,3$ [M+H], RT 0,80 phút;

Hợp chất **107**: MS, tia điện, $m/z = 607,4$ [M+H], RT 0,77 phút;

Dung giải: Chirapak AD-H, 30x250mm; 50%Isopropanol:Hexan với 1%

Isopropylamin ở 88mL/phút, 100bar (10^7 Pa) CO₂, nhiệt độ môi trường.

Hợp chất **108**: MS, tia điện, $m/z = 607,4$ [M+H], RT 0,77 phút.

Dung giải: Chirapak AD-H, 30x250mm; 50%Isopropanol:Hexan với 1%

Isopropylamin ở 88mL/phút, 100bar (10^7 Pa) CO₂, nhiệt độ môi trường.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7, bằng cách sử dụng phenol, **2-11**, bromua, **4-19**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **52**: MS, tia điện, $m/z = 547,3$ [M-H], RT 0,70 phút;

Hợp chất **53**: MS, tia điện, $m/z = 575,3$ [M-H], RT 0,71 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7, bằng cách sử dụng phenol, **2-12**, bromua, **4-19**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **63**: MS, tia điện, $m/z = 559,3$ [M+H], RT 0,65 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7, bằng cách sử dụng phenol, **2-13**, bromua, **4-19**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **98**: MS, tia điện, $m/z = 555,4$ $[M+H]$, RT 0,76 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7, bằng cách sử dụng phenol, **2-13**, bromua, **5-34**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **99**: MS, tia điện, $m/z = 569,4$ $[M+H]$, RT 0,79 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7a, bằng cách sử dụng phenol, **2-14**, bromua, **5-34**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **124**: MS, tia điện, $m/z = 569,4$ $[M+H]$, RT 0,71 phút

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7, bằng cách sử dụng phenol, **3-15**, bromua, **4-19**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **6**: MS, tia điện, $m/z = 541,2$ $[M+H]$, RT 0,73 phút;

Hợp chất **32**: MS, tia điện, $m/z = 527,3$ $[M+H]$, RT 0,73 phút;

Hợp chất **34**: MS, tia điện, $m/z = 569,3$ $[M+H]$, RT 0,71 phút;

Hợp chất **35**: MS, tia điện, $m/z = 555,3$ $[M+H]$, RT 0,71 phút;

Hợp chất **36**: MS, tia điện, $m/z = 569,3$ $[M+H]$, RT 0,73 phút;

Hợp chất **110**: MS, tia điện, $m/z = 555,4$ $[M+H]$, RT 0,75 phút;

Dung giải: ChiralPak AD-H Prep 30% EtOH:CO₂ ở 80 ml/phút, 100bar (10⁷Pa), 25°C

Hợp chất **112**: MS, tia điện, $m/z = 555,4$ $[M+H]$, RT 0,75 phút.

Dung giải: ChiralPak AD-H Prep 30% EtOH:CO₂ ở 80 ml/phút, 100bar (10⁷Pa), 25°C

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7, bằng cách sử dụng phenol, **3-15**, bromua, **4-22**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **245**: MS, tia điện, $m/z = 583,1$ [M+H], RT 0,62 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7, bằng cách sử dụng phenol, **3-15**, bromua, **4-23**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **131**: MS, tia điện, $m/z = 585,4$ [M+H], RT 1,21 phút (Phương pháp B1);

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7, bằng cách sử dụng phenol, **3-15**, bromua, **4-24**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **205**: MS, tia điện, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 0,67 phút (Phương pháp B1);

Hợp chất **213**: MS, tia điện, $m/z = 555,3$ [M+H], RT 0,67 phút (Phương pháp B1);

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7, bằng cách sử dụng phenol, **3-15**, bromua, **5-34**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **114**: MS, tia điện, $m/z = 583,5$ [M+H], RT 0,62 phút;

Hợp chất **125**: MS, tia điện, $m/z = 569,4$ [M+H], RT 1,25 phút (Phương pháp B2);

Dung giải: LUX 5u Cellulose 2 Prep, 23% MeOH (1% Et₂NH) trong CO₂ ở 78ml/phút trong 21 phút, 160Bar (160x10⁵Pa), 40°C.

Hợp chất **126**: MS, tia điện, $m/z = 569,4$ [M+H], RT 1,25 phút (Phương pháp B2);

Dung giải: LUX 5u Cellulose 2 Prep, 23% MeOH (1% Et₂NH) trong CO₂ ở 78ml/phút trong 21 phút, 160Bar (160x10⁵Pa), 40°C.

Hợp chất **128**: MS, tia điện, $m/z = 583,5$ [M+H], RT 1,31 phút (Phương pháp B2);

Dung giải: Chiralcel OD-H, 20x250mm5,8% MeOH (khoảng 1% Et₂NH) trong CO₂ ở 85g/ phút, 160Bar (160x10⁵Pa), 40°C.

Hợp chất **129**: MS, tia điện, $m/z = 583,5$ [M+H], RT 1,31 phút (Phương pháp B2);

Dung giải: Chiralcel OD-H, 20x250mm5,8% MeOH (khoảng 1% Et₂NH) trong CO₂ ở 85g/phút, 160Bar (160x10⁵Pa), 40°C.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7a, bằng cách sử dụng phenol, 3-15, bromua, 4-23, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **216**: MS, tia điện, m/z = 555,3[M+H], RT 0,64 phút (Phương pháp B1);

Hợp chất **247**: MS, tia điện, m/z = 557,1[M+H], RT 1,21 phút (Phương pháp B2);

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7a, bằng cách sử dụng phenol, 3-15, bromua, 5-34, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **146**: MS, tia điện, m/z = 597,4 [M+H], RT 0,65 phút (Phương pháp B1);

Hợp chất **152**: MS, tia điện, m/z = 597,4 [M+H], RT 0,65 phút (Phương pháp B1);

Dung giải: Chiralcel OD-H, 20x250mm5,8% MeOH (khoảng 1% Et₂NH) trong CO₂ ở 85g/phút, 160Bar (160x10⁵Pa), 40°C;

Hợp chất **153**: MS, tia điện, m/z = 597,4 [M+H], RT 0,65 phút (Phương pháp B1);

Dung giải: Chiralcel OD-H, 20x250mm5,8% MeOH (khoảng 1% Et₂NH) trong CO₂ ở 85g/phút, 160Bar (160x10⁵Pa), 40°C;

Hợp chất **155**: MS, tia điện, m/z = 613,4 [M+H], RT 0,55 phút (Phương pháp B1);

Hợp chất **156**: MS, tia điện, m/z = 573,4 [M+H], RT 0,43 phút (Phương pháp B1);

Hợp chất **163**: MS, tia điện, m/z = 625,3 [M+H], RT 0,77 phút;

Hợp chất **164**: MS, tia điện, m/z = 555,3 [M+H], RT 0,71 phút;

Hợp chất **172**: MS, tia điện, m/z = 597,3 [M+H], RT 1,31 phút (Phương pháp B2);

Hợp chất **179**: MS, tia điện, m/z = 613,1 [M+H], RT 0,67 phút (Phương pháp B1);

Hợp chất **189**: MS, tia điện, m/z = 583,5 [M+H], RT 0,63 phút

Hợp chất **193**: MS, tia điện, m/z = 583,51 [M+H], RT 0,63 phút

Hợp chất **208**: MS, tia điện, m/z = 587,3 [M+H], RT 1,48 phút (Phương pháp B2);

Hợp chất **236**: MS, tia điện, $m/z = 597,3$ [M+H], RT 1,54 phút (Phương pháp A2);

Dung giải: LUX 5u Cellulose 1 Prep 7% EtOH:Heptan ở 10ml/phút

Hợp chất **238**: MS, tia điện, $m/z = 569,2$ [M+H], RT 0,60 phút;

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ **7a**, bằng cách sử dụng phenol, **3-17**, bromua, **5-34**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **135**: MS, tia điện, $m/z = 611,5$ [M+H], RT 0,86 phút;

Hợp chất **136**: MS, tia điện, $m/z = 611,5$ [M+H], RT 0,83 phút;

Hợp chất **137**: MS, tia điện, $m/z = 597,5$ [M+H], RT 0,84 phút;

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ **7a**, bằng cách sử dụng phenol, **3-18**, bromua, **5-34**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **148**: MS, tia điện, $m/z = 609,4$ [M+H], RT 0,81 phút;

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ **7a**, bằng cách sử dụng phenol, **3-19**, bromua, **5-34**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **133**: MS, tia điện, $m/z = 597,5$ [M+H], RT 0,81 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ **7a**, bằng cách sử dụng phenol, **3-20**, bromua, **5-34**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **134**: MS, tia điện, $m/z = 611,5$ [M+H], RT 0,85 phút;

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ **7a**, bằng cách sử dụng phenol, **3-21**, bromua, **5-34**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **149**: MS, tia điện, $m/z = 613,3$ [M+H], RT 0,74 phút;

Hợp chất **150**: MS, tia điện, $m/z = 599,5$ [M+H], RT 0,72 phút;

Hợp chất **151**: MS, tia điện, $m/z = 613,3$ [M+H], RT 0,74 phút;

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7a, bằng cách sử dụng phenol, 3-22, bromua, 4-19, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất 183: MS, tia điện, $m/z = 573,1$ [M+H], RT 0,53 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7a, bằng cách sử dụng phenol, 3-22, bromua, 5-34, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất 182: MS, tia điện, $m/z = 585,9$ [M+H], RT 0,55 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7a, bằng cách sử dụng phenol, 3-22, bromua, 4-19, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất 181: MS, tia điện, $m/z = 570,7$ [M+H], RT 0,61 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7a, bằng cách sử dụng phenol, 3-22, bromua, 5-34, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất 180: MS, tia điện, $m/z = 583,7$ [M+H], RT 0,64 phút.

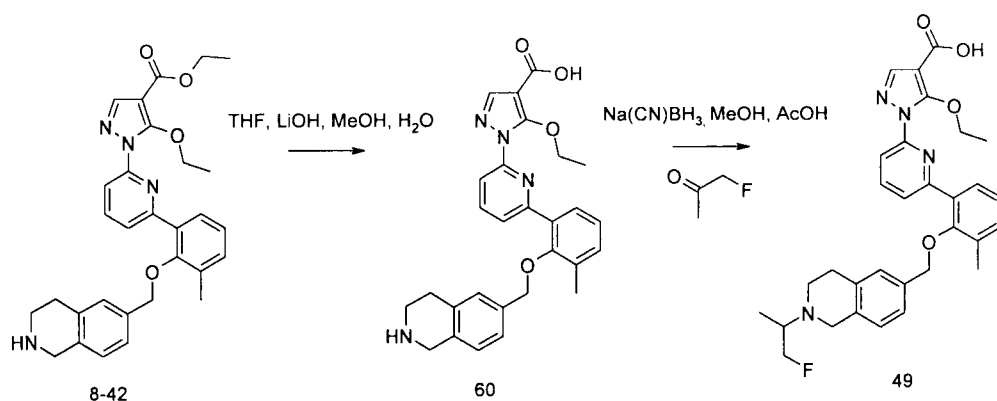
Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7a, bằng cách sử dụng phenol, 3-22, bromua, 4-19, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất 209: MS, tia điện, $m/z = 541,4$ [M+H], RT 0,52 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7a, bằng cách sử dụng phenol, 3-22, bromua, 5-34, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất 224: MS, tia điện, $m/z = 556,7$ [M+H], RT 0,52 phút.

Ví dụ 8: điều chế axit 5-etoxy-1-(6-{2-[2-(2-flo-1-metyl-etyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-ylmetoxy]-3-metyl-phenyl}-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (49)



Hoà tan amin, **8-42** (2,94g, 5,74mmol) trong metanol (20mL), THF (20mL) và nước (10mL). Thêm LiOH (0,971g, 40,60mmol) vào dung dịch này và gia nhiệt hỗn hợp ở 50°C trong 2 giờ. Làm mát phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột pha ngược trên C18 (sử dụng dung môi gradient từ 5 đến 95% MeCN/H₂O + 0,1% TFA) để thu được **60** (2,94g). MS, tia điện, $m/z = 485,1$ [M+H], RT 0,68 phút).

Gom axit amin **60** (78,0mg, 0,15mmol) bằng sàng phân tử 4Å (20mg), 1-flopropan-2-on (100μL), AcOH (25,0μL), và Na(CN)BH₃ (29,2mg, 0,44mmol) trong MeOH (4mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó gia nhiệt đến 50°C trong 12 giờ. Sau đó, cô đặc trong N₂, nghiền bằng 1:1 MeOH/DMSO, lọc qua đệm ống tiêm 0,45micron và tinh chế phân lọc bằng việc tách rửa gradient (từ 10 đến 100% MeCN/nước + 0,1% HCO₂H) trên Gilson RP-HPLC. Cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề **49** (70,0mg). MS, tia điện, $m/z = 545,3$ [M+H], RT 0,72 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 8, bằng cách sử dụng các vật liệu khởi đầu thích hợp và điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **64**: MS, tia điện, $m/z = 583,4$ [M+H], RT 0,70 phút;

Hợp chất **65**: MS, tia điện, $m/z = 597,4$ [M+H], RT 0,75 phút;

Hợp chất **66**: MS, tia điện, $m/z = 597,4$ [M+H], RT 0,72 phút;

Hợp chất **67**: MS, tia điện, $m/z = 625,5$ [M+H], RT 0,78 phút;

Hợp chất **68**: MS, tia điện, $m/z = 569,4$ [M+H], RT 0,68 phút;

Hợp chất **69**: MS, tia điện, $m/z = 583,4$ [M+H], RT 0,70 phút;

Hợp chất **70**: MS, tia điện, $m/z = 605,4$ [M+H], RT 0,71 phút;

Hợp chất **71**: MS, tia điện, $m/z = 569,4$ [M+H], RT 0,71 phút;

Hợp chất **76**: MS, tia điện, $m/z = 597,4$ [M+H], RT 0,79 phút;

Hợp chất **77**: MS, tia điện, $m/z = 569,4$ [M+H], RT 0,69 phút;

Hợp chất **78**: MS, tia điện, $m/z = 583,4$ [M+H], RT 0,71 phút;

Hợp chất **79**: MS, tia điện, $m/z = 597,4$ [M+H], RT 0,75 phút;

Hợp chất **80**: MS, tia điện, $m/z = 611,4$ [M+H], RT 0,74 phút;

Hợp chất **94**: MS, tia điện, $m/z = 587,4$ [M+H], RT 0,80 phút;

Hợp chất **95**: MS, tia điện, $m/z = 597,4$ [M+H], RT 0,82 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 8, bằng cách sử dụng phenol, **3-16**, bromua, **4-19**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **50**: MS, tia điện, $m/z = 505,2$ [M+H], RT 0,66 phút;

Hợp chất **51**: MS, tia điện, $m/z = 561,3$ [M+H], RT 0,70 phút;

Hợp chất **54**: MS, tia điện, $m/z = 589,3$ [M+H], RT 0,72 phút;

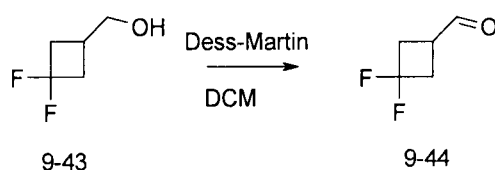
Hợp chất **55**: MS, tia điện, $m/z = 575,2$ [M+H], RT 0,71 phút;

Hợp chất **56**: MS, tia điện, $m/z = 563,3$ [M+H], RT 0,74 phút;

Hợp chất **57**: MS, tia điện, $m/z = 623,3$ [M+H], RT 0,80 phút;

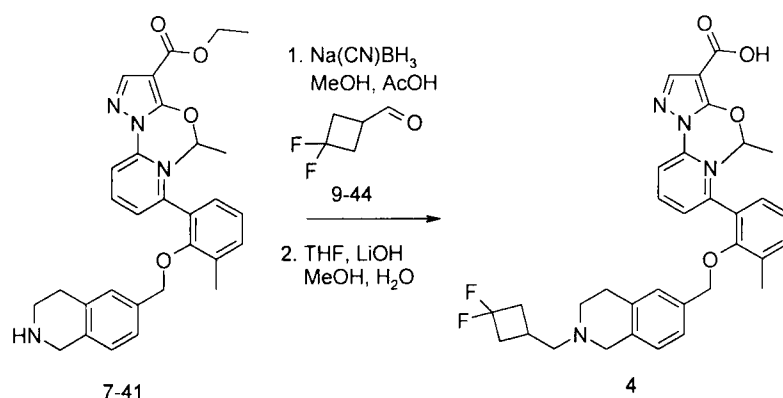
Hợp chất **58**: MS, tia điện, $m/z = 563,2$ [M+H], RT 0,76 phút.

Ví dụ9: Điều chế hợp chất trung gian 3,3-diflo-xylobutan carbaldehyt (9-44)



Thêm Dess-Martin periodinan (2,6g, 6,1mmol) vào hỗn hợp gồm 3,3-difloxybutylmetanol, **9-43**, (0,5g, 4,0mmol) và NaHCO₃ (1,4g, 16,0mmol) trong diclometan (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy bần nhào thu được trong bóng tối trong 15 lần sau đó rót vào dung dịch chứa nước NaHCO₃ bão hoà. Lọc hỗn hợp thu được qua thuỷ tinh kỵ nước bằng diclometan dư. Rửa phần lọc hữu cơ bằng nước Na₂S₂O₅ bão hoà và sau đó tách bằng thuỷ tinh kỵ nước khác. Làm khô phần lọc qua MgSO₄, và sau đó lọc qua đệm đất diatomit bằng cách sử dụng diclometan. Tất cả nhưng khoảng 5mL diclometan được loại bỏ bằng việc chưng cất đường ngắn ở áp suất không khí (nhiệt độ bề 50°C). Làm mát dung dịch còn lại đến -78°C trong 15 phút để làm kết tủa chất rắn periodinan còn lại. Loại bỏ dung môi bằng ống thuốc tiêm và chuyển qua thiết bị lọc Millipore 0,45micron. Phần lọc chứa sản phẩm thô aldehyt **9-44** (khoảng 0,1M trong diclometan) được sử dụng mà không cần tinh chế hoặc cô đặc thêm.

Ví dụ 10: Điều chế axit 1-(6-{2-[2-(3,3-diflo-xylobutylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-ylmetoxy]-3-metyl-phenyl}-pyridin-2-yl)-5-isopropoxy-1H-pyrazol-4-carboxylic (4**)**



Gom amin **7-41** (56,0mg, 0,11mmol) bằng sàng phân tử 4Å (20mg), 3,3-difloxybutancarboxaldehyt, **9-44**, (100μL, 0,21mmol), AcOH (20μL), và Na(CN)BH₃ (20,01mg, 0,32mmol) trong MeOH (2,0mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó gia nhiệt đến 50°C trong 12 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng THF (1,0mL) và nước (1,0mL). Thêm LiOH (14,68mg, 0,64mmol) vào hỗn hợp này và gia nhiệt phản ứng đến 50°C trong 2 giờ. Sau đó, cô đặc trong N₂, nghiền bằng 1:1 MeOH/DMSO, lọc qua dụng cụ lọc ống tiêm 0,45micron và tinh chế phân lọc bằng

việc tách rửa gradient (từ 10 đến 100% MeCN/nước + 0,1% HCO₂H) trên Gilson RP-HPLC. Cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề **4** (40,0mg). MS, tia điện, m/z = 603,4 [M+H], RT 0,78 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 10, bằng cách sử dụng amin thích hợp, các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

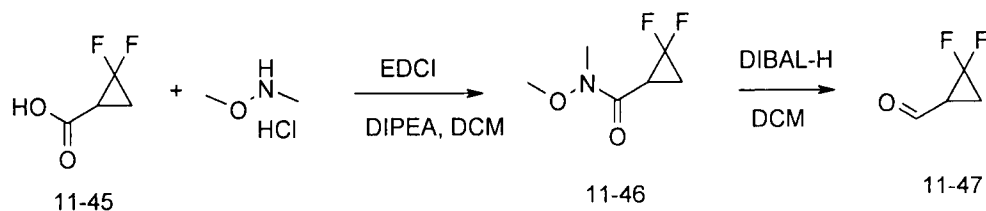
Hợp chất **26**: MS, tia điện, $m/z = 575,3$ [M+H], RT 0,73 phút;

Hợp chất **29**: MS, tia điện, $m/z = 589,3$ [M+H], RT 0,77 phút;

Hợp chất 82: MS, tia điện, $m/z = 561,3$ [M+H], RT 0,82 phút;

Hợp chất **96**: MS, tia điện, $m/z = 589,4$ $[M+H]$, RT 0,96 phút.

Ví dụ 11: Điều chế hợp chất trung gian 2,2-diflo-xyclopropan carbaldehyt (10-46)

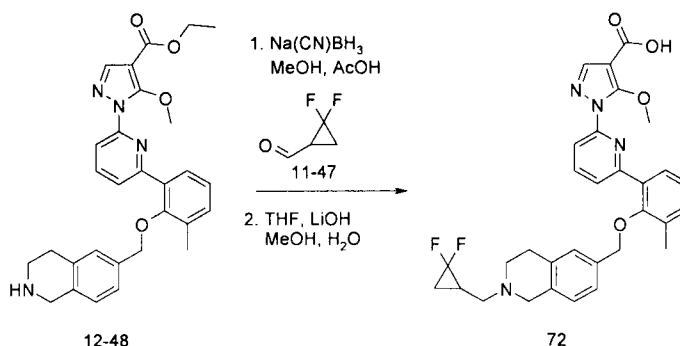


Thêm EDCI (1,4g, 7,1mmol) vào hỗn hợp gồm N,O-dimetylamin hydroclorua (600mg, 6,2mmol) và axit 2,2-difloxypropion carboxylic, **11-45**, (580mg, 4,8mmol) trong diclometan (15mL) ở nhiệt độ trong phòng. Thêm N,N-Diisopropyletylamin (3,3mL, 19,0mmol) vào và khuấy hỗn hợp trong 3 giờ. Thêm dung dịch chứa 1N HCl vào, tiếp theo khuấy mạnh trong 10 phút. Tách pha hữu cơ bằng cách sử dụng thủy tinh kỹ nước và áp dụng một cách trực tiếp vào 10g mẫu SiO₂. Tinh chế vật liệu thô trên vỏ 50g HP-Sil SNAP (Biotage) tách rửa bằng 9:1 diclometan/MeOH. Loại bỏ dung môi ra khỏi sản phẩm chứa các phân đoạn qua việc chưng cất đường ngắn ở áp suất không khí (nhiệt độ bể bằng 70°C) để thu được **11-46** (605mg).

Xử lý nhỏ giọt dung dịch chứa **11-46**, (605mg, 3,66mmol) trong diclometan ở -78°C bằng DIBAL-H (4,2mL, 1,0M trong diclometan) và sau đó khuấy 2,5 giờ ở -78°C. Làm ngừng phản ứng bằng việc bổ sung dung dịch muối Rochelle trong nước bão hoà. Thêm thể tích nước cần bằng vào và làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ trong

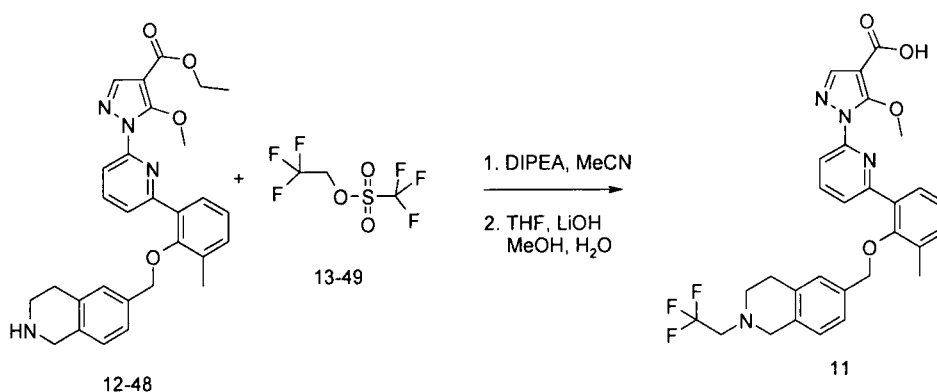
phòng. Khuấy mạnh hỗn hợp trong 3 giờ, tiếp theo tách pha hữu cơ bằng thủy tinh kỵ nước. Loại bỏ diclometan bằng việc chưng cất đương ngắn ở áp suất không khí (nhiệt độ bể = 62°C) để thu được **11-47** (389mg).

Ví dụ 12: Điều chế axit 1-(6-{2-[2-(2,2-diflo-xycloropropylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-ylmetoxy]-3-metyl-phenyl}-pyridin-2-yl)-5-metoxi-1H-pyrazol-4-carboxylic (72**)**



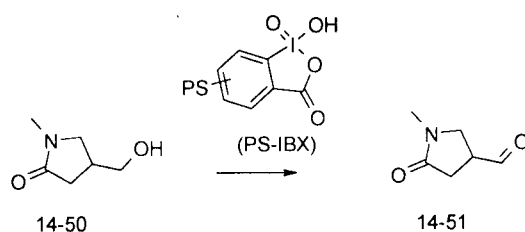
Gom amin **12-48** (90,0mg, 0,18mmol) bằng sàng phân tử 4Å (20mg), 2,2-diflo-xycloropancarboxaldehyt, **11-47**, (60,0mg, 0,54mmol), AcOH (20μL), và Na(CN)BH_3 (34,0mg, 0,54mmol) trong MeOH (4,0mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó gia nhiệt đến 50°C trong 12 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng THF (1,0mL) và nước (1,0mL). Thêm LiOH (33,00mg, 1,43mmol) vào hỗn hợp này và gia nhiệt phản ứng đến 50°C trong 2 giờ. Sau đó, cô đặc trong N_2 , nghiền bằng 1:1 MeOH/DMSO, lọc qua thiết bị lọc ống tiêm 0,45micron và tinh chế phân lọc bằng tách rửa gradient (từ 10 đến 100% MeOH/nước + 0,1% HCO_2H) trên Gilson RP-HPLC. Cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề **72** (7,0mg). MS, tia điện, $m/z = 561,3$ $[\text{M}+\text{H}]$, Phương pháp A2, RT 1,59 phút.

Ví dụ 13: Tinh chế axit 5-metoxi-1-(6-{3-metyl-2-[2-(2,2,2-triflo-etyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-ylmetoxy]-phenyl}-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (11**)**



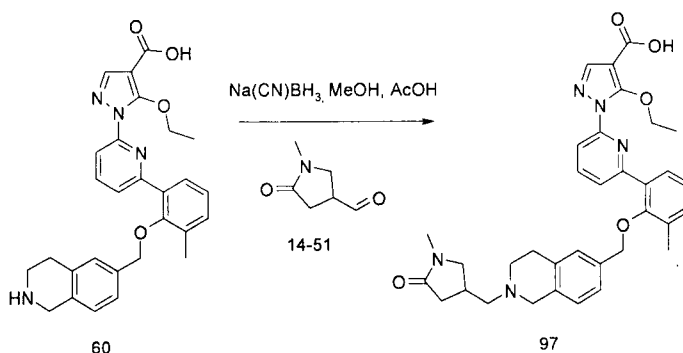
Thêm 2,2,2-Trifloetyl triflat, **13-49**, (36,0 μ L, 0,23mmol) vào hỗn hợp gồm hợp chất trung gian **12-48** (106,0mg, 0,21mmol) và N,N-diisopropyletylamin (190 μ L, 1,10mmol) trong MeCN (5,0mL). Gia nhiệt hỗn hợp đến 45°C trong 4 giờ và sau đó cô đặc trong chân không. Hoà tan lại phần còn lại trong 5mL THF/MeOH/nước (2:2:1) và xử lý bằng LiOH (25,0mg, 1,10mmol). Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp đến 50°C trong 2 giờ trước khi loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế phần thô còn lại bằng việc tách rửa gradient trên vỏ 30g KP-C18 SNAP (Biotage) bằng cách sử dụng gradient từ 5 đến 95% MeCN/nước + 0,1% TFA để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề **11** (103mg). MS, tia điện, m/z = 553,2 [M+H], Phương pháp A2, RT 1,13 phút.

Ví dụ 14: Điều chế hợp chất trung gian 1-metyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbaldehyt (14-51)



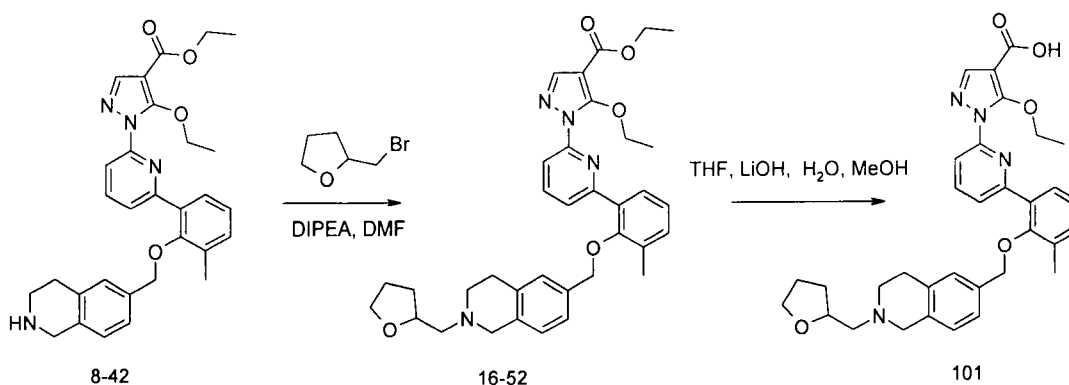
Gom rượu **14-50** (0,20g, 1,55mmol) bằng nhựa IBX được gắn kết polystyren (5,81g) trong diclometan (20,0mL) trong lọ nhỏ bọc kín 40mL và quay kết thúc trong 20 giờ. Lọc bỏ hỗn hợp phản ứng ra khỏi nhựa và rửa nhựa vài lần [thứ nhất bằng diclometan (10mL), tiếp theo bằng 1:1 diclometan/MeOH (20mL), một lần nữa bằng 1:1 diclometan/MeOH (20mL), và cuối cùng bằng diclometan (10mL)]. Cô đặc phần lọc gom lại trong dòng N₂ để thu được hỗn hợp gồm **14-50** và sản phẩm mong muốn **14-51**.

Ví dụ 15: Điều chế axit 5-etoxy-1-(6-{3-metyl-2-[2-(1-metyl-5-oxo-pyrrolidin-3-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-ylmetoxy]-phenyl}-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (97)



Gom axit amin **60** (40,0mg, 0,07mmol) bằng sàng phân tử 4Å (20mg), **14-51** (51,0mg, 0,200mmol), AcOH (15,0μL), và Na(CN)BH₃ (13,2mg, 0,20mmol) trong MeOH (2,0mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó gia nhiệt đến 50°C trong 12 giờ. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột pha ngược trên C18 (sử dụng gradient dung môi từ 5 đến 95% MeCN/H₂O + 0,1% TFA) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề **97** (27,0mg). MS, tia điện, m/z = 596,4 [M+H], RT 0,80 phút.

Ví dụ 16: Điều chế axit 5-etoxy-1-(6-{3-metyl-2-[2-(tetrahydro-furan-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-ylmetoxy]-phenyl}-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (101)



Thêm 2-bromometyltetrahydrofuran (8,0mg, 0,05mmol) vào hỗn hợp gồm amin **8-42** (100,0mg, 0,20mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,10mL, 0,59mmol) trong DMF (1,00mL) trong DMF (0,06mL). Chiếu xạ hỗn hợp ở 100°C trong 10 phút và làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Thêm bromua dư (76,0mg) vào và chiếu xạ phản ứng

nhiều lần và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và tinh chế phân lọc bằng HPLC (sử dụng gradient dung môi từ 10 đến 95% MeCN/H₂O + 0,1% axit formic) để thu được **16-52** (6,0mg).

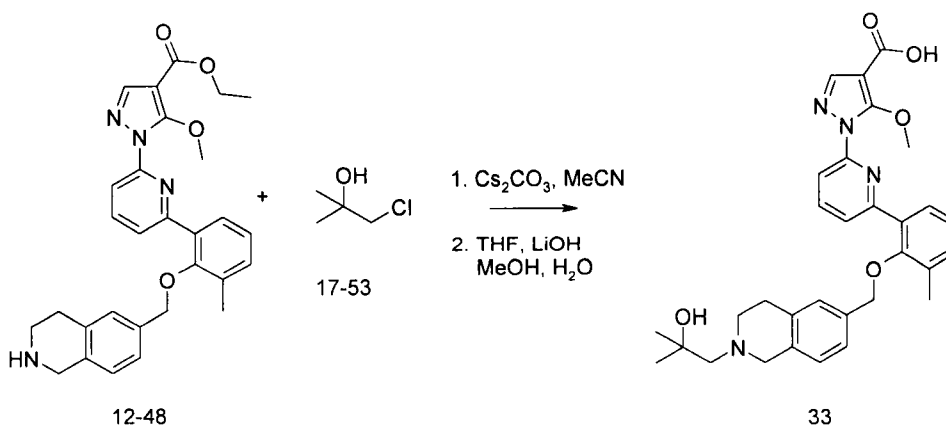
Pha loãng **16-52** (6,0mg) bằng THF (1,0mL), nước (1,0mL) và MeOH (1,0mL). Thêm LiOH (5,0mg) vào hỗn hợp này và gia nhiệt phản ứng đến 50°C trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, axit hoá bằng 4N HCl trong 1,4-dioxan và lọc. Tinh chế phân lọc bằng HPLC (sử dụng gradient dung môi từ 10 đến 95% MeCN/H₂O + 0,1% axit formic) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề **101** (1,0mg). MS, tia điện, m/z = 569,4 [M+H], RT 0,88 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 16, bằng cách sử dụng các vật liệu khởi đầu thích hợp và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **138**: MS, tia điện, $m/z = 639,4$ [M+H], RT 1,16 phút;

Hợp chất **160**: MS, tia điện, $m/z = 563,3$ [M+H], RT 0,96 phút.

Ví dụ 17: Điều chế axit 1-(6-{2-[2-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-ylmetoxy]-3-metyl-phenyl}-pyridin-2-yl)-5-metoxi-1H-pyrazol-4-carboxylic (33)



Hoà tan hợp chất trung gian **12-48** (90,0mg, 0,18mmol) trong MeCN (5,0mL) mà thêm Cs₂CO₃ (117,9mg, 0,36mmo) và clorua **17-53** (29,5mg, 0,27mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp đến 50°C trong 10 giờ. Làm mát phản ứng, chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô qua MgSO₄, và cô đặc. Tinh chế vật liệu thu được bằng tách rửa gradient trên vỏ 30g KP-C18 SNAP (Biotage) bằng cách sử dụng gradient từ 15 đến

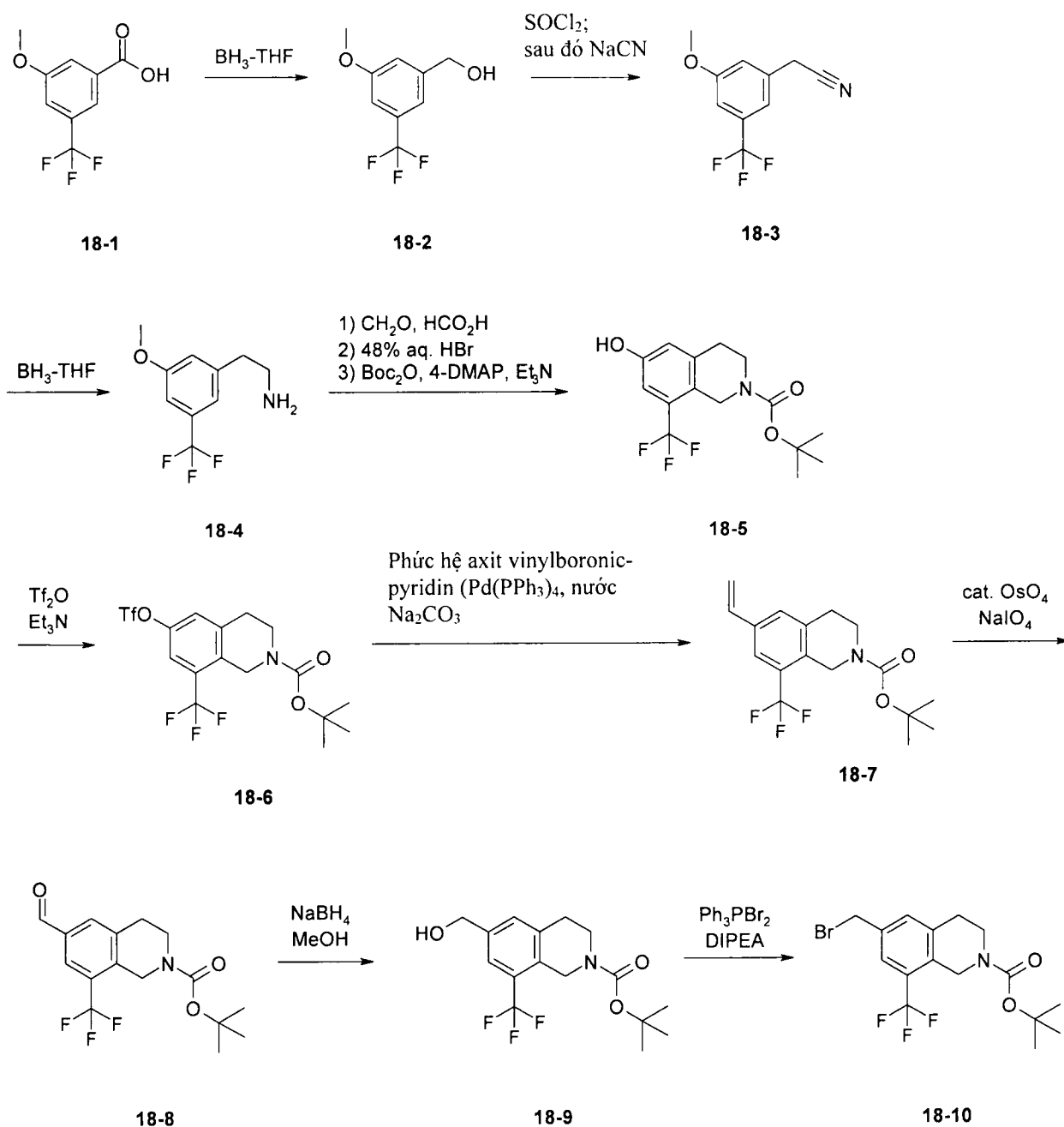
65% MeCN/nước + 0,1% TFA để thu được hợp chất trung gian este. Hoà tan este trong 5mL THF/MeOH/nước (2:2:1) và xử lý bằng LiOH (25,0mg, 1,10mmol). Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp đến 50°C trong 2 giờ trước khi loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế phần thô còn lại bằng việc tách rửa gradient trên vỏ 30g KP-C18 SNAP (Biotage) bằng cách sử dụng gradient từ 15 đến 65% MeCN/nước + 0,1% TFA để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề **33** (103,0mg). MS, tia điện, $m/z = 543,2$ [M+H], RT 0,68 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 17, bằng cách sử dụng vật liệu khởi đầu thích hợp và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **74**: MS, tia điện, $m/z = 577,3$ [M+H], RT 0,67 phút;

Hợp chất **168**: MS, tia điện, $m/z = 587,3$ [M+H], RT 0,70 phút.

Ví dụ 18: Điều chế tert-butyl este (18-10) của axit 6-Bromometyl-8-triflometyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylic



Hoà tan axit thương mại **18.1** (5,0g, 22,7mmol) trong THF (30mL) ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nhỏ giọt 1M dung dịch boran trong THF (34,0mL, 34,0mmol) vào qua ống tiêm. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp đến 55°C o/n trước khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng và làm ngừng bằng nước (5mL). Sau khi khuấy trong 5 phút, thêm 12mL 2N HCl vào và khuấy hỗn hợp 1 giờ. Sau đó, thêm diclometan (50mL) và nước (50mL) vào và tách các pha thu được bằng thuỷ tinh kỵ nước. Làm khô tiếp lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 , sau đó lọc lại. Cô đặc trong chân không để thu được chất dầu mà được tinh chế bằng việc tách rửa gradient (từ 5 đến 100% EtOAc/heptan) trên vỏ 100g KP-

Sil SNAP (Biotage). Cô đặc các phân đoạn sản phẩm phân phối hợp chất trung gian **18.2** (3,2g)

Thêm thionyl clorua (SOCl_2) (2,3mL, 31,5mmol) vào dung dịch chứa rượu **18.2** (3,2g, 15,5mmol) trong diclometan (20mL) trong N_2 ở -10°C . Sau 5 phút, loại bỏ bể làm mát và gia nhiệt hỗn hợp đến hồi lưu trong 6 giờ. Làm mát dung dịch thu được đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong chân không. Sau đó, tạo đồng sôi bằng PhMe (2 x 10mL) và sau đó hoà tan trong DMF (20mL). Thêm chất rắn NaCN (840mg, 17,1mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp đến 45°C o/n. Khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp bằng nước (25mL), nước muối (25mL), và EtOAc (50mL). Tách các lớp và làm khô phần hữu cơ qua Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng việc tách rửa gradient (từ 5 đến 100% EtOAc/heptan) trên vỏ 100g KP-Sil SNAP (Biotage). Cô đặc các phân đoạn sản phẩm trong chân không để thu được **18-3** (3,0g).

Thêm nhỏ giọt 1M dung dịch boran trong THF (35mL, 35mmol) qua ống tiêm vào dung dịch chứa **18-3** (3,0g, 13,9mmol) trong THF (25mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp đến 55°C o/n trước khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng và làm ngừng bằng nước (5mL). Sau 5 phút khuấy, thêm HCl (8mL) được cô đặc vào và tiếp tục khuấy trong 1 giờ. Sau đó, pha loãng hỗn hợp bằng nước (20mL), và xử lý bằng NaOH dạng rắn cho đến khi có tính kiềm. Thêm diclometan (50mL) và nước muối (25mL) vào sau đó tách các lớp bằng thuỷ tinh kỹ nước. Tinh chế amin thô bằng việc tách rửa gradient (từ 5 đến 95% MeCN/nước + 0,1% TFA) trên vỏ 120g KP-C18 SNAP (Biotage). Phần cô đặc của các phân đoạn trong chân không thu được hợp chất trung gian muối TFA (2,93g) mà được hoà tan trong HCO_2H (30mL) và xử lý bằng 37% nước HCHO (0,66mL, 8,8mmol). Khuấy hỗn hợp ở 50°C o/n, sau đó cô đặc trong chân không để thu được chất rắn thô mà được hoà tan ngay trong 48% nước HBr (25mL). Gia nhiệt dung dịch này đến 100°C o/n, sau đó cô đặc trong chân không. Tạo đồng sôi vật liệu thô bằng PhMe (3 x 15mL), sau đó tạo bùn trong diclometan (50mL) và DMF (10mL). Thêm Et_3N (1,9mL, 0,82mmol) và ít tinh thể 4-DMAP vào. Thêm Boc_2O (2,0g, 9,1mmol) vào trong một phần và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng o/n. Thêm dung dịch NH_4Cl bão hoà (50mL) vào và tách các lớp bằng thuỷ tinh kỹ nước. Cô đặc phần hữu cơ trong chân không để thu được phần còn lại thô mà được

tinh chế bằng việc tách rửa gradient (từ 5 đến 100% EtOAc/heptan) trên vỏ 100g KP-Sil SNAP (Biotage). Cô đặc các phân đoạn sản phẩm thu được **18-5** (540mg).

Thêm TiF_2O (0,27mL, 1,6mmol) qua ống tiêm vào hỗn hợp gồm **18-5** (540mg, 1,46mmol), Et_3N (0,31mL, 2,2mmol) và 4-DMAP (18mg, 0,15mmol) trong diclometan (25ml) được làm mát đến 0°C . Khuấy hỗn hợp kèm làm ấm đến nhiệt độ trong phòng o/n, và sau đó làm ngừng bằng NaHCO_3 bão hoà (30mL). Tách các lớp thu được bằng thuỷ tinh kỹ nước và cô đặc phần hữu cơ trong N_2 . Tinh chế phần còn lại thô bằng việc tách rửa gradient (từ 5 đến 30% EtOAc/heptan) trên vỏ 50g HP-Sil SNAP (Biotage). Cô đặc chứa các phân đoạn sản phẩm trong chân không thu được **18-6** (460mg).

Gom triflat **18-6** (460mg, 1,02mmol) bằng phức hệ axit vinylboronic-pyridin (250mg, 1,04mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (60mg, 0,05mmol) trong hỗn hợp gồm DME (9mL) và 2M dung dịch nước Na_2CO_3 . Chiếu xạ hỗn hợp trong vi sóng Biotage ở 120°C trong 40 phút. Khi làm mát, sau đó cô đặc hỗn hợp trong N_2 , và chất rắn thô và nghiền bằng diclometan. Sau đó, tinh chế phần lọc diclometan bằng việc tách rửa gradient (từ 5 đến 80% EtOAc/heptan) bằng cách sử dụng vỏ 50g HP-Sil SNAP (Biotage). Các phân đoạn sản phẩm được cô đặc trong chân không để thu được **18-7** (275mg).

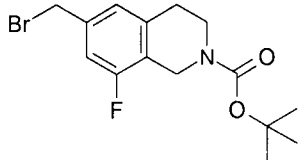
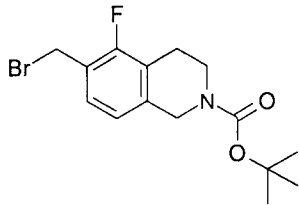
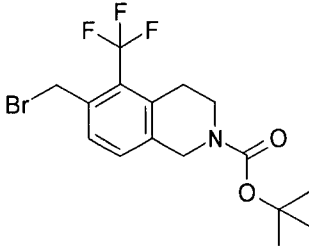
Gom styren **18-7** (275mg, 0,84mmol) và NaIO_4 (630mg, 2,95mmol) trong hỗn hợp gồm THF (12mL) và nước (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Thêm OsO_4 (0,13mL, 0,017mmol, 4% trọng lượng trong H_2O) qua ống thuốc tiêm và khuấy mạnh bùn thu được o/n ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, lọc bùn qua thuỷ tinh và cô đặc trong chân không. Hoà tan phần còn lại trong diclometan (20mL), và rửa bằng dung dịch nước thiosulfat bão hoà (25mL). Sau đó, tách các lớp bằng thuỷ tinh kỹ nước và phần hữu cơ được cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thô bằng việc tách rửa gradient (từ 5 đến 60% EtOAc/heptan) trên vỏ 25g HP-Sil SNAP (Biotage) thu được **18-8** (228mg).

Hoà tan aldehyt **18-8** (225mg, 0,683mmol) trong THF (5mL) và sau đó MeOH (5mL). Thêm NaBH_4 rắn (40mg, 1,1mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Thêm nước NH_4Cl bão hoà (khoảng 50mL) vào và khuấy hỗn hợp trong 15 phút. Thêm EtOAc (100ml) và nước muối (100mL) vào, sau đó tách các

lớp. Làm khô phần hữu cơ qua Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng việc tách rửa gradient (từ 5 đến 100% EtOAc/heptan) trên vỏ 50g HP-Sil SNAP (Biotage). Cô đặc các phân đoạn sản phẩm trong chân không thu được **18-9** (225mg).

Thêm Ph_3PBr_2 rắn (450mg, 1,02mmol) vào hỗn hợp gồm **18-9** (225mg, 0,68mmol) và DIPEA (0,21mL, 1,2mmol) trong diclometan ở 0°C . Khuấy hỗn hợp trong 1 giờ và sau đó cô đặc trong chân không. Tinh chế bromua thô bằng việc tách rửa gradient (từ 5 đến 40% EtOAc/heptan) trên vỏ 25g HP-Sil SNAP (Biotage) để thu được **18-10** (248mg).

Tương tự, các bromua sau đây được tạo ra từ các vật liệu khởi đầu thích hợp như được mô tả trong Ví dụ 18:

18-11	
18-12	
18-13	

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7a, bằng cách sử dụng phenol, **2-8**, bromua, **18-10**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **158**: MS, tia điện, $m/z = 623,3$ $[\text{M}+\text{H}]$, RT 1,34 phút (Phương pháp B2).

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7a, bằng cách sử dụng phenol, 3-15, bromua, 18-10, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **157**: MS, tia điện, $m/z = 637,3$ $[M+H]$, RT 0,67 phút (Phương pháp B2).

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7a, bằng cách sử dụng phenol, 2-8, bromua, 18-11, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **201**: MS, tia điện, $m/z = 573,3$ $[M+H]$, RT 1,14 phút (Phương pháp B2);

Hợp chất **202**: MS, tia điện, $m/z = 589,3$ $[M+H]$, RT 1,14 phút (Phương pháp B2);

Hợp chất **229**: MS, tia điện, $m/z = 587,3$ $[M+H]$, RT 1,46 phút (Phương pháp B2);

Dung giải: LUX 5u Cellulose 3 Prep14% (1:1:1 MeOH:EtOH:iPA):CO₂, 40°C, 110bar (110x10⁵Pa), 80ml/phút

Hợp chất **230**: MS, tia điện, $m/z = 559,3$ $[M+H]$, RT 1,46 phút (Phương pháp B2).

Dung giải: LUX 5u Cellulose 3 Prep14% (1:1:1 MeOH:EtOH:iPA):CO₂, 40°C, 110bar (110x10⁵Pa), 80ml/phút

Hợp chất **253**: MS, tia điện, $m/z = 559,4$ $[M+H]$, RT 1,20 phút (Phương pháp A2) (Med Polar Long).

Hợp chất **254**: MS, tia điện, $m/z = 559,3$ $[M+H]$, RT 1,20 phút (Phương pháp A2) (Med Polar Long).

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7a, bằng cách sử dụng phenol, 2-8, bromua, 18-12, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **177**: MS, tia điện, $m/z = 545,2$ $[M+H]$, RT 0,68 phút (Phương pháp B1);

Hợp chất **187**: MS, tia điện, $m/z = 575,3$ $[M+H]$, RT 1,13 phút (Phương pháp B2);

Hợp chất **231**: MS, tia điện, $m/z = 589,3$ $[M+H]$, RT 1,26 phút (Phương pháp B2);

Dung giải: LUX 5u Cellulose 4 Prep 20% 1:1:1 MeOH:EtOH:iPA (0,1% Et₂NH):CO₂ ở 75 ml/phút, 130bar (130x10⁵Pa), 40°C

Hợp chất **234**: MS, tia điện, $m/z = 589,3$ $[M+H]$, RT 1,26 phút (Phương pháp B2);

Dung giải: LUX 5u Cellulose 4 Prep 20% 1:1:1 MeOH:EtOH:iPA (0,1% Et₂NH):CO₂ ở 75ml/phút, 130bar (130x10⁵Pa), 40°C

Hợp chất **251**: MS, tia điện, $m/z = 559,4$ $[M+H]$, RT 1,18 phút (Phương pháp A2) (Med Polar Long).

Dung giải: ChiralPak AD-HPrep 45% 3:1 hexan:EtOH (1% iPrNH₂):CO₂ ở 80ml/phút, 100bar (10⁷Pa), 25°C

Hợp chất **252**: MS, tia điện, $m/z = 559,3$ $[M+H]$, RT 1,18 phút (Phương pháp A2) (Med Polar Long).

Dung giải: ChiralPak AD-HPrep 45% 3:1 hexan:EtOH (1% iPrNH₂):CO₂ ở 80ml/phút, 100bar (10⁷Pa), 25°C

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ **7a**, bằng cách sử dụng phenol, **2-8**, bromua, **18-13**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **166**: MS, tia điện, $m/z = 623,3$ $[M+H]$, RT 1,30 phút (Phương pháp B2).

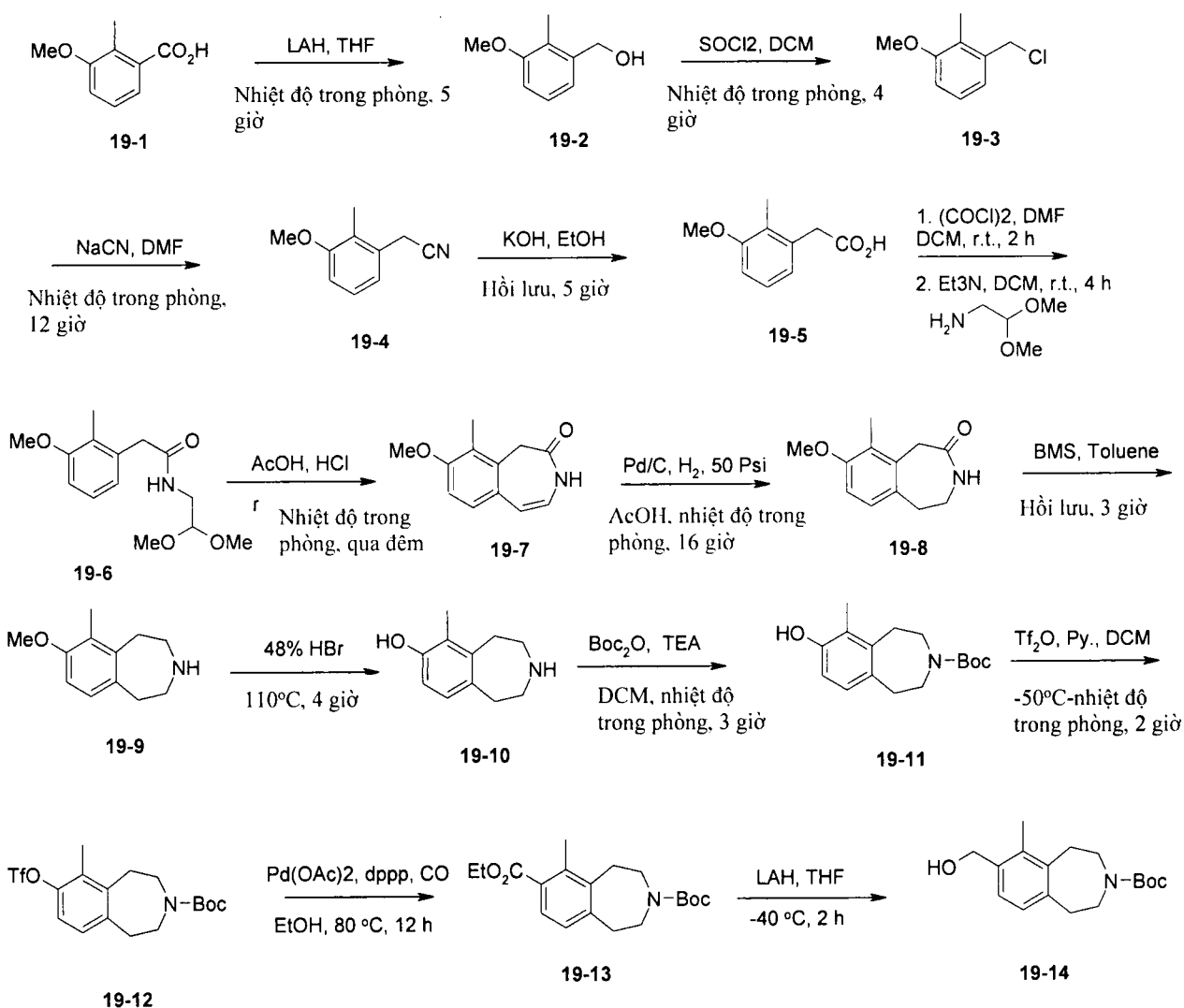
Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ **7a**, bằng cách sử dụng phenol, **3-15**, bromua, **18-12**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **159**: MS, tia điện, $m/z = 587,3$ $[M+H]$, RT 0,61 phút (Phương pháp B1).

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ **7a**, bằng cách sử dụng phenol, **3-15**, bromua, **18-13**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **165**: MS, tia điện, $m/z = 637,3$ $[M+H]$, RT 1,42 phút (Phương pháp B2).

Ví dụ 19: Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este (19-14) của axit 7-Hydroxymetyl-6-metyl-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-carboxylic



Thêm dung dịch chứa hợp chất **19-1**(100g, 0,465mol) trong THF(800,000ml) vào hỗn hợp gồm LAH (166g, 1,395mol) trong THF khan (200ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ, sau đó tạo hồi lưu trong 1 giờ. TLC thể hiện phản ứng đã hoàn toàn. Thêm từ từ dung dịch nước bão hoà NH₄Cl(200ml) vào hỗn hợp này. Sau đó, thêm EtOAc và Na₂SO₄ vào. Khuấy hỗn hợp trong 1 giờ và sau đó lọc và rửa bằng PE để thu được hợp chất **19-2**.

Thêm SOCl₂ (562,980g, 4,731mol) vào dung dịch chứa hợp chất **19-2**(360,000g, 2,365mol) trong diclometan (3000,000ml) ở -10°C. Sau đó, tạo hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ. Cô đặc hỗn hợp để thu được hợp chất thô **19-3** mà được sử dụng một cách trực tiếp trong bước tiếp theo.

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất **19-3** (334,000g, 1,957mol) và NaCN (168,096g, 2,290mol) trong DMF (1000,000ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc và H₂O. Làm khô lớp hữu cơ và cô đặc, và tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (PE: EA = 50:1) để thu được hợp chất **19-4** là chất dầu màu vàng.

Gia nhiệt hỗn hợp gồm hợp chất **19-4** (1608,000g, 9,975mol), KOH (1117,221g, 19,950mol) trong EtOH (15000,000ml) đến hồi lưu trong 5 giờ. TLC thể hiện phản ứng đã kết thúc. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Điều chỉnh phần còn lại đến độ pH = 1. Lọc hỗn hợp và làm khô bánh lọc để thu được hợp chất **19-5**.

Thêm hợp chất **19-5** (737,000g, 4,090mol) vào dung dịch được khuấy chứa (COCl)₂ (8,180mol) và DMF (70,000ml) trong diclometan (7370,000ml) trong khí N₂, tiếp theo khuấy trong 2 giờ. TLC thể hiện phản ứng đã kết thúc. Sau đó, làm bay hơi hỗn hợp. Thêm phần còn lại vào dung dịch được khuấy chứa 2,2-dimetoxyetyl-1-amin (429,996g, 4,090mol) và Et₃N (454,388g, 4,499mol) trong diclometan (1000ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. TLC thể hiện phản ứng đã kết thúc. Làm bay hơi hỗn hợp và tinh chế phần còn lại bằng cột để thu được hợp chất **19-6**.

Khuấy dung dịch chứa hợp chất **19-6** (1053g, 3,939mol) trong AcOH (2L) và HCl (2L) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. TLC thể hiện phản ứng đã kết thúc. Làm bay hơi hỗn hợp. Kết tinh phần còn lại, rửa bằng H₂O và EtOH, và sau đó lọc chất rắn và làm khô để thu được hợp chất **19-7**.

Khuấy hỗn hợp gồm Pd/C (4g) và hợp chất **19-7** (40,000g, 0,197mol) trong AcOH (2L) ở nhiệt độ trong phòng trong H₂ trong 16 giờ. LCMS thể hiện phản ứng đã kết thúc. Lọc hỗn hợp, làm bay hơi và kết tinh phần còn lại bằng EtOH. Lọc chất rắn và làm khô để thu được hợp chất **19-8**.

Thêm BMS (127,000ml, 1,267mol) từ từ trong khí N₂ vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **19-8** (130,000g, 0,633mol) trong THF (1300,000ml), trong khi nhiệt độ được duy trì dưới -5°C, tiếp theo khuấy trong 16 giờ. LCMS thể hiện phản ứng đã kết thúc. Làm ngừng phản ứng bằng HCl được cô đặc và sau đó tạo hồi lưu hỗn hợp trong 2 giờ. Làm bay hơi dung môi và tách phần còn lại bằng diclometan và H₂O. Điều chỉnh pha trong nước đến độ pH=9 và lọc chất rắn và làm khô để thu được hợp chất **19-9**.

Khuấy dung dịch chứa hợp chất **19-9** (220,000g, 1,150mol) trong 48% nước HBr (1800,00ml) ở 110°C trong 4 giờ trong khí N₂. LCMS thể hiện phản ứng đã kết thúc. Làm bay hơi hỗn hợp để thu được hợp chất thô **19-10**.

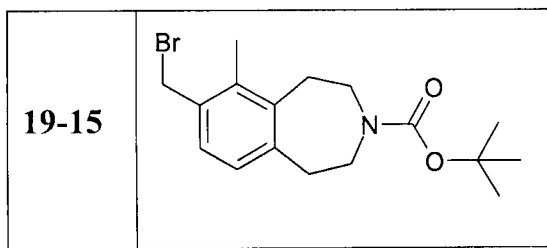
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất **19-10** (267,000g, 1,506mol), Boc₂O (492,595g, 2,260mol) và TEA (380,368g, 3,766mol) trong diclometan (2670,000ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Kiểm tra phản ứng bằng TLC. Khi hợp chất **19-10** được tiêu thụ, cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột để thu được hợp chất **19-11**.

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất **19-11** (267,000g, 0,963mol) và Tf₂O (271,468g, 0,963mol) trong (2670,000ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trong khí N₂. TLC thể hiện phản ứng đã kết thúc. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng cột để thu được hợp chất **19-12**.

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất **19-12** (20,000g, 0,049mol), dppp (2,000g), Pd(OAc)₂ (2,000g) và TEA (9,868g, 0,098mol) trong EtOH (400,000ml) ở 80°C trong 12 giờ trong khí CO. Kiểm tra phản ứng bằng TLC. Khi phản ứng đã kết thúc, cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột để thu được hợp chất **19-13**.

Thêm từ từ LAH (2,507g, 0,066mol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **19-13** (22,000g, 0,066mol) trong THF (300,000ml), trong khi nhiệt độ được duy trì dưới -40°C. Sau khi việc bổ sung kết thúc, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. TLC thể hiện phản ứng đã kết thúc và làm ngừng phản ứng bằng H₂O. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và tách phần còn lại bằng diclometan và H₂O, làm khô pha hữu cơ qua Na₂SO₄ khan và làm bay hơi. Tinh chế phần còn lại bằng cột để thu được hợp chất **19-14**.

Việc brom hoá rượu được thực hiện theo cách tương tự với phương pháp của ví dụ 4 để thu được hợp chất trung gian tert-butyl este **19-15** của axit 7-bromometyl-6-metyl-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-carboxylic.



Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7a, bằng cách sử dụng phenol, 2-8, bromua, 19-15, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất 176: MS, tia điện, $m/z = 555,3$ $[M+H]$, RT 1,19 phút (Phương pháp B2);

Hợp chất 184: MS, tia điện, $m/z = 583,3$ $[M+H]$, RT 1,24 phút (Phương pháp B2);

Hợp chất 206: MS, tia điện, $m/z = 569,3$ $[M+H]$, RT 1,26 phút (Phương pháp B2);

Dung giải: LUX 5u Cellulose 4 Prep, 20% MeOH:EtOH:IPA (1:1:1) (0,1% Et₂NH) trong CO₂ ở 705ml/phút, 130Bar (130x10⁵Pa), 40°C,

Hợp chất 207: MS, tia điện, $m/z = 569,3$ $[M+H]$, RT 1,26 phút (Phương pháp B2);

Dung giải: LUX 5u Cellulose 4 Prep, 20% MeOH:EtOH:IPA (1:1:1) (0,1% Et₂NH) trong CO₂ ở 705ml/phút, 130Bar (103x10⁵Pa), 40°C,

Hợp chất 222: MS, tia điện, $m/z = 583,3$ $[M+H]$, RT 1,40 phút (Phương pháp B2);

Dung giải: LUX 5u Cellulose 1 Prep, 12% MeOH:IPA (1% Et₂NH) trong CO₂ ở 70ml/phút, 105Bar (105x10⁵Pa), 40°C,

Hợp chất 223: MS, tia điện, $m/z = 583,4$ $[M+H]$, RT 1,42 phút (Phương pháp B2);

Dung giải: LUX 5u Cellulose 1 Prep, 12% MeOH:IPA (1% Et₂NH) trong CO₂ ở 70ml/phút, 105Bar (105x10⁵Pa), 40°C.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7a, bằng cách sử dụng phenol, 3-15, bromua, 19-15, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất 162: MS, tia điện, $m/z = 597,3$ $[M+H]$, RT 1,34 phút (Phương pháp B2);

Hợp chất 175: MS, tia điện, $m/z = 569,3$ $[M+H]$, RT 1,31 phút (Phương pháp B2);

Hợp chất **190**: MS, tia điện, $m/z = 597,2$ [M+H], RT 0,63 phút (Phương pháp B1);

Hợp chất **196**: MS, tia điện, $m/z = 585,3$ [M+H], RT 0,67 phút (Phương pháp B1);

Hợp chất **203**: MS, tia điện, $m/z = 599,3$ [M+H], RT 0,67 phút (Phương pháp B1)

Dung giải: Chirapak AD-H, 20x250mm; 20%EtOH:Heptan ở 8mL/phút, nhiệt độ môi trường,

Hợp chất **204**: MS, tia điện, $m/z = 599,3$ [M+H], RT 0,67 phút (Phương pháp B1)

Dung giải: Chirapak AD-H, 20x250mm; 20%EtOH:Heptane ở 8mL/phút, nhiệt độ môi trường.

Hợp chất **211**: MS, tia điện, $m/z = 613,3$ [M+H], RT 1,43 phút (Phương pháp B2);

Dung giải : LUX 5u Cellulose 1 Prep20% iPA+Et₂NH:Heptan ở 9ml/phút

Hợp chất **212**: MS, tia điện, $m/z = 613,3$ [M+H], RT 1,43 phút (Phương pháp B2);

Dung giải : LUX 5u Cellulose 1 Prep20% iPA+Et₂NH:Heptan ở 9ml/phút

Hợp chất **214**: MS, tia điện, $m/z = 611,3$ [M+H], RT 1,61 phút (Phương pháp B2);

Dung giải: LUX 5u Cellulose 1 Prep30% iPA:CO₂, 110bar (110x10⁵Pa), 75ml/phút, 40°C

Hợp chất **215**: MS, tia điện, $m/z = 611,3$ [M+H], RT 1,61 phút (Phương pháp B2);

Dung giải: LUX 5u Cellulose 1 Prep30% iPA:CO₂, 110bar (110x10⁵Pa), 75ml/phút, 40°C

Hợp chất **225**: MS, tia điện, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 1,41 phút (Phương pháp B2);

Dung giải: LUX 5u Cellulose 4 Prep 20% 1:1:1 MeOH:EtOH:iPA (0,1% Et₂NH) : CO₂ ở 75g/phút, 110bar (110x10⁵Pa), 40°C

Hợp chất **226**: MS, tia điện, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 1,44 phút (Phương pháp B2);

Dung giải: ESI Industries CC4 Prep 55% 1:1 hexan:MeOH (3% iPrOH, 0,1% iPrNH₂):CO₂ ở 80 ml/phút, 100bar (10⁷Pa), 25°C

Hợp chất **227**: MS, tia điện, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 1,41 phút (Phương pháp B2);

Dung giải: LUX 5u Cellulose 4 Prep 20% 1:1:1 MeOH:EtOH:iPA (0,1% Et₂NH) :
CO₂ ở 75 g/phút, 110bar (110x10⁵Pa), 40°C

Hợp chất **235**: MS, tia điện, m/z = 583,3 [M+H], RT 1,41 phút (Phương pháp B2);

Dung giải: LUX 5u Cellulose 4 Prep 20% 1:1:1 MeOH:EtOH:iPA (0,1% Et₂NH) :
CO₂ ở 75 g/phút, 110bar (110x10⁵Pa), 40°C

Hợp chất **228**: MS, tia điện, m/z = 583,3 [M+H], RT 1,44 phút (Phương pháp B2);

Dung giải: ESI Industries CC4 Prep 55% 1:1 hexan:MeOH (3% iPrOH, 0,1%
iPrNH₂):CO₂ ở 80 ml/phút, 100bar (10⁷Pa), 25°C

Hợp chất **232**: MS, tia điện, m/z = 597,3 [M+H], RT 1,54 phút (Phương pháp A2);

Dung giải: LUX 5u Cellulose 1 Prep 7% EtOH:Heptan ở 10ml/phút

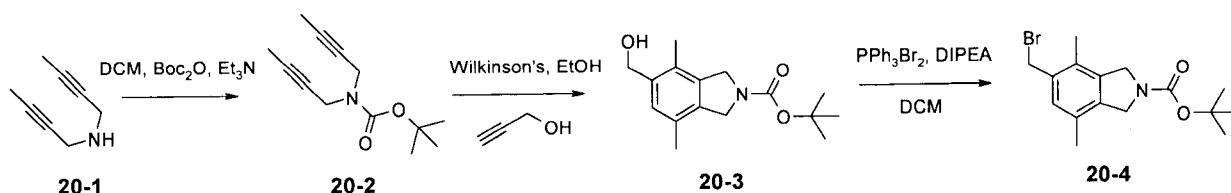
Hợp chất **233**: MS, tia điện, m/z = 597,3 [M+H], RT 1,50 phút (Phương pháp A2);

Dung giải: LUX 5u Cellulose 4 Prep 20% EtOH:CO₂, 80ml/phút, 110bar (110x10⁵Pa),
40°C

Hợp chất **235**: MS, tia điện, m/z = 597,3 [M+H], RT 1,50 phút (Phương pháp A2);

Dung giải: LUX 5u Cellulose 4 Prep 20% EtOH:CO₂, 80ml/phút, 110bar (110x10⁵Pa),
40°C

Ví dụ 20. Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este (20-4) của axit 5-bromometyl-4,7-dimetyl-1,3-dihydro-isoindol-2-carboxylic.



Thêm amin **20-1** (0,500g, 4,13mmol) mà được hoà tan trong diclometan (15,0mL) vào bình thót cổ đáy tròn 100mL. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến 0°C và thêm triethylamin (1,15mL, 8,25mmol) và BOC₂O (1,35g, 6,19mmol) vào. Làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Chiết phản ứng bằng diclometan, rửa bằng nước và nước muối, làm khô qua MgSO₄ và cô đặc. Tinh chế

phần còn lại thu được bằng sắc ký silicagel bằng cách sử dụng gradient từ 12 đến 100% EtOAc trong heptan. Gom các phân đoạn mong muốn và cô đặc thu được chất dầu (0,556g).

Thêm nhỏ giọt rượu propargylic (0,579mL, 9,94mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa diaxetylen **20-2** (0,550g, 2,49mmol) trong etanol khan (15,0mL). Thêm chất xúc tác Wilkinson (0,229g, 0,249mmol) vào và khuấy hỗn hợp trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô đặc phản ứng thô và cho vào sắc ký silicagel bằng cách sử dụng gradient từ 10 đến 80% EtOAc trong heptan. Gom các phân đoạn mong muốn và cô đặc thu được chất rắn màu trắng nhạt (0,125g).

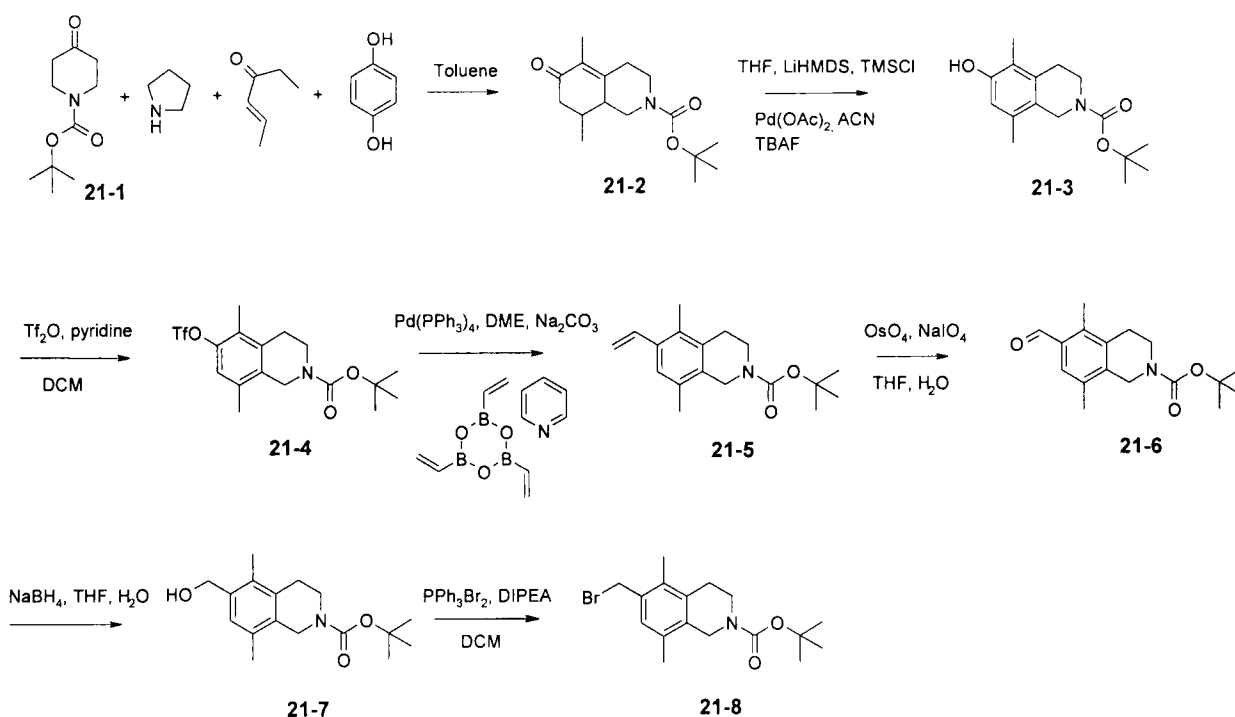
Thêm triphenylphosphin dibromua (297mg, 0,676mmol) vào dung dịch chứa rượu **20-3** (125mg, 0,451mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,118mL, 0,676mmol) trong diclometan (5,0mL) ở 0°C. Khuấy phản ứng trong 2 giờ và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký silicagel bằng cách sử dụng gradient từ 7 đến 60% EtOAc trong heptan để thu được sản phẩm mong muốn **20-4** (35,0mg) là chất rắn màu trắng.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ **7a**, bằng cách sử dụng phenol, **2-8**, bromua, **20-4**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **145**: MS, tia điện, $m/z = 569,3$ [M+H], RT 0,75 phút;

Hợp chất **246**: MS, tia điện, $m/z = 585,0$ [M+H], RT 1,40 phút (Phương pháp B2);

Ví dụ 21. Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este (21-8) của axit 6-Bromometyl-5,8-dimetyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylic.



Hoà tan keton **21-1** (14,00g, 70,27mmol) và pyrrolidin (8,71mL, 106,0mmol) trong toluen (60mL) và tạo hồi lưu hỗn hợp trong các điều kiện Dean Stark trong 24 giờ. Sau đó, cô đặc phản ứng trong chân không. Hoà tan phần còn lại thu được trong toluen (60mL) và xử lý bằng 4-hexen-3-on (8,32mL, 70,27mmol) và hydroquinon (0,080g, 0,727mmol). Gia nhiệt dung dịch đến hồi lưu trong 24 giờ và sau đó pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng 1N HCl. Làm khô phần hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không để thu được chất dầu nhớt. Tinh chế vật liệu bằng sắc ký silicagel bằng cách sử dụng gradient từ 20 đến 100% EtOAc trong heptan để thu được chất rắn màu vàng (11,74g).

Thêm nhỏ giọt 1,0M dung dịch LiHMDS (42,95mL) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian **21-2** (10,00g, 35,79mmol) trong THF (50,0mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 30 phút nữa. Thêm nhỏ giọt TMS-Cl (5,45mL, 42,95mmol) vào và khuấy ở -78°C trong 2 giờ. Làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng diethyl ete (200mL). Thêm hỗn hợp này vào dung dịch Na₂CO₃ bão hoà và tách các pha. Làm khô các phần hữu cơ gom lại và cô đặc trong chân không. Hoà tan phần còn lại trong ACN (50,0mL) và thêm Pd(OAc)₂ (8,04g, 35,79mmol) vào. Làm mát hỗn hợp thu được trong bể nước để duy trì nhiệt độ phản ứng thấp hơn 35°C và khuấy qua đêm. Lọc phản ứng qua xelit và cô đặc phần lọc trong chân không. Hấp thu

phần còn lại trong 200mL EtOAc sau đó xử lý bằng 1,0M dung dịch TBAF (50,0mL). Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút và sau đó rửa bằng 1N HCl và 10% dung dịch natri thiosulfat. Làm khô các phần hữu cơ và cô đặc. Tinh chế vật liệu bằng sắc ký silicagel bằng cách sử dụng gradient từ 20 đến 80% EtOAc trong heptan để thu được chất rắn màu trắng nhạt (6,11g).

Thêm pyridin (0,871mL, 10,82mmol) vào dung dịch chứa vật liệu khởi đầu **21-3** (1,50g, 5,41mmol) trong diclometan (25,0mL) ở nhiệt độ trong phòng. Làm mát dung dịch đến -30°C và thêm nhỏ giọt TiF_4 (1,00mL, 5,95mmol) vào. Khuấy phản ứng ở -30°C trong 1 giờ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Cô đặc phản ứng trong chân không và pha loãng phần còn lại bằng EtOAc, rửa bằng 1N HCl, NaHCO_3 bão hoà, nước muối, làm khô qua MgSO_4 , và cô đặc. Tinh chế vật liệu thu được bằng sắc ký silicagel bằng cách sử dụng gradient từ 12 đến 100% EtOAc trong heptan để thu được chất rắn màu trắng (1,61g).

Gom triflat **21-4** (1,00g, 2,44mmol) với boronat (0,647g, 2,69mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,144g, 0,124mmol) trong hỗn hợp gồm DME (15,0mL) và 2,0M Na_2CO_3 (1,27mL). Chiếu xạ phản ứng trong MW ở 120°C trong 40 phút. Cô đặc phản ứng trong N_2 và tinh chế bằng sắc ký silicagel bằng cách sử dụng gradient từ 12 đến 100% EtOAc trong heptan. Cô đặc các phân đoạn mong muốn để thu được chất rắn màu trắng (0,662g).

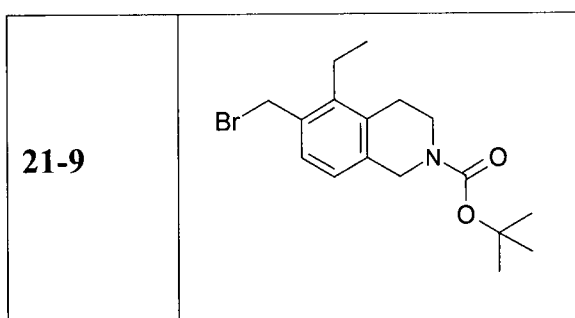
Gom chất nền **21-5** (1,029g, 3,58mmol), NaIO_4 (2,34g, 10,94mmol), 2,5% trọng lượng OsO_4 trong *t*-BuOH (1,0mL), THF (12,4mL) và H_2O (2,4mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy qua đêm trong bóng tối. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và diclometan. Tách các lớp bằng thủy tinh kỹ nước. Làm khô phần hữu cơ qua Na_2SO_4 , lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel bằng cách sử dụng gradient từ 12 đến 100% EtOAc trong heptan để thu được dầu hồ phách (0,786g).

Hoà tan aldehyt **21-6** (0,785g, 2,71mmol) trong THF (5,0mL) và MeOH (5,0mL). Làm mát hỗn hợp đến 0°C và thêm NaBH_4 (0,156g, 4,07mmol) vào. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Làm ngừng phản ứng bằng nước NH_4Cl và khuấy trong 10 phút. Chiết bằng EtOAc, rửa bằng NH_4Cl , nước muối, làm khô qua MgSO_4 , và cô đặc. Tinh chế vật liệu thu được bằng sắc ký silicagel bằng cách

sử dụng gradient từ 12 đến 100% EtOAc trong heptan. Gom các phân đoạn mong muốn để thu được sản phẩm mong muốn **21-7** (0,626g) là chất rắn màu trắng.

Thêm triphenylphosphin dibromua (0,679g, 1,54mmol) vào dung dịch chứa rượu **21-7** (0,300g, 1,030mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,269mL, 1,54mmol) trong diclometan (10,0mL) ở 0°C. Khuấy phản ứng trong 2 giờ và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký silicagel bằng cách sử dụng gradient từ 7 đến 60% EtOAc trong heptan để thu được sản phẩm mong muốn **21-8** (0,338g) là chất rắn màu trắng.

Tương tự, các bromua sau đây được tạo ra từ các vật liệu khởi đầu thích hợp như được mô tả trong ví dụ **21**:



Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ **7a**, bằng cách sử dụng phenol, **2-8**, bromua, **21-8**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **120**: MS, tia điện, $m/z = 583,5$ $[M+H]$, RT 0,74 phút;

Hợp chất **178**: MS, tia điện, $m/z = 555,3$ $[M+H]$, RT 0,64 phút (Phương pháp B1).

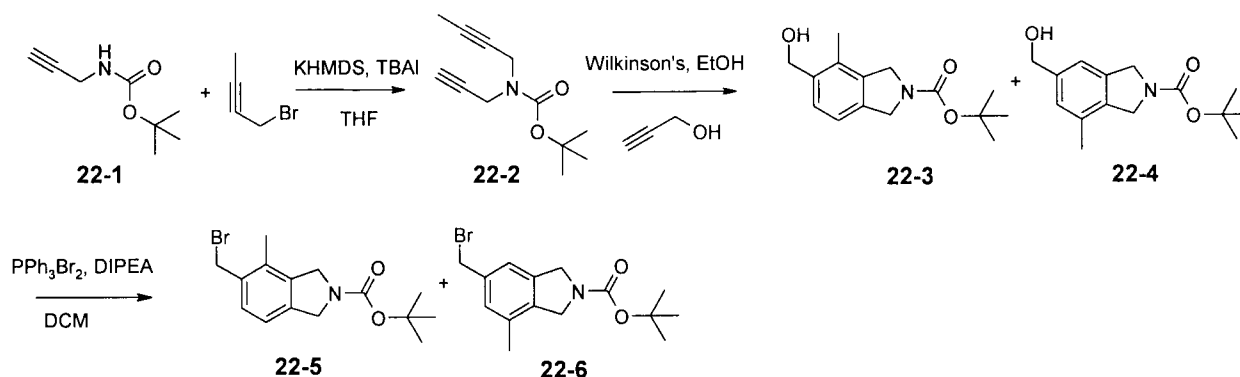
Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ **7a**, bằng cách sử dụng phenol, **3-15**, bromua, **21-8**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **132**: MS, tia điện, $m/z = 597,5$ $[M+H]$, RT 0,83 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ **7a**, bằng cách sử dụng phenol, **3-15**, bromua, **21-9**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **154**: MS, tia điện, $m/z = 597,7$ $[M+H]$, RT 0,81 phút.

Ví dụ 22. Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este (22-5) của axit 5-Bromometyl-4-metyl-1,3-dihydro-isoindol-2-carboxylic và tert-butyl este (22-6) của axit 6-bromometyl-4-metyl-1,3-dihydro-isoindol-2-carboxylic



Thêm 0,5M dung dịch KHMDS (25,8mL) vào dung dịch được khuấy chứa Boc-amin **22-1** (2,00g, 12,89mmol) trong THF (30,0mL) và tetrabutylamoni iodua (0,476g, 1,29mmol) và khuấy hỗn hợp trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nhỏ giọt bromua (1,69mL, 19,33mmol) vào và khuấy hỗn hợp trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó tạo hồi lưu trong 2 giờ. Làm ngừng phản ứng bằng NH_4Cl bão hoà và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$ và cô đặc trong chân không. Tinh chế vật liệu thô bằng sắc ký silicagel bằng cách sử dụng gradient từ 5 đến 40% EtOAc trong heptan để thu được sản phẩm mong muốn (2,13g) là chất dầu không màu.

Thêm nhỏ giọt rượu propargylic (2,39mL, 41,11mmol) ở $0^\circ C$ vào dung dịch chứa diaxetylen **22-2** (2,13g, 10,28mmol) trong etanol khan (50,0mL). Thêm chất xúc tác Wilkinson (0,95g, 1,028mmol) vào hỗn hợp và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Cô đặc phản ứng thô trong chân không và cho vào sắc ký silicagel bằng cách sử dụng gradient từ 10 đến 80% EtOAc trong heptan. Gom các phân đoạn mong muốn và cô đặc để thu được cả hai chất đồng phân vùng **22-3** và **22-4** (1,93g). Cho hỗn hợp vào bước tiếp theo.

Thêm triphenylphosphin dibromua (4,73g, 10,98mmol) vào dung dịch chứa hỗn hợp gồm các rượu **22-3** và **22-4** (1,93g, 7,33mmol) và N,N-diisopropyletylamin

(1,91mL, 10,98mmol) trong diclometan (50,0mL) ở 0°C. Khuấy phản ứng trong 2 giờ và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký silicagel bằng cách sử dụng gradient từ 7 đến 60% EtOAc trong heptan để thu được hỗn hợp gồm các chất đồng phân vùng **22-5** và **22-6** (2,12g) là chất rắn màu trắng.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ **7a**, bằng cách sử dụng phenol, **2-8**, bromua, **22-5**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **256**: MS, tia điện, $m/z = 555,4$ $[M+H]$, RT 1,13 phút (Phương pháp A2);

Hợp chất **257**: MS, tia điện, $m/z = 527,3$ $[M+H]$, RT 1,12 phút (Phương pháp A2).

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ **7a**, bằng cách sử dụng phenol, **2-8**, bromua, **22-6**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **255**: MS, tia điện, $m/z = 555,4$ $[M+H]$, RT 1,15 phút (Phương pháp A2);

Hợp chất **258**: MS, tia điện, $m/z = 527,3$ $[M+H]$, RT 1,16 phút (Phương pháp A2).

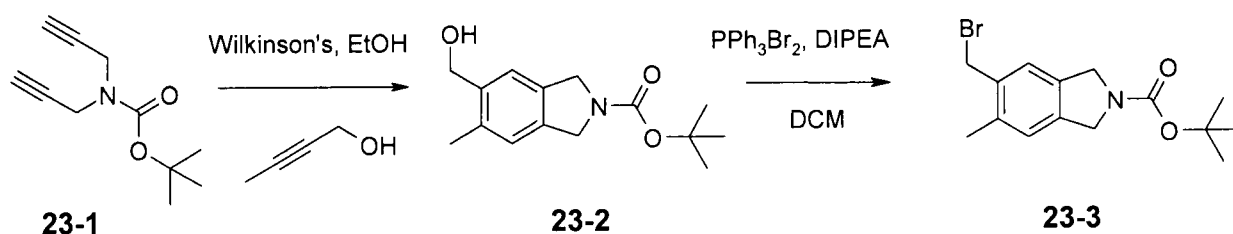
Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ **7a**, bằng cách sử dụng phenol, **3-15**, bromua, **22-5**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **119**: MS, tia điện, $m/z = 569,3$ $[M+H]$, RT 1,13 phút (Phương pháp A2);

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ **7a**, bằng cách sử dụng phenol, **3-15**, bromua, **22-6**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **118**: MS, tia điện, $m/z = 569,3$ $[M+H]$, RT 1,11 phút (Phương pháp A2);

Ví dụ 23. Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este (23-3) của axit 5-bromometyl-6-metyl-1,3-dihydro-isoindol-2-carboxylic.



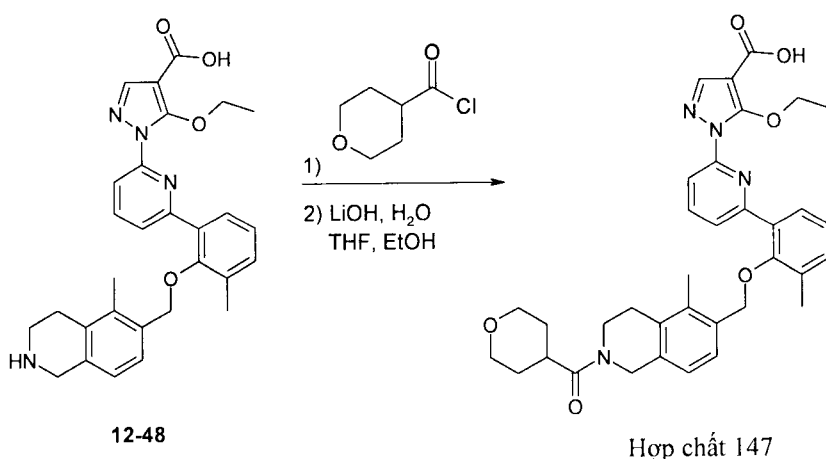
Thêm nhỏ giọt rượu (0,968mL, 12,94mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa diaxetylen **23-1** (500mg, 2,59mmol) trong etanol khan (12,0mL). Thêm chất xúc tác Wilkinson (239,4mg, 0,259mmol) vào hỗn hợp và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Cô đặc phản ứng thô trong chân không và cho vào sắc ký silicagel bằng cách sử dụng gradient từ 10 đến 80% EtOAc trong heptan. Gom các phân đoạn mong muốn và cô đặc thu được chất rắn (105mg).

Thêm triphenylphosphin dibromua (263mg, 0,598mmol) vào dung dịch chứa rượu **23-2** (105mg, 0,399mmol) và N,N-Diisopropyletylamin (0,104mL, 0,598mmol) trong diclometan (7,0mL) ở 0°C. Khuấy phản ứng trong 2 giờ và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký silicagel bằng cách sử dụng gradient từ 7 đến 60% EtOAc trong heptan để thu được **23-3**.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ **7a**, bằng cách sử dụng phenol, **2-8**, bromua, **23-3**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **143**: MS, tia điện, $m/z = 555,4$ $[M+H]$, RT 0,74 phút.

Ví dụ 24: Điều chế axit 5-Etoxy-1-(6-{3-metyl-2-[5-metyl-2-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-ylmetoxy]-phenyl}-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (Hợp chất 147)



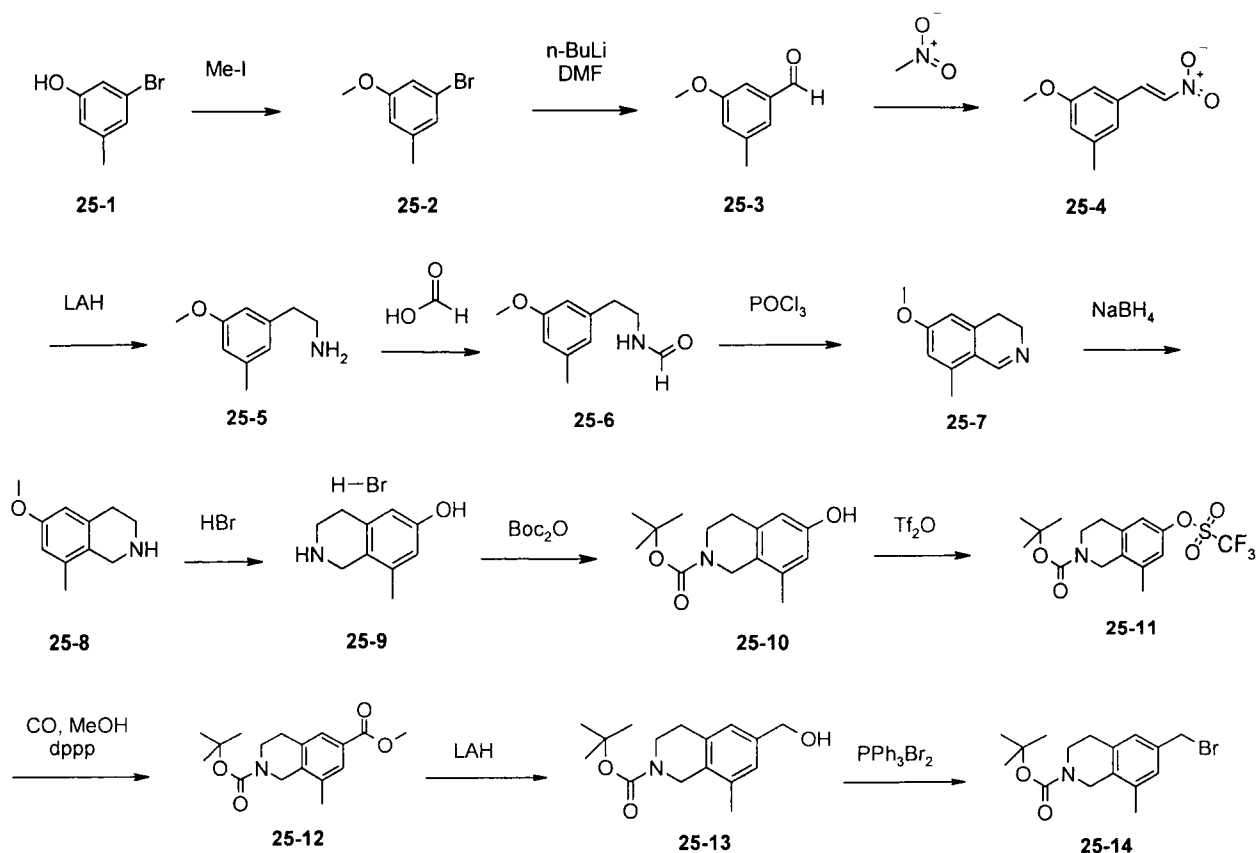
Gom amin **12-48** (122mg, 0,232mmol) với DMAP (2mg, 0,02mmol) và DIPEA (60μL, 0,34mmol) trong diclometan (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Thêm tetrahydro-2H-pyran-4-carbonyl clorua (40μL, 0,23mmol) vào và khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Áp dụng hỗn hợp một cách trực tiếp vào mẫu và sau đó tinh chế bằng

việc tách rửa bằng 100% diclometan trên vỏ 50g HP-Sil SNAP (Biotage). Cô đặc trong chân không thu được hợp chất trung gian este (31mg) mà được sử dụng một cách trực tiếp trong bước tiếp theo.

Hoà tan este (30mg) trong EtOH/H₂O/THF (1, 0,5, 0,5mL) và xử lý bằng LiOH (26mg, 1,2mmol). Khuấy hỗn hợp ở 45°C o/n, và sau đó cô đặc trong N₂. Sau đó, tinh chế phần còn lại bằng việc tách rửa gradient (từ 5 đến 95% MeCN/nước + 0,1% TFA) trên vỏ 12g KP-C18 SNAP (Biotage). Cô đặc sản phẩm trong chân không, thu được **Hợp chất 150** (26mg).

Hợp chất **147**: MS, tia điện, m/z = 611,3 [M+H], RT 1,04 phút (Phương pháp B1)

Ví dụ 25: Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este (25-14) của axit 6-bromometyl-8-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylic



Thêm MeI (424g, 2,99mol) vào hỗn hợp gồm **25-01** (185g; 0,940mol), K₂CO₃ (437g, 3,17mol) trong axeton (2L). Khuấy hỗn hợp ở 40°C trong 16 giờ. Sau khi lọc,

tinh chế hỗn hợp bằng cột silicagel (PE: EtOAc = 500: 1) để thu được 1-Bromo-3-metoxi-5-metyl-benzen, **25-02** (189g) là chất dầu màu vàng nhạt.

Thêm nhỏ giọt n-BuLi (438ml; 1,09mol) vào hỗn hợp gồm **25-02** (200g, 0,995mol) trong THF khô (1,70L) ở -70°C . Sau khi khuấy trong 1 giờ ở -70°C , thêm nhỏ giọt DMF khô (76,3g, 1,04mol) vào ở -70°C và khuấy trong 1 giờ ở -70°C . Rót hỗn hợp vào NH_4Cl (1,00L) và chiết bằng EtOAc (500mL $\times$ 3), rửa bằng nước muối (500mL $\times$ 2), làm khô qua Na_2SO_4 và cô đặc để thu được 3-Metoxi-5-metyl-benzaldehyt, **25-03** (147g) là chất dầu màu vàng.

Tạo hồi lưu hỗn hợp gồm **25-03** (150g, 0,999mol) và NH_4OAc (30,8g, 0,40mol) trong MeNO_2 (1,5L) trong 16 giờ. Cô đặc hỗn hợp, sau đó pha loãng bằng EtOAc (1000mL), rửa bằng nước (1L), nước muối (100mL), làm khô các lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 và cô đặc. Nghiền hỗn hợp bằng PE: EtOAc = 10: 1 trong 10 phút, lọc để thu được 1-Metoxi-3-metyl-5-((E)-2-nitro-vinyl)-benzen, **25-04** (80 g) là chất dầu màu vàng.

Thêm **25-04** (78g, 0,404mol) vào hỗn hợp gồm LiAlH_4 (78,6g, 2,00mol) trong THF khô (1L) theo từng phần ở 0°C trong THF (200mL) và khuấy trong 16 giờ ở 70°C . Làm mát hỗn hợp đến 0°C , làm ngừng từ từ bằng nước (78mL), 15% NaOH (78mL) và nước (235mL). Sau khi lọc, cô đặc hỗn hợp để thu được 2-(3-Metoxi-5-metyl-phenyl)-etylamin, **25-05** (40g) là chất dầu màu vàng nhạt.

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất **25-05** (66g, 0,40mol) và axit formic (73,5g, 1,60mol) dioxan (600mL) trong 16 giờ ở 90°C . Cô đặc hỗn hợp để thu được N-[2-(3-Metoxi-5-metyl-phenyl)-etyl]-formamit, **25-06** (77g) là chất rắn màu vàng.

Thêm POCl_3 (155g, 1,01mol) vào dung dịch chứa **25-06** (76,0g, 0,354mol) trong diclometan (2,5L) ở 15°C và tạo hồi lưu trong 3 giờ. Cô đặc dung dịch, thêm nước (1,5L), toluen (1,5L) và 20% NaOH (500mL) vào phần còn lại, sau đó tạo hồi lưu trong 1 giờ và làm mát. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc (500mL $\times$ 3), rửa bằng nước (1 L $\times$ 2), nước muối (100 mL $\times$ 2), làm khô phần hữu cơ gom lại qua Na_2SO_4 và cô đặc. Tinh chế hỗn hợp bằng cột silicagel (PE: EtOAc = 10: 1) để thu được 6-Metoxi-8-metyl-3,4-dihydro-isoquinolin, **25-07** (58,5g) là chất dầu màu nâu.

Thêm NaBH_4 (63,3g, 1,67mol) vào dung dịch chứa **25-07** (58,5g, 0,334mol) trong MeOH (500mL) ở 0°C và duy trì hỗn hợp ở 0°C trong 4 giờ. Làm ngừng dung dịch bằng 1N HCl (100mL), điều chỉnh độ pH đến 8 bằng việc bổ sung NaHCO_3 , chiết bằng diclometan (300mL x 2), làm khô phần hữu cơ gom lại qua Na_2SO_4 và cô đặc để thu được 6-Metoxý-8-metyl-3,4-dihydro-isoquinolin, **25-08** (83g, thô) là chất dầu màu nâu.

Gia nhiệt dung dịch chứa phần thô **25-08** (83g, 0,47mol) trong HBr (40% trong nước, 500mL) đến 90°C trong 12 giờ. Làm bay hơi dung dịch dưới áp suất giảm để thu được 8-Metyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-ol hydrobromua, **25-09**. Thêm Boc_2O (72g, 0,33mol) và triethylamin (63g, 0,62mol) vào phần thô này và khuấy hỗn hợp thu được trong 12 giờ ở 15°C , sau đó pha loãng bằng diclometan (1500mL) và nước (100mL). Rửa lớp hữu cơ bằng 0,5N HCl (100mL) và nước muối (100mL), làm khô, cô đặc và tinh chế bằng cột silicagel (PE: EtOAc = 30: 1) để thu được tert-butyl este, **25-10** (33,4g) của axit 6-Hydroxy-8-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylic là chất rắn màu trắng.

Thêm nhỏ giọt Tf_2O (39,4g, 0,139mol) vào dung dịch chứa **25-10** (33g; 0,113mol) và pyridin (20,1g, 0,254mol) trong diclometan khô (300mL) ở -30°C và khuấy trong 1 giờ ở -30°C . Sau đó, làm ấm dung dịch đến 15°C và khuấy trong 8 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng diclometan (500mL) và nước (100mL), và cô đặc phần hữu cơ gom lại và sau đó tinh chế bằng cột silicagel (PE: EtOAc = 50: 1) để thu được tert-butyl este **25-11** (43g) của axit 8-Metyl-6-triflometansulfonyloxy-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylic là chất rắn màu trắng.

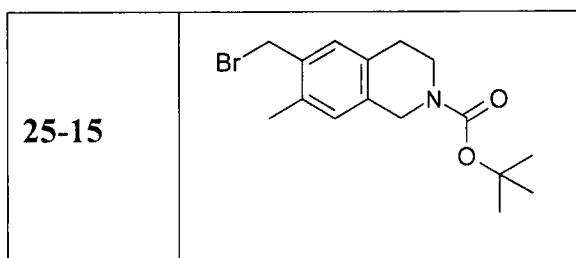
Khuấy dung dịch chứa **25-11** (43g, 0,109mol), Et_3N (33,0g, 0,327mol), DPPP (4,53g) và $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5g) trong MeOH (500mL) trong áp suất 3MPa của CO ở 90°C trong 2 ngày. Sau khi lọc và cô đặc, tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel (PE: EtOAc = 50: 1) để thu được 2-tert-butyl este 6-metyl este, **25-12** (21g) của axit 8-Metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2,6-dicarboxylic là chất dầu không màu.

Thêm LiAlH_4 (7,4g, 208mmol) vào dung dịch chứa **25-12** (21g, 0,693mol) trong THF khô (500mL) ở -50°C . Khuấy hỗn hợp ở -50°C trong 1 giờ và sau đó 0°C trong 30 phút. Làm ngừng từ từ phản ứng bằng H_2O (7,4mL), 15% NaOH (7,4mL), và

H₂O (22,2mL) và sau đó lọc. Cô đặc phần lọc và tinh chế bằng prep-HPLC và cô đặc. Chiết phần còn lại bằng diclometan (1 L x 2), làm khô phần hữu cơ gom lại qua Na₂SO₄ và cô đặc để thu được tert-butyl este, **25-13** (14,8g) của axit 6-Hydroxymetyl-8-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylic là chất dầu không màu.

Thêm triphenylphosphin dibromua (26,6g, 0,606mol) vào dung dịch chứa **25-13** (13,4g, 0,485mol) và DIEA (11,8mL, 0,679mol) trong diclometan (200mL) ở -30°C. Khuấy hỗn hợp thu được 1 giờ, trong thời gian đó bề làm mát được cho phép ấm đến -10°C. Tháo các chất dễ bay hơi ra khỏi hỗn hợp -10°C, tạo huyền phù phần còn lại trong diclometan (50mL), và tinh chế phần lọc bằng sắc ký (silicagel, từ 5 đến 40% EtOAc trong heptan) để thu được chất trung gian mong muốn **25-14** (16,2g) là chất rắn màu trắng.

Tương tự, các bromua sau đây được tạo ra từ các vật liệu khởi đầu thích hợp như được mô tả trong ví dụ **25**:



Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ **7a**, bằng cách sử dụng phenol, **1-6**, bromua, **25-14**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **161**: MS, tia điện, $m/z = 597,3$ [M+H], RT 0,75 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ **7a**, bằng cách sử dụng phenol, **2-8**, bromua, **25-14**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **171**: MS, tia điện, $m/z = 569,3$ [M+H], RT 0,68 phút;

Hợp chất **186**: MS, tia điện, $m/z = 541,3$ [M+H], RT 0,60 phút;

Hợp chất **237**: MS, tia điện, $m/z = 569,3$ [M+H], RT 0,60 phút;

Hợp chất **239**: MS, tia điện, $m/z = 569,3$ [M+H], RT 0,60 phút;

Hợp chất **240**: MS, tia điện, $m/z = 585,2$ [M+H], RT 0,60 phút;

Hợp chất **242**: MS, tia điện, $m/z = 555,3$ [M+H], RT 0,59 phút;

Hợp chất **244**: MS, tia điện, $m/z = 557,3$ [M+H], RT 0,62 phút.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ **7a**, bằng cách sử dụng phenol, **3-15**, bromua, **25-14**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **169**: MS, tia điện, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 0,73 phút;

Hợp chất **173**: MS, tia điện, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 0,74 phút;

Hợp chất **174**: MS, tia điện, $m/z = 555,3$ [M+H], RT 0,72 phút;

Hợp chất **195**: MS, tia điện, $m/z = 583,4$ [M+H], RT 0,71 phút;

Dung giải: cột IC 15% 1:1:1MeOH:EtOH:iPA + diethylamin:CO₂, 3ml/phút, 40°C, 200bar (2x10⁷Pa)

Hợp chất **197**: MS, tia điện, $m/z = 583,4$ [M+H], RT 0,71 phút;

Dung giải: cột IC 15% 1:1:1MeOH:EtOH:iPA + diethylamin:CO₂, 3ml/phút, 40°C, 200bar (2x10⁷Pa)

Hợp chất **200**: MS, tia điện, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 0,63 phút (Phương pháp B1);

Hợp chất **210**: MS, tia điện, $m/z = 571,1$ [M+H], RT 0,70 phút (Phương pháp B1);

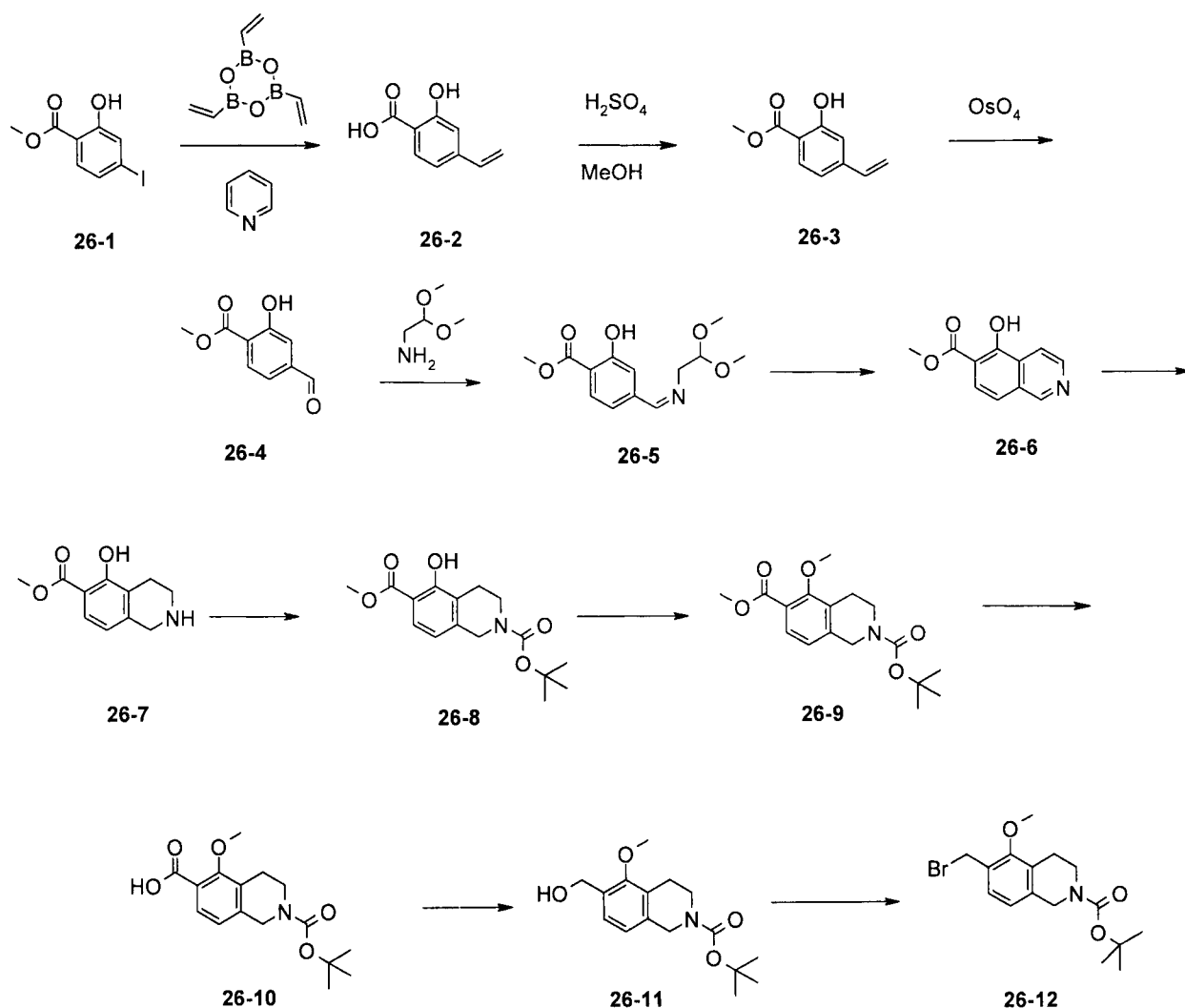
Hợp chất **241**: MS, tia điện, $m/z = 569,3$ [M+H], RT 0,62 phút;

Hợp chất **243**: MS, tia điện, $m/z = 599,3$ [M+H], RT 0,63 phút;

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ **7a**, bằng cách sử dụng phenol, **2-8**, bromua, **25-15**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **121**: MS, tia điện, $m/z = 569,4$ [M+H], RT 0,72 phút.

Ví dụ 26: Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este (26-12) của axit 6-Bromometyl-8-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylic (26-12).



Nạp bình thốt cổ đáy tròn với metyl este của axit 2-Hydroxy-4-iodo-benzoic, **26-01** (12,0g, 43,2mmol), phức hệ 2,4,6-Trivinyl-xyclotriboroxan-pyridin (11,4g, 47,5mmol), tetrakis(triphenylphosphin) paladi (2,49g, 2,16mmol), 2,0M dung dịch trong nước chứa natri carbonat (25,9mL, 51,7mmol), và 1,2-dimetoxyetan (50mL), oxy hoá khử bằng cách làm thay đổi giữa chân không và agon (3x), và tạo hồi lưu trong khí agon trong 3 giờ và sau đó khuấy 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Tách chất dễ bay hơi trong chân không, tạo huyền phù phần còn lại trong 1N HCl (800mL) và chiết bằng EtOAc (600mL, 300mL, và sau đó 300mL). Rửa phần chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô qua $NaSO_4$, và tinh chế bằng sắc ký (silicagel, từ 5 đến 30% EtOAc trong heptan) để thu được axit 2-Hydroxy-4-vinyl-benzoic, **26-02** (3,70g) và metyl este (0,300g) của axit 2-Hydroxy-4-vinyl-benzoic.

Thêm H₂SO₄ (4,0mL, 75mmol) vào dung dịch chứa **26-02** (3,70g, 22,0mmol) và methyl este (0,300g, 1,69mmol) của axit 2-Hydroxy-4-vinyl-benzoic trong MeOH (50mL). Tạo hồi lưu hồi hợp thu được trong 16 giờ và sau đó cho phép mát đến nhiệt độ trong phòng. Thêm nước đá (100g) vào và khuấy hỗn hợp. Khi nước đá nóng chảy một cách hoàn toàn, loại bỏ MeOH dưới áp suất giảm và chiết phần còn lại trong nước bằng DCM (2x 100mL). Gom phần chiết hữu cơ gom lại, cô đặc trong chân không và tinh chế bằng sắc ký (silicagel, từ 0 đến 5% EtOAc trong heptan) để thu được methyl este, **26-03** (3,75g) của axit 2-Hydroxy-4-vinyl-benzoic là chất dầu trong.

Thêm 4% trọng lượng dung dịch chứa osimi tetraoxit trong nước (3,69mL, 0,47mmol) vào hỗn hợp đang khuấy gồm **26-03** (3,75g, 21mmol) và natri metaperiodat (13,8g, 64,3mmol) trong THF (80mL) và nước (20mL). Bọc kín bình thót cổ phản ứng (mà ẩm khi bổ sung thuốc thử osimi) trong lá nhôm để che thể tích trong bình khỏi bị ánh sáng và khuấy bần 16 giờ. Loại bỏ chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm, pha loãng phần còn lại bằng nước NaHCO₃ bão hoà (700mL) và chiết bằng EtOAc (700mL, 200mL, và sau đó 200mL). Cô đặc phần chiết hữu cơ gom lại trong chân không và sau đó tinh chế bằng sắc ký (silicagel, từ 0 đến 50% EtOAc trong heptan) để thu được methyl este, **26-04** (2,25g) của axit 4-Formyl-2-hydroxy-benzoic là chất rắn màu vàng.

Trong bình thót cổ đáy tròn với bẫy Dean Stark được gắn, tạo hồi lưu **26-04** (2,25g, 12mmol) và aminoaxetaldehyt dimetyl axetal (1,31g, 12mmol) trong toluen 3 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không để thu được sản phẩm thô methyl este, **26-05** (3,33g, 12,4mmol) của axit 4-{[2,2-Dimetoxy-etylimino]-metyl}-2-hydroxy-benzoic là chất dầu màu nâu. Thêm thanh khuấy lớn, axit polyphosphoric (25,0g), và phospho pentoxit (33,0g, 232mmol) vào dầu thô này. Khuấy nhừ nhót thu được ở 80°C trong 5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H₂O (600mL), chuyển vào bình thót cổ Erlenmyer 5L và xử lý một cách cẩn thận hỗn hợp được khuấy mạnh bằng các phần nhỏ chứa NaHCO₃ dạng rắn cho đến khi việc bổ sung không làm cho hỗn hợp nhận tạo bọt. Sau đó, chiết hỗn hợp trong nước bazơ bằng DCM (5 x 200mL). Rửa phần chiết hữu cơ gom lại bằng H₂O (2 x 50mL), làm khô bằng Na₂SO₄, cô đặc trong chân không và sau đó tinh chế bằng sắc ký (silicagel, từ 0 đến 100% EtOAc trong heptan) để thu được methyl este, **26-06** (0,520g) của axit 5-Hydroxy-isoquinolin-6-carboxylic.

Hoà tan **26-06** (0,520g, 2,46mmol) trong MeOH (15mL) và sau đó thêm 4N HCl trong dioxan (6,15mL, 24mmol) vào. Hydro hoá trên thiết bị H-Cube bằng cách tuần hoàn một cách liên tục dung dịch qua vỏ PtO₂ ở tốc độ 1mL/phút trong 10mbar áp suất H₂ trong 5 giờ, sau đó trong 50mbar áp suất H₂ trong 15 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô methyl este của axit 5-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-carboxylic; hydroclorua, **26-07** (0,90g) là chất rắn màu đỏ. Hoà tan chất rắn thô này trong DCM (30mL) và làm mát đến 0°C trước khi thêm triethylamin (1,65mL, 11mmol) và sau đó di-tert-butyl dicarbonat (1,70mL, 7,39mmol). Loại bỏ hỗn hợp phản ứng ra khỏi bể làm mát, khuấy 16 giờ, cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký (silicagel, từ 0 đến 50% EtOAc trong heptan). Hợp chất trung gian mong muốn 2-tert-butyl este 6-methyl este **26-08** (0,492g) của axit 5-Hydroxy-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2,6-dicarboxylic đồng tách rửa bằng di-tert-butyl dicarbonat (1,61g). Hoà tan hỗn hợp (2,1g) trong MeOH (50mL), thêm K₂CO₃ (2,21g, 16mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được 16 giờ. Loại bỏ dịch nổi ra khỏi bình thốt cổ phản ứng và nghiền phần sa lắng bằng MeOH (2 x 10mL). Cô đặc dịch nổi metanol gom lại dưới áp suất giảm, hoà tan trong EtOAc (50mL), rửa bằng 1N HCl (3 x 30mL), nước muối (10mL), làm khô bằng Na₂SO₄, và cô đặc trong chân không để thu được **26-08** (0,422g). Gom phần còn lại này bằng iodometan (1,0mL, 16mmol), K₂CO₃ (0,20g, 1,5mmol), Cs₂CO₃ (0,40g, 1,5mmol), và axeton (4,0mL) và chiếu xạ trong vi sóng ở 70°C trong 7 giờ. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký (silicagel, từ 0 đến 100% EtOAc) để thu được tạp chất 2-tert-butyl este 6-methyl este, **26-09** (0,245g) của axit 5-Metoxy-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2,6-dicarboxylic mà được cho vào tiếp theo như nó có.

Gom tạp chất **26-09** (0,240g, 0,51mmol) với lithi hydroxit (1,22g, 5,1mmol) trong THF (4,0mL), MeOH (4,0mL) và nước (2,0mL). Gia nhiệt hỗn hợp 45 phút ở 55°C và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Hoà tan phần còn lại trong EtOAc (20mL), rửa bằng 1N HCl (3 x 50mL), nước muối (10mL), làm khô bằng Na₂SO₄, và cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô 2-tert-butyl este, **26-10** (0,177g) của axit 5-Metoxy-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2,6-dicarboxylic là chất rắn màu trắng.

Thêm 1M boran trong dung dịch THF (1,27mL, 1,27mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm thô **26-10** (0,177g, 0,58mmol) trong THF (3mL) và khuấy hỗn hợp thu được

trong 18 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và tinh chế bằng sắc ký pha ngược (C18 silicagel, từ 5 đến 95% MeCN, trong H₂O bằng 0,1% TFA) để thu được tert-butyl este, **26-11** (0,125g) của axit 6-Hydroxymetyl-5-metoxi-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylic là phần còn lại trong, không màu.

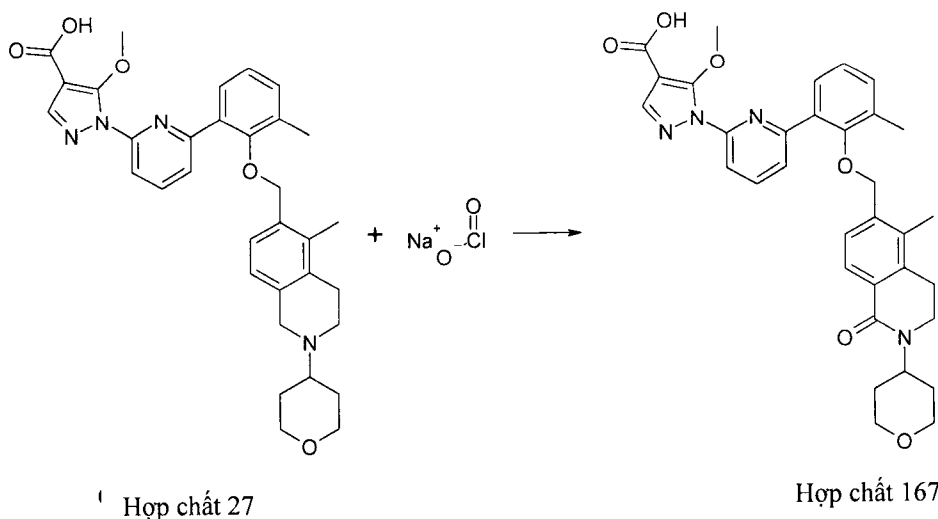
Hoà tan **26-11** (0,125g, 0,43mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,111mL, 0,64mmol) trong DCM (4,0mL), oxy hoá khử hỗn hợp thu được bằng cách làm thay đổi giữa agon và chân không (3x), và sau đó làm mát đến -30°C. Thêm triphenylphosphin dibromua (0,262g, 0,60mmol) vào và hỗn hợp thu được khuấy trong 3 giờ do làm ấm bề làm mát đến -15°C. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (silicagel, từ 5 đến 50% EtOAc trong heptan) để thu được hợp chất trung gian mong muốn tert-butyl este, **26-12** (0,103g) của axit 6-Bromometyl-5-metoxi-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylic.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7a, bằng cách sử dụng phenol, **3-15**, bromua, **26-12**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **220**: MS, tia điện, m/z = 599,3 [M+H], RT 0,71 phút;

Hợp chất **221**: MS, tia điện, m/z = 571,3 [M+H], RT 0,71 phút;

Ví dụ 27: Axit 5-Metoxi-1-(6-{3-metyl-2-[5-metyl-1-oxo-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-ylmetoxy]-phenyl}-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic



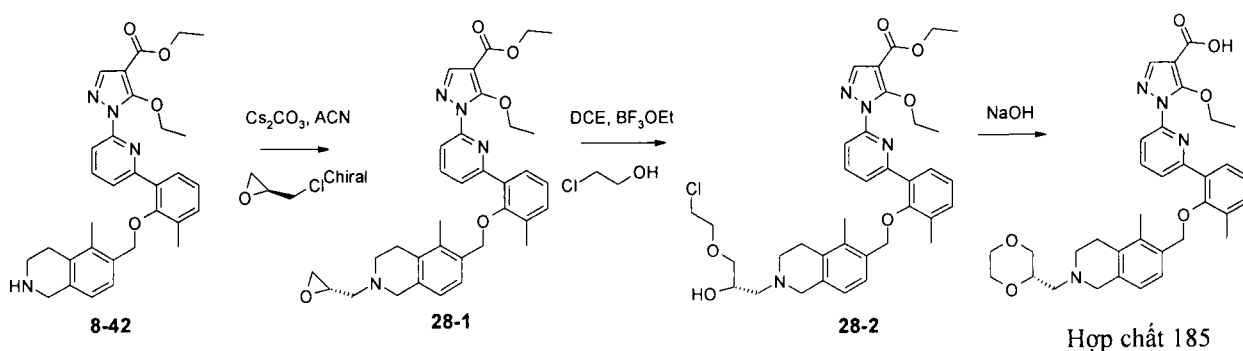
Thêm natri clorit (0,035g, 0,39mmol) vào huyền phù chứa hợp chất **27** (0,065g, 0,11mmol) trong 4:1 hỗn hợp gồm 1,1,2,2-tetracloetan:nước (1,2mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 55°C trong 2 giờ sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký pha ngược nhanh C18 để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,009g).

Hợp chất **167**: MS, tia điện, $m/z = 584,8$ [M+H], RT 1,01 phút.

Hợp chất sau đây được tạo ra theo quy trình trên đây bằng cách sử dụng Hợp chất **114** làm vật liệu khởi đầu thích hợp và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **194**: MS, tia điện, $m/z = 597,22$ [M+H], RT 1,02 phút.

Ví dụ 28: Điều chế axit 1-{6-[2-(2-(S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetyl-5-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-ylmetoxy)-3-metyl-phenyl]-pyridin-2-yl}-5-etoxy-1H-pyrazol-4-carboxylic



Hoà tan amin **8-42** (80,0mg, 0,152mmol) trong axetonitril (3,0mL) và thêm clorua (16,87mg, 0,182mmol) và Cs_2CO_3 (51,5mg, 0,243mmol) vào. Gia nhiệt phản ứng đến 60°C và khuấy qua đêm. LC-MS cho biết khối lượng mong muốn. Chiết phân ứng bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô qua MgSO_4 , và cô đặc. Cho phần còn lại thu được vào sắc ký silicagel bằng cách sử dụng gradient từ 12 đến 100% EtOAc trong heptan. Gom các phân đoạn mong muốn và cô đặc thu được sản phẩm (43,0mg).

Thêm 2-cloetanol (0,005mL, 0,081mmol) vào dung dịch chứa epoxit **28-1** (43,0mg, 0,074mmol) và DCE (2,0mL) tiếp theo dung dịch chứa $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (0,01mL) trong DCE. Khuấy phản ứng ở 45°C qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc. Cho vật liệu thu được thô vào bước tiếp theo.

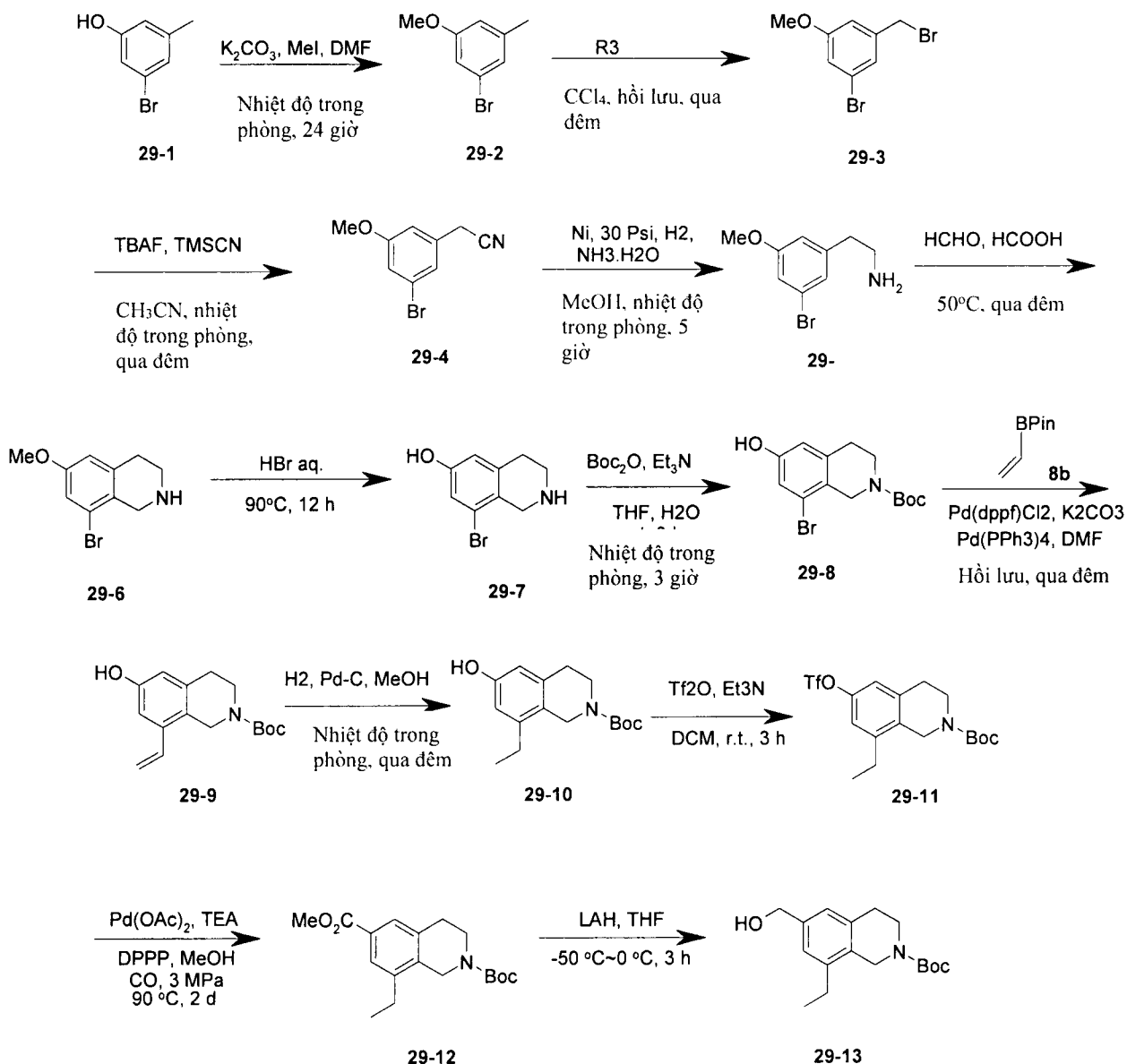
Thêm dung dịch 2,0M NaOH (2,0mL) vào vật liệu khởi đầu **28-2** (40,0mg). Gia nhiệt dung dịch này đến 90°C và trở nên đồng nhất. Khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ và làm mát phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Cho hỗn hợp này vào cột C18 (từ 20 đến 80% ACN trong Water với 0,1% TFA). Gom các phân đoạn mong muốn và cô đặc để thu được hợp chất mong muốn **18** (19,1mg).

Hợp chất **185**: MS, tia điện, $m/z = 599,3$ [M+H], RT 0,75 phút, Phương pháp B1.

Hợp chất sau đây được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ **28**, bằng cách sử dụng vật liệu khởi đầu thích hợp và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **170**: MS, tia điện, $m/z = 599,3$ [M+H], RT 0,63 phút, Phương pháp B1.

Ví dụ 29: tert-Butyl 8-ethyl-6(hydroxymetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (29-13)



Thêm nhỏ giọt MeI (250g, 1,8mol) vào hỗn hợp gồm hợp chất **29-1** (300g, 1,6mol) và K_2CO_3 (665g, 4,8mol) trong DMF (2000mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp qua đêm. TLC thể hiện phản ứng đã kết thúc. Làm ngừng phản ứng bằng H_2O và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ, lọc, làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để thu được hợp chất **29-2** (165g, hiệu suất 52%).

Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất **29-2** (100g, 497,4mmol), NBS (88,5g, 497,4mmol) và AIBN (10g, 10%) trong CCl_4 (700mL) đến hồi lưu trong 12 giờ. TLC thể hiện phản ứng đã kết thúc. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, làm ngừng phản ứng bằng H_2O và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ, lọc và làm bay hơi

dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để thu được hợp chất **29-3** (48g, hiệu suất 42%).

Khuấy dung dịch chứa hợp chất **29-3** (80g, 285,7mmol) và TMSCN (28,2g, 285,7mmol) trong ACN (600ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Thêm TBAF (74,6g, 285,7mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở nước đá và khuấy hỗn hợp trong 12 giờ. TLC thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Làm ngừng phản ứng bằng H₂O và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để thu được hợp chất **29-4** (39g, hiệu suất 60%).

Khuấy dung dịch chứa hợp chất **29-4** (12g, 53,1mmol) và Ni (10g) trong MeOH (80ml) và NH₃.H₂O (80ml) trong H₂ với áp suất 50psi ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. TLC thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Lọc hỗn hợp và cô đặc phần lọc trên bơm chân không để thu được sản phẩm thô (8g) mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Khuấy dung dịch chứa hợp chất **29-5** (75g, 326,08mmol) và HCHO (8,8g, 293,47mmol) trong HCO₂H (500ml) ở 50°C trong N₂ qua đêm. LCMS thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký on silicagel để thu được hợp chất **29-6** (54g, hiệu suất 64% trong 2 bước).

Khuấy dung dịch chứa hợp chất **29-6** (45g, 186mmol) trong dung dịch nước HBr (400ml) ở 90°C trong 12 giờ. LCMS thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để thu được hợp chất **29-7** (20,75g, hiệu suất 53%).

Khuấy dung dịch chứa hợp chất **29-7** (20g, 87,7mmol), Boc₂O (19,1g, 87,7mmol) và TEA (17,7g, 175,4mmol) trong THF/H₂O (1:1) (200ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. TLC thể hiện phản ứng đã kết thúc. Làm ngừng phản ứng bằng H₂O và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để thu được hợp chất **29-8** (20g, hiệu suất 70%).

Khuấy dung dịch chứa hợp chất **29-8** (14g, 42,7mmol), K_2CO_3 (17,66g, 128mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (2,5g), $Pd(PPh_3)_4$ (2,5g), và hợp chất **29-8B** (7,22g, 46,9mmol) trong DMF (150ml) ở hồi lưu qua đêm. TLC thể hiện phản ứng đã kết thúc. Sau khi lọc, cô đặc phần lọc dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký trên silicagel để thu được hợp chất **29-9** (7,2g, hiệu suất 61%).

Khuấy dung dịch chứa hợp chất **29-9** (7,2g, 26,2mmol) và Pd-C (2g) trong MeOH (100ml) trong H_2 với áp suất 50psi ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. TLC thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Lọc hỗn hợp và cô đặc phần lọc để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để thu được hợp chất **29-10** (5,8g, hiệu suất 80%).

Khuấy dung dịch chứa hợp chất **29-10** (5,8g, 20,9mmol), Tf_2O (5,9g, 20,9mmol) và TEA (6,3g, 62,7mmol) trong DCM (70ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. TLC thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Làm ngừng phản ứng bằng H_2O và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để thu được hợp chất **29-11** (7g, hiệu suất 82%).

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất **29-11** (7g, 17,1mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,4g), dppp (1,4g) và Et_3N (5,2g, 51,3mmol) trong MeOH (80mL) ở $80^\circ C$ trong CO với áp suất 3MPa trong 2 ngày. Lọc bỏ chất rắn và cô đặc phần lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký trên silicagel để thu được hợp chất **29-12** (4,8g, hiệu suất 88%).

Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất **29-12** (4,8g, 15,0mmol) trong THF (50mL) vào dung dịch chứa $LiAlH_4$ (1,1g, 30,1mmol) trong THF (10mL) ở $-50^\circ C$ trong 30 phút. Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp phản ứng ở $0^\circ C$ trong 2,5 giờ. Sau đó, xử lý hỗn hợp phản ứng bằng H_2O và DCM. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký trên silicagel để thu được **29-13** (4,1g, hiệu suất 92%).

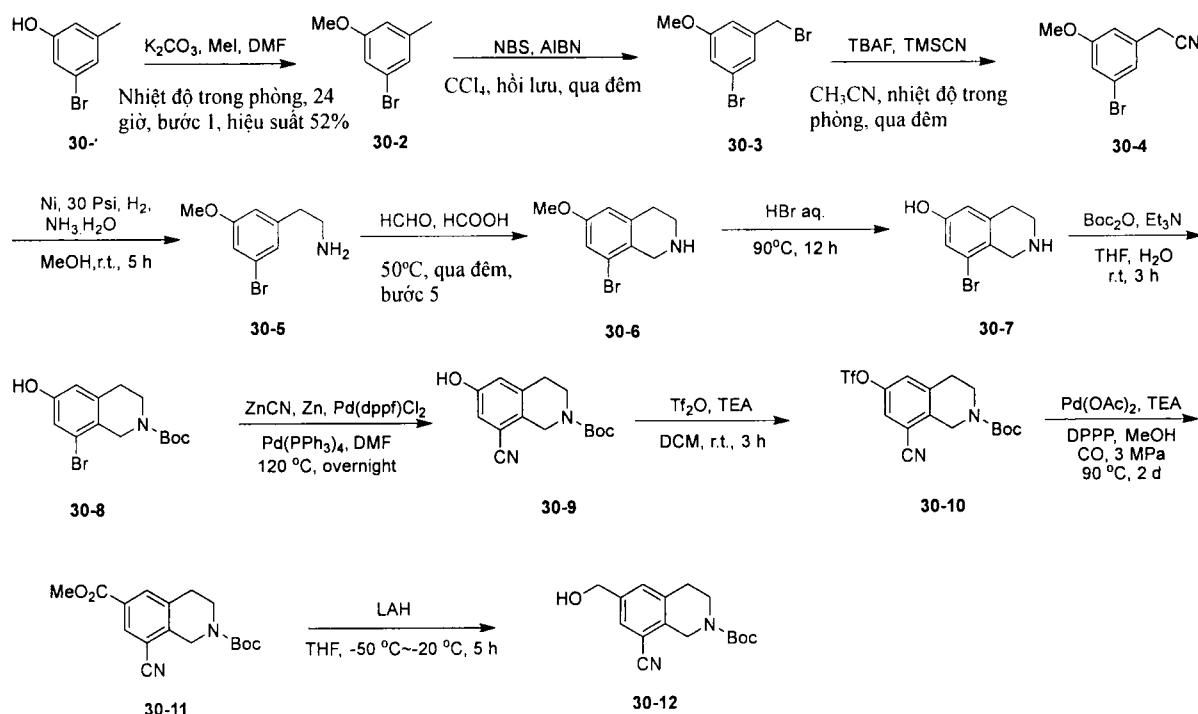
Tương tự, bromua được tạo ra từ **29-13** như được mô tả trong ví dụ **25** tạo ra hợp chất **29-14**.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7a, bằng cách sử dụng phenol, 2-8, bromua, 29-14, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất 248: MS, tia điện, $m/z = 583,3$ $[M+H]$, RT 1,29 phút (Phương pháp A2);

Hợp chất 249: MS, tia điện, $m/z = 555,3$ $[M+H]$, RT 1,37 phút (Phương pháp A2).

Ví dụ 30: tert-Butyl 8-xyano-6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (30-12)



Thêm nhỏ giọt MeI (250g, 1,8mol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **30-1** (300g, 1,6mol) và K_2CO_3 (665g, 4,8mol) trong DMF (2000mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp qua đêm. TLC thể hiện phản ứng đã kết thúc. Làm ngừng phản ứng bằng H_2O và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ, lọc, làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để thu được hợp chất **30-2** (165g, hiệu suất 52%).

Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất **30-2** (100g, 497,4mmol), NBS (88,5g, 497,4mmol) và AIBN (10g, 10%) trong CCl_4 (700mL) đến hồi lưu trong 12 giờ. TLC thể hiện phản ứng đã kết thúc. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, làm ngừng phản ứng bằng H_2O và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ, lọc và làm bay hơi

dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để thu được hợp chất **30-3** (48g, hiệu suất 42%).

Khuấy dung dịch chứa hợp chất **30-3** (80g, 285,7mmol) và TMSCN (28,2g, 285,7mmol) trong ACN (600ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Thêm TBAF (74,6g, 285,7mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở bề nước đá và khuấy hỗn hợp trong 12 giờ. TLC thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Làm ngừng phản ứng bằng H₂O và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel để thu được hợp chất **30-4** (39g, hiệu suất 60%).

Khuấy dung dịch chứa hợp chất **30-4** (12g, 53,1mmol) và Ni (10g) trong MeOH (80ml) và NH₃.H₂O (80ml) trong H₂ với áp suất 50 psi ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. TLC thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Lọc hỗn hợp và cô đặc phần lọc trên bơm chân không để thu được sản phẩm thô (8g) mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Khuấy dung dịch chứa hợp chất **30-5** (75g, 326,08mmol) và HCHO (8,8g, 293,47mmol) trong HCO₂H (500ml) ở 50°C trong N₂ qua đêm. LCMS thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để thu được hợp chất **30-6** (54g, hiệu suất 64% trong 2 bước).

Khuấy dung dịch chứa hợp chất **30-6** (45g, 186mmol) trong dung dịch nước HBr (400ml) ở 90°C trong 12 giờ. LCMS thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để thu được hợp chất **30-7** (20,75g, hiệu suất 53%).

Khuấy dung dịch chứa hợp chất **30-7** (20g, 87,7mmol), Boc₂O (19,1g, 87,7mmol) và TEA (17,7g, 175,4mmol) trong THF/H₂O (1:1) (200ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. TLC thể hiện phản ứng đã kết thúc. Làm ngừng phản ứng bằng H₂O và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để thu được hợp chất **30-8** (20g, hiệu suất 70%).

Khuấy dung dịch chứa hợp chất **30-8** (11g, 34,8mmol), Pd(dppf)Cl₂ (2,5g), Pd(PPh₃)₄ (2,5g), ZnCN (2,8g, 31,3mmol), Zn (1,1g, 17,4mmol) trong DMF (110ml) ở hồi lưu qua đêm. TLC thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Sau khi lọc, cô đặc phần lọc dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký trên silicagel để thu được hợp chất **30-9** (6,5g, hiệu suất 71%).

Khuấy dung dịch chứa hợp chất **30-9** (12g, 43,7mmol), Tf₂O (12,3g, 43,7mmol) và TEA (13,3g, 131,23mmol) trong DCM (120ml) ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. TLC thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Làm ngừng phản ứng bằng H₂O và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để thu được hợp chất **30-10** (9g, hiệu suất 51%).

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất **30-10** (9,5g, 23,4mmol), Pd(OAc)₂ (1,9g), dppp (1,9g) và Et₃N (7,1g, 70,1mmol) trong MeOH (90mL) ở 80°C trong CO với áp suất 3MPa trong 2 ngày. Lọc bỏ chất rắn và cô đặc phần lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký trên silicagel để thu được hợp chất **30-11** (6g, hiệu suất 80%).

Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất **30-11** (6g, 19,0mmol) trong THF (50mL) vào dung dịch chứa LiAlH₄ (1,4g, 37,9mmol) trong THF (10mL) ở -50°C trong 30 phút. Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp phản ứng ở -20°C trong 4,5 giờ. Sau đó, xử lý hỗn hợp phản ứng bằng H₂O và DCM. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký trên silicagel để thu được **30-12** (4,1g, hiệu suất 74%).

Tương tự, bromua được tạo ra từ **30-12** như được mô tả trong ví dụ **25** tạo ra hợp chất **30-13**.

Các hợp chất sau đây từ Bảng 1 được tạo ra theo quy trình được mô tả trong Ví dụ **7a**, bằng cách sử dụng phenol, **2-8**, bromua, **30-13**, và các vật liệu khởi đầu thích hợp khác và các điều kiện tinh chế thích hợp:

Hợp chất **250**: MS, tia điện, m/z = 580,2 [M+H], RT 0,61 phút.

Đánh giá hoạt tính sinh học

Thử nghiệm tế bào

Thử nghiệm hoạt tính tế bào sGC được thực hiện với sự có mặt và không có mặt của 50% huyết thanh người (HS) bằng cách sử dụng tế bào buồng trứng của chuột lang Trung quốc mà đã được chuyển nhiễm một cách ổn định để biểu hiện guanylat cyclaza của người có thể hoà tan dưới đơn vị alpha 1 và beta 1 (sGC). Tế bào được ủ sơ bộ với 40 microM 1H-[1,2,4]oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-on (ODQ), chất ức chế sGC, trong một giờ trong chất đệm chứa 0,1% albumin huyết thanh bò và 3-isobutyl-1-metyl-xanthin (IBMX). Đường cong đáp ứng nồng độ được tạo ra đối với hợp chất thử nghiệm trong DMSO. Việc pha loãng trung gian của hợp chất được thực hiện trong chất đệm chứa IBMX hoặc typ AB HS chứa IBMX. Hợp chất được pha loãng được bổ sung vào tế bào và chúng được ủ ở nhiệt độ phòng trong ba mươi phút. cGMP được đo bằng cách sử dụng kit huỳnh quang phân giải thời gian đồng nhất CisBio và EC₅₀ được tính toán đối với mỗi hợp chất.

Các hợp chất đại diện của sáng chế được thử nghiệm đối với thử nghiệm trên đây về hoạt tính. Các hợp chất được ưu tiên có EC₅₀ < 1.000nM trong thử nghiệm trên đây và hợp chất được ưu tiên hơn có EC₅₀ < 200nM. Đối với các ví dụ, các dữ liệu đối với hợp chất đại diện từ bảng 1 được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2

Hợp chất số	EC ₅₀ (nM)	Hợp chất số	EC ₅₀ (nM)
1	39	130	21
2	11	131	410
3	29	132	11
4	11	133	27
5	9,	134	46
6	87	135	54
7	32	136	81
8	42	137	89
9	59	138	54

10	16	139	8,4
11	17	140	15
12	26	141	17
13	180	142	62
14	18	143	160
15	28	144	460
16	23	145	13
17	18	146	23
18	8	147	450
19	17	148	43
20	24	149	44
21	17	150	91
22	14	151	130
23	52	152	14
24	54	153	26
25	16	154	28
26	5	155	86
27	14	156	720
28	13	157	25
29	3,5	158	30
30	10	159	53
31	19	160	110
32	170	161	14
33	97	162	23
34	65	163	55
35	29	164	32
36	27	165	11
37	120	166	6,6
38	66	167	30
39	17	168	580

40	62	169	13
41	27	170	28
42	24	171	16
43	130	172	50
44	44	173	13
45	26	174	14
46	38	175	40
47	22	176	9,7
48	10	177	35
49	54	178	14
50	990	179	59
51	72	180	28
52	170	181	62
53	110	182	370
54	110	183	980
55	110	184	12
56	820	185	30
57	24	186	16
58	82	187	14
59	31	188	8,6
60	--	189	12
61	59	190	23
62	24	191	3,3
63	82	192	10
64	71	193	12
65	56	194	87
66	110	195	4,7
67	320	196	13
68	38	197	19
69	61	198	5,3

70	180	199	9
71	67	200	20
72	17	201	12
73	250	202	12
74	73	203	4,4
75	23	204	4,5
76	160	205	13
77	31	206	7,4
78	48	207	9,2
79	33	208	20
80	45	209	200
81	410	210	19
82	8	211	30
83	29	212	36
84	9	213	39
85	22	214	30
86	41	215	37
87	55	216	110
88	28	217	35
89	150	218	62
90	69	219	140
91	75	220	150
92	20	221	210
93	37	222	5,4
94	45	223	8,5
95	54	224	79
96	24	225	10
97	67	226	12
98	270	227	13
99	160	228	14

100	170	229	3,9
101	110	230	13
102	110	231	4,6
103	110	232	9,5
104	31	233	11
105	17	234	13
106	27	235	20
107	23	236	28
108	24	237	4,9
109	34	238	5,1
110	45	239	6,5
111	99	240	7,9
112	110	241	8
113	24	242	11
114	40	243	16
115	68	244	23
116	28	245	280
117	29	246	6,5
118	39	247	8,6
119	57	248	4,2
120	12	249	4,6
121	40	250	44
122	23	251	7
123	55	252	10
124	47	253	13
125	27	254	25
126	58	255	9,5
127	7,5	256	14
128	15	257	14
129	17	258	15

Đánh giá độ tan

Độ tan được đo bằng phương pháp sau đây.

1. Chuẩn bị mẫu:

100uL, 10mM DMSO dung dịch gốc chứa mỗi hợp chất được chuẩn bị trong đĩa 96 giếng. Thử nghiệm được thực hiện trong việc xác định đơn ở 3 giá trị độ pH (2,2, 4,5 và 6,8). Đối với mỗi độ pH và một tham chiếu, 40uL của mỗi hợp chất được đòi hỏi.

Chuẩn bị chất đệm:

McIlvaine độ pH=2,2: Thêm 100ml nước khử khoáng vào 2,076g monohydrat của axit xitric và 0,043g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$

McIlvaine độ pH=4,5: Thêm 100ml nước khử khoáng vào 1,166g monohydrat của axit xitric và 1,585g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$

McIlvaine pH 6.8: Thêm 100ml nước khử khoáng vào 0,476g monohydrat của axit xitric và 2,753g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$

Với thiết bị xử lý chất lỏng thích hợp (Multipette® hoặc thiết bị xử lý chất lỏng) 390uL của mỗi dung dịch đệm và 10uL hợp chất được bổ sung vào mỗi giếng của đĩa 96 giếng sâu. Phủ một cách chắc chắn đĩa và lắc trong 24 giờ trên thiết bị lắc đầu trên (ở 54 vòng/phút) ở nhiệt độ trong phòng. Hàm lượng DMSO trong chất đệm cuối cùng bằng 2,5% thể tích.

Sau 24 giờ, ly tâm đĩa để loại bỏ giọt nhỏ trên nắp trước khi mở (trong khoảng 5 phút ở 2500 vòng/phút).

Việc lọc được thực hiện trong chân không với đĩa lọc 96 giếng Millipore. Gôm phân lọc trong đĩa giếng sâu và chuyển vào đĩa thích hợp để phân tích UPLC.

Đĩa tham chiếu được chuẩn bị bằng cách bổ sung 10uL hợp chất vào 390uL 50:50 axetonitril/nước trong đĩa 96 giếng sâu và chuyển vào đĩa thích hợp để phân tích UPLC. Kiểm tra các giếng bằng mắt thường đối với sự kết tinh, sự có mặt bất kỳ được lưu ý trong các lời chú giải trong các kết quả được báo cáo.

2. Đo mẫu

Mẫu được đo bằng UPLC-UV bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký được mô tả dưới đây.

Pha tĩnh	Waters ACQUITY UPLC® BEH C18 1,7µm 2,5x50mm
Pha động	
Dung môi A	0,1% axit formic (độ pH=3)
Dung môi B	Axetonitril với 0,1% axit formic
Gradient	
0 phút	5% B
1,0 phút	95% B
1,3 phút	95% B
1,4 phút	5% B
1,7 phút	5% B
Nhiệt độ cột	40°C
dòng	0,8mL/phút
Khoảng thời gian/ thời gian tuần hoàn	1,7 phút/2,7 phút
Thể tích tiêm	2µL
Nhiệt độ mẫu	20°C
Dò tìm PDA	Dữ liệu 3D cho phép
Bước sóng	254nm
Tốc độ lấy mẫu	40 điểm/giây
dung giải	4,8nm

Phần mềm Waters Empower®2 được sử dụng để tạo ra bộ mẫu (theo cách bố trí dạng tám), phương pháp bộ mẫu và phương pháp thiết bị.

Một bộ mẫu bao gồm phương pháp đối với ba đĩa 96 giếng (một đĩa tham chiếu và hai đĩa mẫu và bao gồm một phương pháp bộ mẫu và một phương pháp thiết bị).

3. Xử lý và phân tích dữ liệu

Sắc phổ tia cực tím được gom ở 254nm được tích hợp và được xử lý.

Các tác giả sáng chế đã giả định rằng hợp chất được hoà tan một cách hoàn toàn trong dung dịch tham chiếu (50:50 axetonitril/nước)

Dữ liệu độ tan ($\mu\text{g/mL}$) đối với các hợp chất từ bảng 1 được thể hiện trong bảng 3 dưới đây.

Bảng 3

Hợp chất số	(độ pH=2,2)	(độ pH=4,5)	(độ pH=6,8)
1	95	80	87
2	110	83	88
3	96	79	81
4	100	81	83
5	98	76	72
6	90	64	81
7	110	77	91
8	110	82	98
9	94	70	82
10	94	50	73
11	23	<0,1	80
12	110	90	92
13	100	84	87
14	110	82	76
15	110	88	90
16	95	71	81
17	97	62	85
18	110	86	90
19	96	70	75

20	95	72	68
21	96	62	60
22	97	68	73
23	99	79	82
24	95	76	76
25	91	38	39
26	100	80	80
27	110	88	90
28	110	83	90
29	110	79	78
30	100	81	75
31	110	89	94
32	91	73	78
33	93	73	75
34	82	65	68
35	93	73	78
36	91	72	74
37	92	74	78
38	110	94	88
39	93	44	81
40	99	81	85
41	96	75	80
42	93	75	78
43	95	79	82
44	100	85	88
45	82	61	73
46	100	82	86
47	87	69	79
48	100	82	86
49	92	69	58

50	120	79	75
51	110	83	93
52	83	58	73
53	84	65	70
54	100	78	75
55	98	48	49
56	87	66	77
57	95	47	51
58	111	85	89
59	--	--	--
60	117	96	100
61	130	110	99
62	110	88	91
63	110	90	92
64	100	66	66
65	110	84	74
66	63	54	55
67	90	76	78
68	85	71	74
69	91	77	80
70	86	57	64
71	94	75	78
72	44	46	67
73	86	67	71
74	110	83	95
75	120	93	90
76	100	86	89
77	96	83	87
78	100	86	89
79	100	87	89

80	110	94	95
81	100	84	79
82	120	100	97
83	110	88	95
84	110	86	89
85	120	96	110
86	110	90	91
87	110	87	90
88	90	63	75
89	130	92	81
90	100	81	81
91	100	81	81
92	110	93	96
93	98	77	81
94	91	68	73
95	100	80	84
96	93	67	75
97	91	72	77
98	150	110	99
99	150	120	110
100	110	88	97
101	90	73	74
102	99	81	82
103	96	78	81
104	110	93	97
105	93	72	75
106	88	69	73
107	73	54	58
108	81	61	65
109	88	33	36

110	130	96	120
111	87	69	75
112	110	78	94
113	94	80	84
114	120	99	100
115	89	71	43
116	--	--	--
117	102	82	85
118	110	84	92
119	110	89	97
120	110	94	97
121	110	90	93
122	100	86	82
123	100	76	73
124	100	8,6	44
125	110	76	78
126	96	74	78
127	130	100	110
128	93	77	78
129	95	79	79
130	130	100	110
131	130	97	110
132	130	110	110
133	120	99	100
134	110	94	100
135	110	97	100
136	120	100	110
137	110	98	110
138	--	--	--
139	130	110	120

140	140	120	120
141	130	110	110
142	120	87	93
143	160	150	160
144	110	89	93
145	110	92	94
146	100	88	79
147	1,2	3,1	75
148	110	100	94
149	110	78	81
150	100	67	78
151	110	98	85
152	97	74	74
153	87	67	65
154	85	36	57
155	60	66	73
156	--	--	--
157	94	70	62
158	64	43	41
159	86	55	51
160	<0,1	0,93	73
161	110	91	97
162	100	83	82
163	110	75	73
164	100	72	93
165	120	58	39
166	110	51	64
167	2,1	5,9	83
168	110	90	88
169	120	100	97

170	120	96	95
171	120	99	98
172	110	87	85
173	130	98	97
174	99	71	91
175	110	80	85
176	100	77	43
177	110	58	86
178	100	72	86
179	43	92	93
180	100	79	76
181	110	87	88
182	110	81	81
183	110	82	87
184	89	76	76
185	100	83	82
186	110	83	99
187	100	82	83
188	89	77	73
189	89	73	75
190	100	83	87
191	100	85	80
192	--	--	--
193	100	80	73
194	0,68	2,5	78
195	110	83	80
196	89	77	85
197	110	83	79
198	120	100	93
199	120	96	92

200	100	73	73
201	87	68	66
202	92	73	70
203	81	70	72
204	82	72	73
205	99	73	81
206	90	71	76
207	82	68	73
208	82	47	57
209	110	81	84
210	110	87	87
211	95	82	78
212	92	79	75
213	85	66	72
214	81	64	69
215	86	70	76
216	--	--	--
217	97	73	69
218	120	85	75
219	110	76	74
220	100	77	86
221	100	72	94
222	85	71	73
223	81	68	69
224	110	78	13
225	95	78	81
226	98	83	86
227	90	73	77
228	96	78	81
229	100	81	73

230	100	84	72
231	120	92	87
232	93	74	63
233	98	73	86
234	120	97	91
235	100	83	88
236	110	96	83
237	94	55	52
238	77	55	52
239	91	71	72
240	92	69	67
241	100	81	84
242	110	79	78
243	100	82	81
244	120	99	98
245	100	79	92
246	--	--	--
247	90	75	71
248	94	75	74
249	94	67	93
250	110	81	86
251	100	72	77
252	94	73	62
253	100	75	81
254	100	64	80
255	--	--	--
256	--	--	--
257	--	--	--
258	--	--	--

Đánh giá độ ổn định chuyển hoá

Mục tiêu

5 thời điểm, vi thể gan người được đưa vào ở mức cao (HLM) thử nghiệm độ ổn định chuyển hoá được thiết kế để xác định sự chuyển hoá hợp chất *in vitro*. Các hợp chất được ủ bằng HLM ở nồng độ 1 μ M, ở 37°C, trong tổng số 60 phút. Tỷ lệ phần trăm hợp chất còn lại ở 5, 15, 30, và 60 phút được sử dụng để tính toán $t_{1/2}$ (phút), CL_{int} (mL/phút /kg), CL_h (mL/phút /kg), và % Q_h . Thử nghiệm được dựa trên đĩa 96 giếng và có thể dùng đến 92 hợp chất/đĩa ($n=1$).

Ủ

Bằng cách sử dụng đầu đa kênh 96 giếng, Biomek FX, được trang bị với khối/dụng cụ lắc gia nhiệt Peltier, được lập trình để hoàn thành các bước sau đây:

1. Pipet 175 μ L 1,15mg/mL vi thể vào mỗi trong số 96 vật lỏng vào hình nón (Analytical Sales and Products, loại số 96PL05) mà lắp vào đĩa của khối/dụng cụ lắc gia nhiệt Peltier (đĩa ủ)
2. Bổ sung 5 μ L hợp chất từ đĩa thử nghiệm vào vi thể và lắc hỗn hợp ở 600 vòng/phút ở 42,1°C trong 10 phút (thiết lập 42,1°C trên Peltier được đòi hỏi đối với các mẫu để ủ ở 37°C)
3. Sau 10 phút, giục người dùng bổ sung đĩa NADPH vào lên trên và bổ sung 20 μ L từ đĩa NADPH vào đĩa ủ để bắt đầu phản ứng
4. Bổ sung 215 μ L 100%, axetonitril lạnh chứa (các) tiêu chuẩn nội tại vào đĩa “ngừng” 0 phút, 5 phút, 15 phút, 30 phút và 60 phút
5. Ở 0 phút, 5 phút, 15 phút, 30 phút và 60 phút vào việc ủ, thải 12 μ L ra khỏi hỗn hợp ủ và bổ sung nó vào dung dịch làm ngừng để làm ngừng phản ứng
6. Bổ sung 185 μ L nước loại HPLC vào mỗi giếng của đĩa ngừng 0, 5, 15, 30 và 60 phút để pha loãng hợp chất đến nồng độ thích hợp đối với quang phổ kế khối

Sau đó, gom tất cả các thời điểm, bọc kín đĩa ngừng bằng tấm đĩa có thể xuyên qua 96 giếng hoặc gia nhiệt tấm bọc kín và ly tâm ở 3000 vòng/phút trong 15 phút để tạo viên vi thể.

Phân tích

Phân tích đĩa bằng cách sử dụng LC/MS/MS với sự ion hoá tia điện (ESI) và sự chuyển tiếp MRM được xác định trước. Phương pháp LC bao gồm các tham số sau đây:

Thể tích tiêm: 5uL

Pha động: 0,1% axit formic trong nước (A) và 0,1% axit formic trong axetonitril (B) (loại HPLC)

Nhiệt độ bên trái và bên phải: 35°C

Thời gian thực hiện: 4,0 phút

Cột: Thermo Scientific, Aquasil C18, 50 x 2,1mm, 5μ, phần số 77505-052130, hoặc tương đương

Gradient bơm LC:

Tổng thời gian (phút)	Tốc độ dòng (uL/phút)	%A	%B
0	500	90,0	10,0
0,5	500	90,0	10,0
1,5	500	1,0	99,0
2,5	500	1,0	99,0
3,3	500	90,0	10,0
4,0	500	90,0	10,0

Nếu hình dạng đỉnh là kém và có thể không được tích hợp một cách đúng đắn, thì phương pháp LC sau đây có thể được sử dụng:

Thể tích tiêm: 5uL

Pha động: 2,5mM Amoni Bicarbonat (A) và 100% Axetonitril (B) (loại HPLC)

Rửa nước: 90% nước, 10% Axetonitril (loại HPLC)

Rửa hữu cơ: 90% Axetonitril, 10% nước (loại HPLC)

Nhiệt độ bên trái và bên phải: 35°C

Thời gian thực hiện: 4,5 phút

Cột: Phenomex Luna 3u C18(2) 100A, 50 x 2,00mm

Gradient bơm LC:

Tổng thời gian (phút)	Tốc độ dòng (uL/phút)	%A	%B
0	500	90,0	10,0
0,5	500	90,0	10,0
1,5	500	1,0	99,0
2,5	500	1,0	99,0
3,30	500	90,0	10,0
4,50	500	90,0	10,0

Bằng cách sử dụng bản mẫu Excel trong Activitybase, diện tích đỉnh tương ứng với 5, 15, 30 và 60 phút được so với diện tích đỉnh ở 0 phút để tính toán tỷ lệ phần trăm hợp chất còn lại bằng cách sử dụng phương trình sau đây:

Tỷ lệ phần trăm hợp chất còn lại = (AUC tại thời gian t phút/AUC ở thời gian 0 phút) x 100 trong đó t = 0, 5, 15, 30 hoặc 60 phút.

Thời gian (phút) được vẽ biểu đồ đối với loga tự nhiên (Ln) về tỷ lệ phần trăm hợp chất còn lại để xác định độ nghiêng. Độ nghiêng được sử dụng để tính toán t_{1/2} (phút) bằng cách sử dụng phương trình, t_{1/2} = 0,693/độ nghiêng.

Hệ số sạch lâm sàng, thực

- Trọng lượng gan trung bình 0,693/t_{1/2}*Avg theo trọng lượng cơ thể g/avg theo kg * f(u)/nồng độ protein khi ủ theo mg/mL*mg protein vi thể/g gan
- 0,693/t_{1/2} * 26g/kg * 1/1,0mg/mL * 45mg/g

Hệ số sạch Cl_h, gan

- Dòng gan * f(u) * lâm sàng/(dòng gan + f(u) * lâm sàng)

Q_h, % dòng máu gan

- $(Clh/dòng\ gan) * 100$

Các dữ liệu độ ổn định chuyển hoá (%Qh) đối với các hợp chất từ bảng 1 được thể hiện trong bảng 4 dưới đây. Các hợp chất được ưu tiên có trị số %Qh nhỏ hơn 24.

Bảng 4

Hợp chất số	HLM (%Qh)	Hợp chất số	HLM (%Qh)
1	<24	130	25
2	<24	131	28
3	<24	132	<24
4	<24	133	<24
5	<24	134	32
6	<24	135	29
7	<24	136	<24
8	<24	137	<24
9	<24	138	68
10	30	139	<24
11	47	140	<24
12	<24	141	<24
13	<24	142	<24
14	31	143	<24
15	<24	144	<24
16	<24	145	<24
17	31	146	<24
18	<24	147	<24
19	29	148	<24
20	38	149	<24
21	<24	150	<24

22	33	151	<24
23	<24	152	<24
24	<24	153	<24
25	29	154	<24
26	29	155	<24
27	<24	156	<24
28	<24	157	31
29	28	158	<24
30	<24	159	<24
31	<24	160	44
32	<24	161	<24
33	<24	162	26
34	<24	163	<24
35	<24	164	<24
36	<24	165	<24
37	<24	166	27
38	<24	167	<24
39	<24	168	<24
40	<24	169	<24
41	<24	170	<24
42	<24	171	<24
43	26	172	<24
44	<24	173	<24
45	<24	174	<24
46	<24	175	31
47	<24	176	28
48	<24	177	<24
49	48	178	<24
50	40	179	<24
51	<24	180	<24

52	<24	181	<24
53	<24	182	<24
54	<24	183	<24
55	<24	184	<24
56	<24	185	<24
57	<24	186	<24
58	<24	187	<24
59	<24	188	<24
60	<24	189	26
61	<24	190	43
62	<24	191	<24
63	<24	192	<24
64	<24	193	<24
65	<24	194	<24
66	<24	195	<24
67	<24	196	<24
68	<24	197	<24
69	<24	198	<24
70	<24	199	<24
71	<24	200	40
72	47	201	<24
73	36	202	<24
74	<24	203	<24
75	31	204	<24
76	<24	205	<24
77	<24	206	<24
78	<24	207	<24
79	<24	208	<24
80	<24	209	<24
81	<24	210	<24

82	<24	211	<24
83	<24	212	<24
84	<24	213	<24
85	<24	214	<24
86	<24	215	<24
87	<24	216	<24
88	<24	217	89
89	76	218	89
90	<24	219	89
91	<24	220	<24
92	<24	221	<24
93	<24	222	<24
94	<24	223	<24
95	<24	224	<24
96	30	225	<24
97	<24	226	52
98	31	227	25
99	<24	228	44
100	31	229	34
101	<24	230	<24
102	<24	231	<24
103	25	232	<24
104	26	233	26
105	<24	234	<24
106	<24	235	29
107	<24	236	<24
108	<24	237	<24
109	<24	238	<24
110	<24	239	25
111	<24	240	<24

112	<24	241	<24
113	<24	242	<24
114	<24	243	<24
115	25	244	<24
116	<24	245	<24
117	25	246	<24
118	<24	247	<24
119	<24	248	<24
120	<24	249	<24
121	<24	250	<24
122	<24	251	<24
123	<24	252	<24
124	<24	253	<24
125	<24	254	<24
126	<24	255	<24
127	<24	256	<24
128	<24	257	<24
129	<24	258	<24

Phương pháp ứng dụng điều trị

Các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này hoạt hoá một cách hiệu quả guanylat xyclaza có thể hoà tan. Việc hoạt hoá hoặc tăng tiềm lực của guanylat xyclaza có thể hoà tan là phương pháp hấp dẫn để ngăn ngừa và điều trị nhiều bệnh hoặc tình trạng bệnh kết hợp với sự hoạt hoá sGC khiếm khuyết. Do đó, theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị các bệnh mà có thể được làm nhẹ bằng sự hoạt hoá hoặc tăng tiềm lực sGC. Các bệnh này bao gồm:

Bệnh tim mạch và các bệnh có liên quan bao gồm bệnh tăng huyết áp, chứng xơ vữa động mạch, bệnh động mạch ngoại vi, chứng hẹp trở lại, chứng đột quy, chứng suy tim, chứng co thắt mạch vành, chứng co thắt não, thương tổn do thiếu máu cục

bộ/ngập trở lại, bệnh tăng huyết áp phổi do cục nghẽn, bệnh tăng huyết áp động mạch phổi, bệnh viêm họng ổn định và không ổn định và các rối loạn do cục nghẽn;

Các bệnh viêm bao gồm bệnh vảy nến, đa xơ cứng, chứng viêm khớp, bệnh hen và bệnh nghẽn phổi mạn tính;

Rối loạn xơ gan bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh gan mạn tính thuộc nguyên nhân bất kỳ hoặc chứng xơ hoá vùng đặc hiệu của gan như xơ hoá ngoại vi mà có thể do thương tổn miễn dịch gây ra, các tác dụng động học máu và/hoặc các nguyên nhân khác gây ra;

Rối loạn xơ thận bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh xơ hoá cầu thận, xơ hoá cầu thận trung tâm, xơ hoá mao mạch, xơ hoá kẽ do thương tổn miễn dịch, tác dụng động học máu, bệnh đái tháo đường (typ I và II), bệnh thận do đái tháo đường, bệnh thận IgA, bệnh thận do luput, bệnh thận do màng, bệnh cao huyết áp, hội chứng tan huyết ure, đa viêm tiểu cầu thận, viêm thận kẽ, viêm thận kẽ ống do miễn dịch và không miễn dịch gây ra;

Rối loạn xơ phổi, khuếch tán và khu biệt, do miễn dịch và không miễn dịch gây ra, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở xơ phổi tự phát, xơ phổi do phơi trần với độc tố, hoá chất, dược chất và xơ nang;

Rối loạn xơ tim do miễn dịch và không miễn dịch gây ra bao gồm bệnh tim thiếu máu cục bộ (bệnh động mạch vành) và tạm thời và/hoặc duy trì dòng máu giảm ở một hoặc nhiều mạch vành bao gồm khả năng liên quan đến sự can thiệp đối với động mạch vành hoặc tĩnh mạch, kết hợp với phẫu thuật tim và/hoặc sử dụng quy trình thông tim phổi và viêm cơ tim do vi rút và không do vi rút gây ra, cũng như thương tổn cơ tim liên quan đến miễn dịch một cách hiệu lực do khả năng phản ứng ngang với các kháng nguyên khác mà cơ thể người bị phơi trần;

Các bệnh khác qua trung gian ít nhất một phần được làm bớt hoặc làm giảm hoạt tính guanylat xyclaza có thể hoà tan, như bệnh thận, bệnh đái tháo đường, các rối loạn tiết niệu bao gồm bàng quang phản ứng quá mức, tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, và rối loạn chức năng cương cứng, và các rối loạn thần kinh bao gồm bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson và đau do bệnh thần kinh.

Các rối loạn này cũng được đặc trưng ở nam giới, nhưng cũng tồn tại với thuyết nguyên nhân tương tự ở các động vật có vú khác và có thể được điều trị bằng dược phẩm của sáng chế.

Đối với ứng dụng điều trị, các hợp chất của sáng chế có thể được dùng qua dược phẩm ở dạng liều dược phẩm thông thường bất kỳ theo cách thông thường bất kỳ. Thông thường, các dạng liều thông thường bao gồm chất mang dược dụng thích hợp đối với dạng liều cụ thể được chọn. Đường dùng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dùng trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, trong hoạt dịch, bằng việc truyền, dưới lưỡi, qua da, qua đường miệng, cục bộ hoặc bằng việc xông. Phương thức dùng được ưu tiên là qua đường miệng và trong tĩnh mạch.

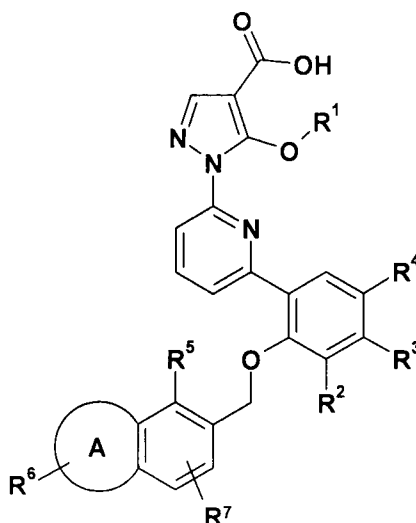
Các hợp chất của sáng chế có thể được dùng riêng hoặc trong tổ hợp với các chất phụ trợ mà làm tăng cường độ ổn định của chất ức chế, tạo thuận lợi cho việc dùng dược phẩm chứa chúng theo một số phương án, tạo ra sự hoà tan và phân tán gia tăng, làm tăng hoạt tính ức chế, tạo ra liệu pháp điều trị phụ trợ và tương tự, bao gồm các hoạt chất khác. Theo một phương án, ví dụ nhiều hợp chất của sáng chế có thể được dùng. Tốt hơn là, các liệu pháp điều trị tổ hợp này dùng liều thấp hơn của liệu pháp điều trị thông thường, do đó tránh được độc tố có thể có và tác dụng phụ bất lợi xuất hiện khi các chất này được sử dụng làm liệu pháp điều trị đơn. Các hợp chất của sáng chế có thể được tổ hợp bề mặt vật lý với các liệu pháp điều trị thông thường hoặc các chất phụ trợ khác vào dược phẩm đơn lẻ. Tốt hơn là, sau đó các hợp chất có thể được dùng cùng với nhau ở dạng liều đơn. Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm tổ hợp của các hợp chất chứa ít nhất khoảng 5%, nhưng tốt hơn nữa là ít nhất khoảng 20%, hợp chất có công thức (I) (trọng lượng) hoặc tổ hợp của chúng. Nếu tỷ lệ phần trăm tối ưu (trọng lượng) của hợp chất của sáng chế có thể thay đổi và nằm trong phạm vi hiểu biết của chuyên gia trong lĩnh vực này. Theo cách khác, hợp chất của sáng chế và các liệu pháp điều trị thông thường hoặc các chất phụ trợ khác có thể được dùng một cách riêng biệt (theo dây hoặc song song). Việc dùng liều đơn cho phép chế độ dùng liều có tính linh hoạt lớn hơn.

Như được kể đến trên đây, các dạng liều của hợp chất của sáng chế có thể bao gồm các chất mang dược dụng và các chất phụ trợ đã được biết đến đối với chuyên gia

trong lĩnh vực này và thích hợp cho dạng liệu. Các chất mang và chất phụ trợ này bao gồm, ví dụ, chất trao đổi ion, alumin, nhôm stearat, lecithin, protein huyết thanh, chất đệm, nước, muối hoặc chất điện phân và chất được tạo thành chủ yếu từ xenluloza. Các dạng liệu được ưu tiên bao gồm viên nén, viên nang, viên nén dài, dạng lỏng, dạng dung dịch, huyền phù, nhũ tương, cồn ngọt, xi rô, bột có thể hoàn nguyên, hạt, viên thuốc đạn và miếng đắp qua da. Các phương pháp tạo ra các dạng liệu này là đã được biết đến (xem, ví dụ ấn phẩm: H.C. Ansel and N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger (1990)). Hàm lượng liệu và các yêu cầu liệu đối với hợp chất của sáng chế có thể được chọn bởi chuyên gia trong lĩnh vực này dựa vào các phương pháp và kỹ thuật hiện có thích hợp đối với người bệnh cụ thể. Theo một số phương án, hàm lượng liệu nằm trong khoảng từ 1 đến 1000mg/liều đối với người bệnh 70kg. Mặc dù một liều/ngày có thể là đủ, đến 5 liều/ngày có thể được đưa ra. Đối với các liệu dùng qua đường miệng, đến 2000mg/ngày có thể được đòi hỏi. Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ đánh giá cao, các liệu thấp hoặc cao có thể được đòi hỏi phụ thuộc vào các nhân tố cụ thể. Ví dụ, liệu cụ thể và các chế độ điều trị sẽ phụ thuộc vào các nhân tố như khả năng sức khỏe nói chung của người bệnh, mức trầm trọng và quá trình rối loạn của người bệnh hoặc cách bố trí của nó và sự phát xét của bác sỹ điều trị.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I



I

trong đó:

A là nhóm heterocyclyl no có từ 5 đến 7 cạnh chứa một nitơ và tùy ý một oxy, trong đó một cacbon của nhóm heterocyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ C₁₋₃alkyl và oxo;

R¹ là C₁₋₄alkyl tùy ý được thế bằng nhóm metoxy;

R² được chọn từ H, F, Cl, C₁₋₃alkyl, -CN, -OMe và -CF₃;

R³ được chọn từ H và -CH₃;

R⁴ được chọn từ H, F, -CH₃ và -OMe;

R⁵ được chọn từ H, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, F, và -OMe;

R⁶ được gắn kết với nitơ trên A và được chọn từ H, C₁₋₆alkyl, -(CH₂)_nC₃₋₆xycloalkyl, -C(O)C₁₋₆alkyl, -(CH₂)_nheterocyclyl, -(CH₂)_naryl-(CH₂)_nheteroaryl, -SO₂aryl, SO₂C₁₋₆alkyl, trong đó C₁₋₆alkyl, -(CH₂)_n heterocyclyl, -(CH₂)_n xycloalkyl, -(CH₂)_naryl và -(CH₂)_n heteroaryl tùy ý được thế bằng từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ C₁₋₃alkyl, halogen, C₁₋₃alkoxy, -CF₃, -OH, oxo, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₂₋₃OH, và -SO₂CH₃;

R⁷ được chọn từ H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, F, và -CN;

n là 0, 1 hoặc 2

hoặc muối của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

A là nhóm heteroxyclyl no có từ 5 đến 7 cạnh chứa một nitơ, trong đó một cacbon của nhóm heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm C_{1-3} alkyl;

R^1 là C_{1-3} alkyl;

R^2 được chọn từ H, F, Cl, C_{1-3} alkyl, -CN, -OMe và -CF₃;

R^3 được chọn từ H và -CH₃;

R^4 được chọn từ H và F;

R^5 được chọn từ H, Cl và -CH₃;

R^6 được gắn kết với nitơ trên A và được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_nC_{3-6}$ ycloalkyl, -C(O) C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_n$ heteroxyclyl, $-(CH_2)_n$ aryl và $-(CH_2)_n$ heteroaryl, trong đó C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_n$ heteroxyclyl, $-(CH_2)_n$ ycloalkyl, $-(CH_2)_n$ aryl và $-(CH_2)_n$ heteroaryl tùy ý được thế bằng từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, halogen, C_{1-3} alkoxy, -CF₃, -OH và -SO₂CH₃;

R^7 là H;

và

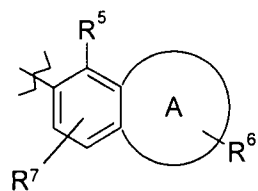
n là 0, 1 hoặc 2;

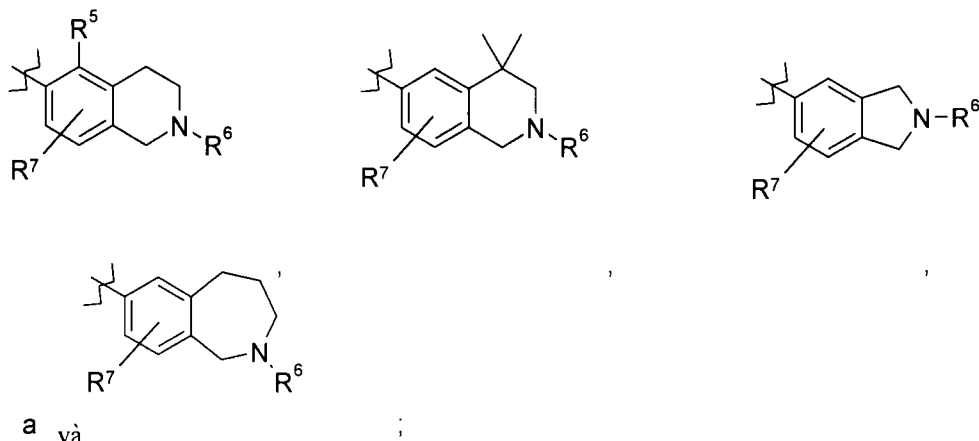
hoặc muối của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

R^1 là metyl, etyl hoặc isopropyl; và

nhóm





hoặc muối của nó.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó:

R^2 được chọn từ $-CH_3$, F, Cl, và $-CF_3$; và

R^6 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_n C_{3-6}$ xycloalkyl, $-C(O)C_{1-6}$ alkyl và $-(CH_2)_n$ heteroxyclyl, trong đó C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_n$ xycloalkyl và $-(CH_2)_n$ heteroxyclyl tùy ý được thế bằng từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, halogen, C_{1-3} alkoxy, $-CF_3$, $-OH$ và $-SO_2CH_3$;

hoặc muối của nó.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó mỗi heteroxyclyl được dùng để chỉ trong R^6 được chọn từ oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 2-oxabixyclo[3.2.0]heptanyl, [1,4]dioxanyl, 8-oxabixyclo[3.2.1]octanyl, 1-oxaspiro[4.5]decanyl và pyrrolidin-2-on;

mỗi heteroaryl được dùng để chỉ trong R^6 được chọn từ imidazolyl, isoxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, thiazolyl và 4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazolyl;

và mỗi aryl được dùng để chỉ trong R^6 là phenyl;

hoặc muối của nó.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó:

R^6 là $-(CH_2)_n$ heteroxyclyl, trong đó heteroxyclyl được chọn từ oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 2-oxabixyclo[3.2.0]heptanyl, [1,4]dioxanyl, 8-oxabixyclo[3.2.1]octanyl và 1-oxaspiro[4.5]decanyl;

hoặc muối của nó.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó:

R^2 là $-CH_3$;

R^3 là H;

R^4 là H hoặc $-CH_3$;

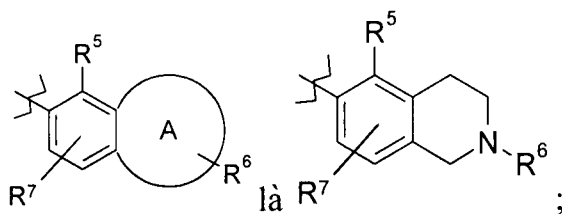
R^5 là H, hoặc $-CH_3$;

R^7 ở vị trí para so với R^5 và là H, $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$;

hoặc muối của nó.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó:

nhóm



hoặc muối của nó.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó:

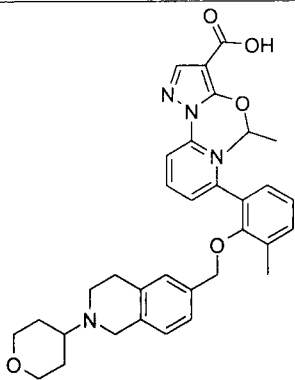
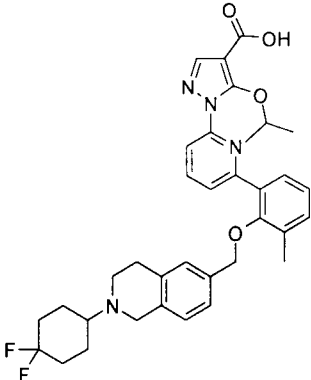
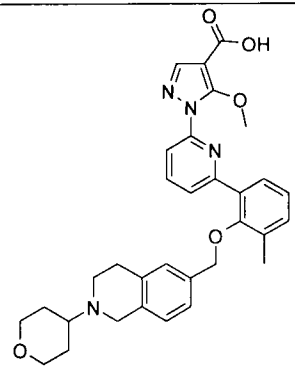
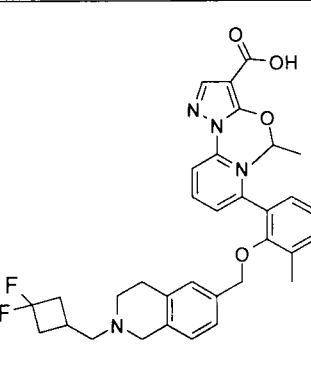
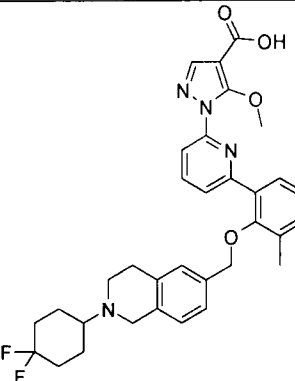
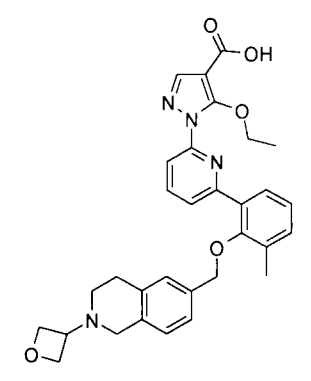
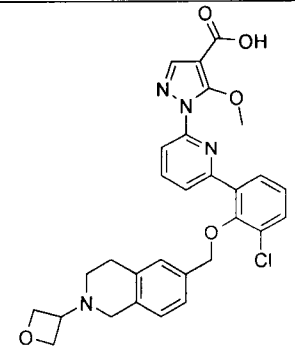
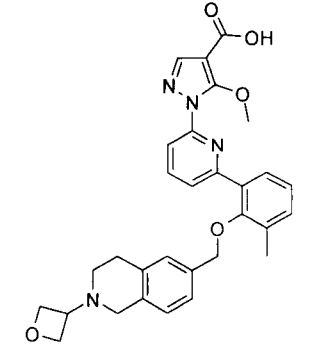
R^3 là H; và

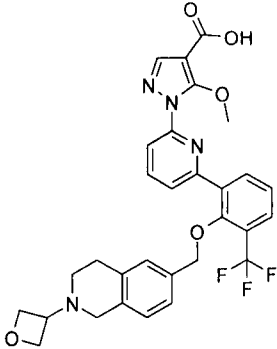
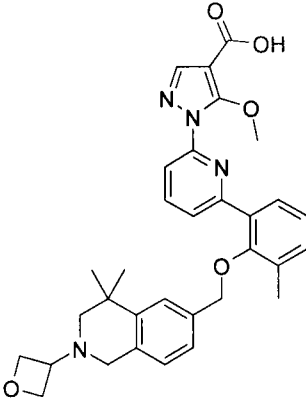
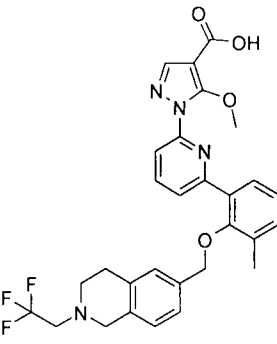
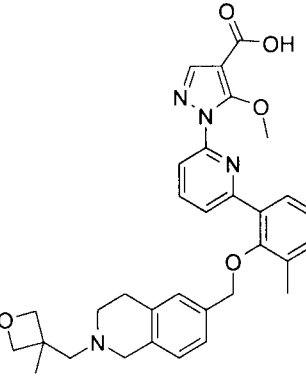
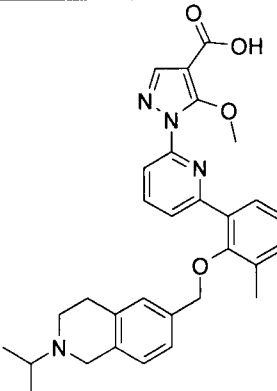
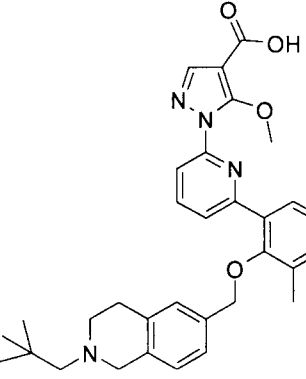
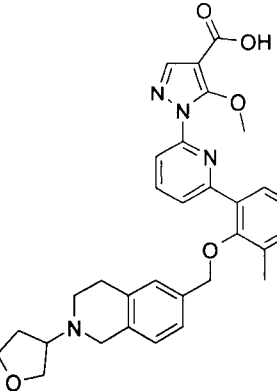
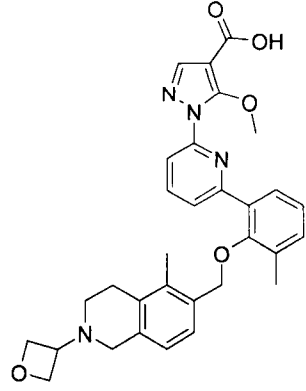
R^4 là H;

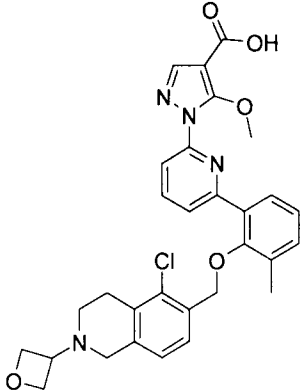
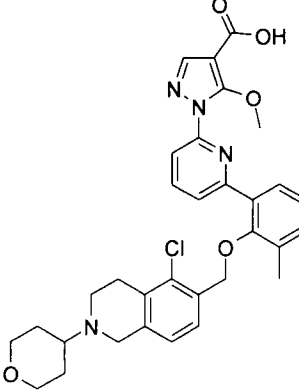
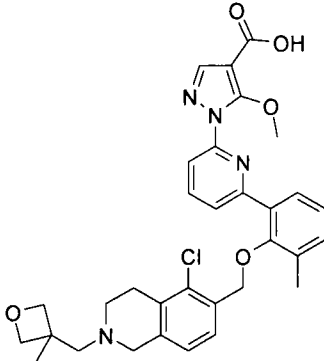
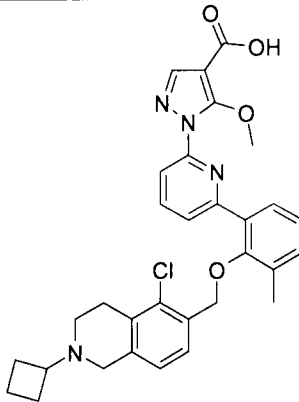
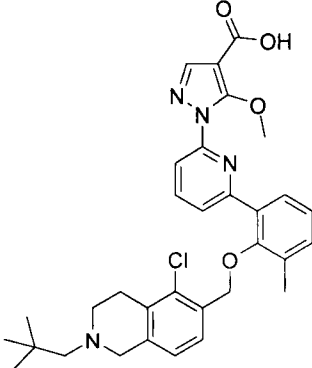
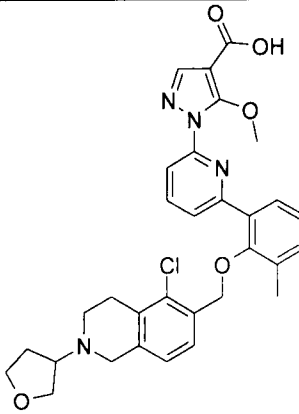
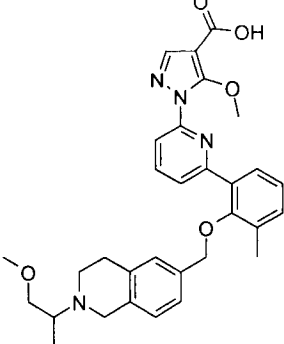
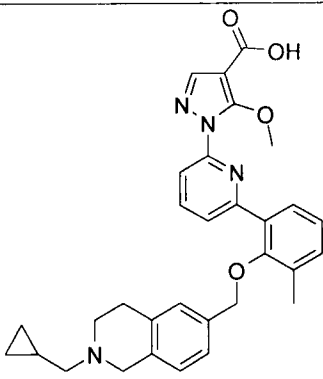
hoặc muối của nó.

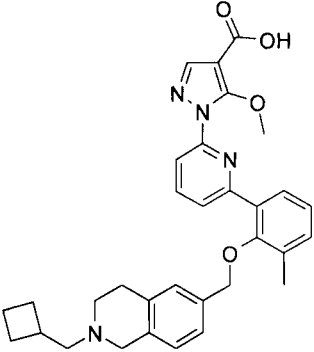
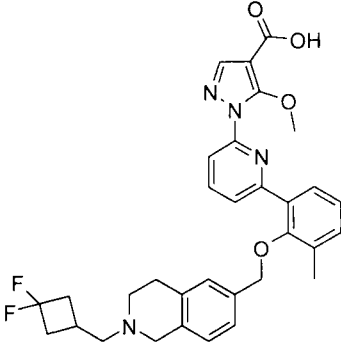
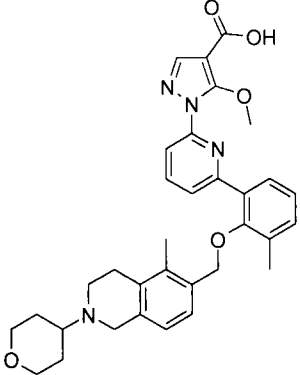
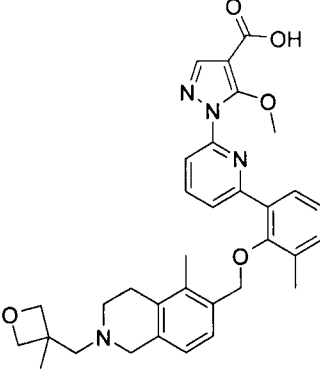
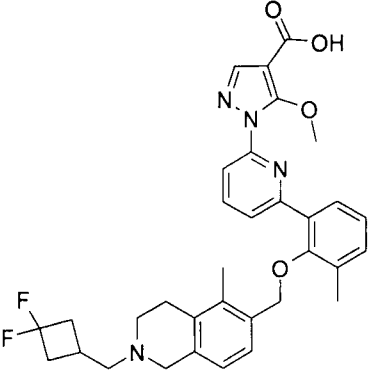
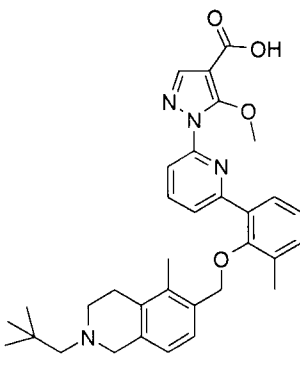
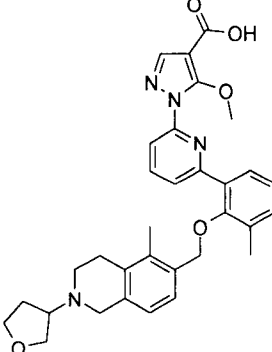
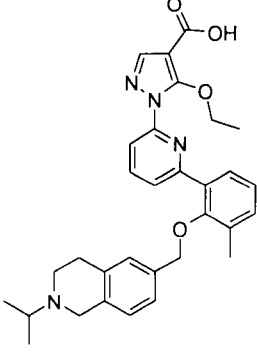
10. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm gồm có

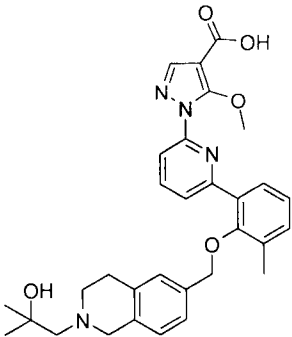
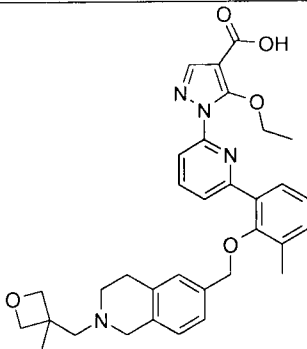
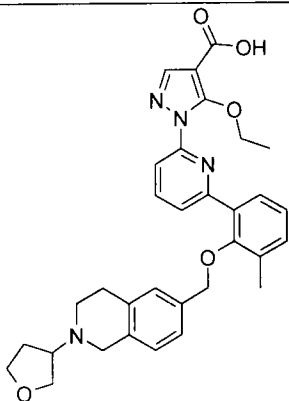
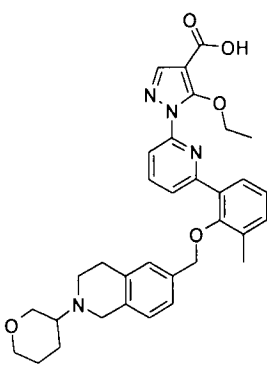
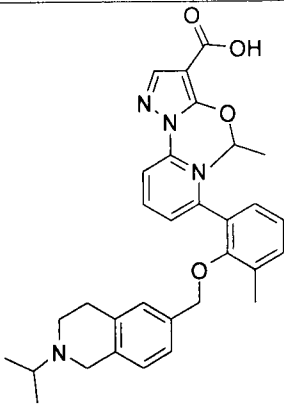
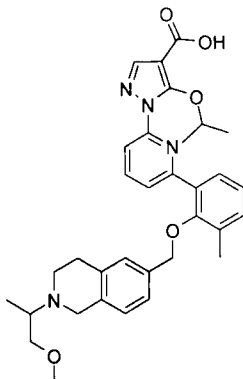
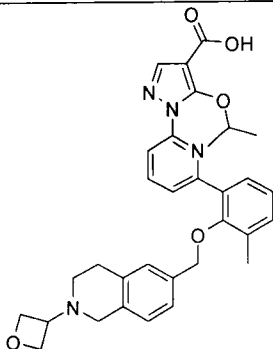
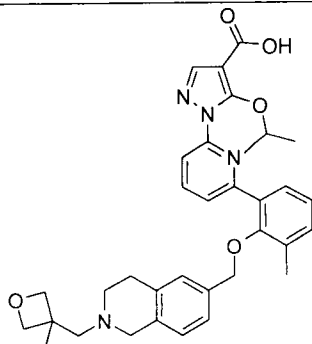
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc

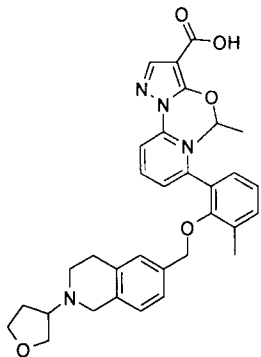
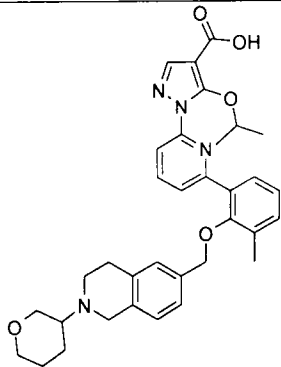
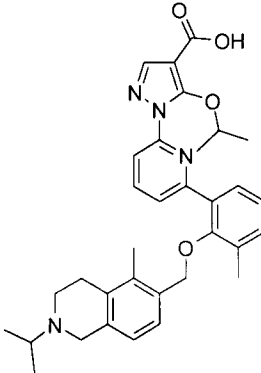
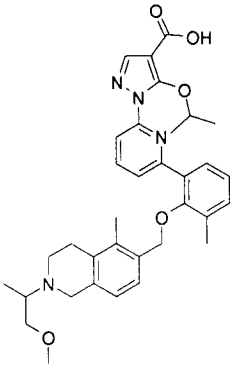
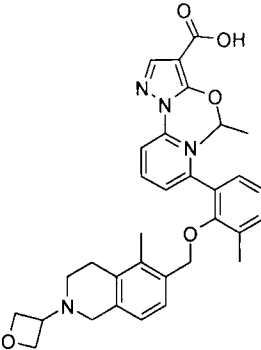
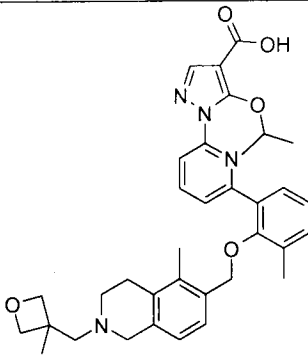
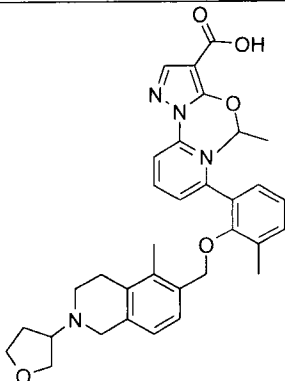
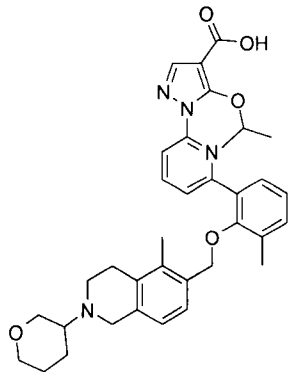
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

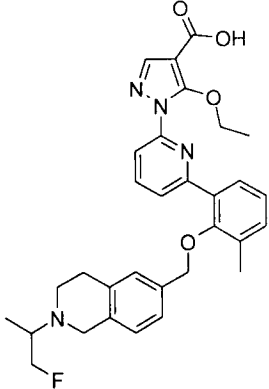
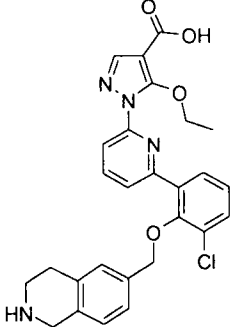
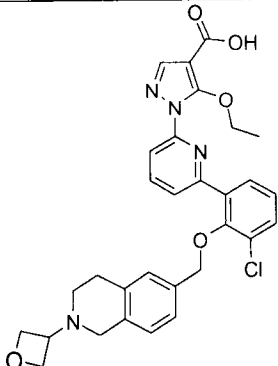
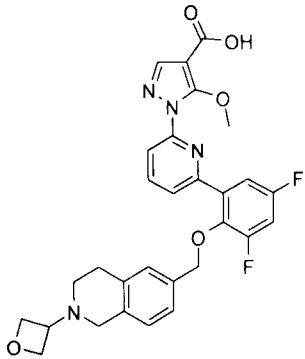
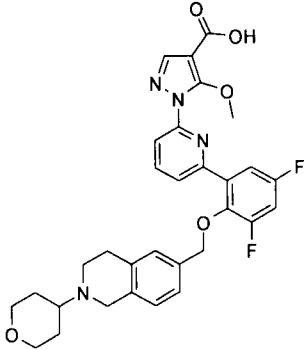
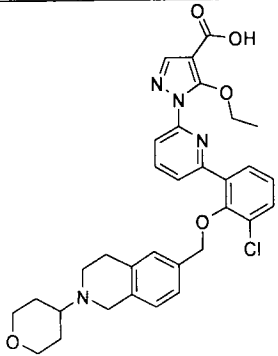
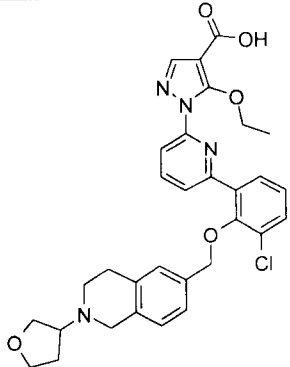
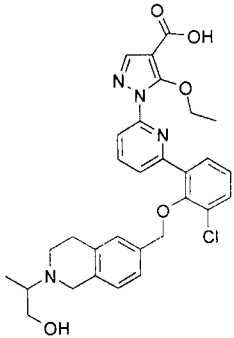
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

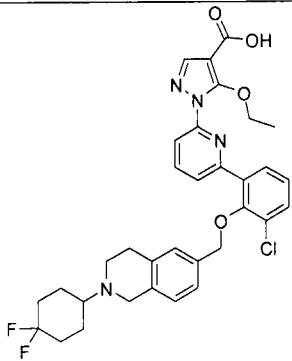
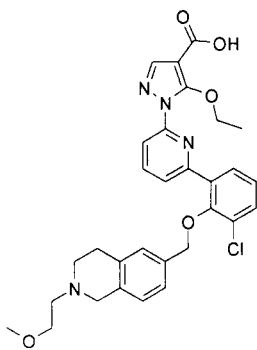
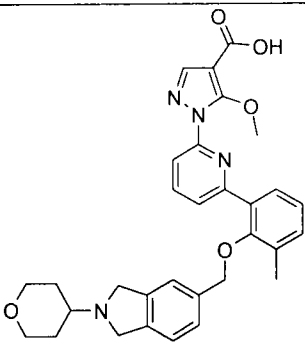
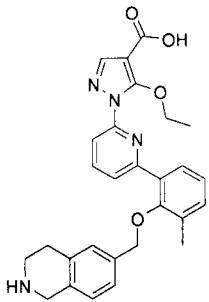
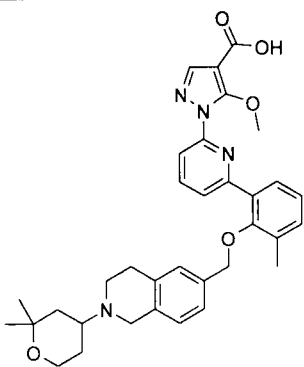
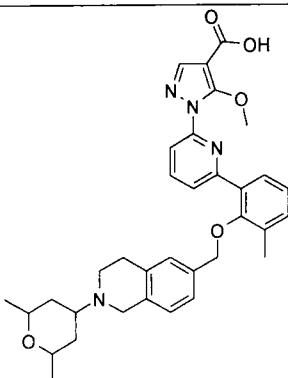
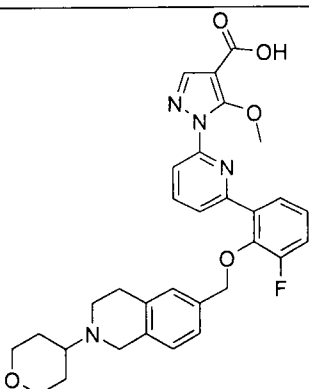
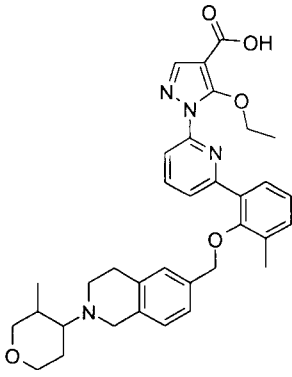
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

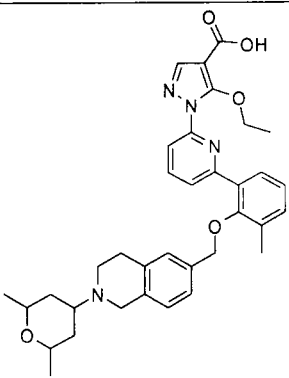
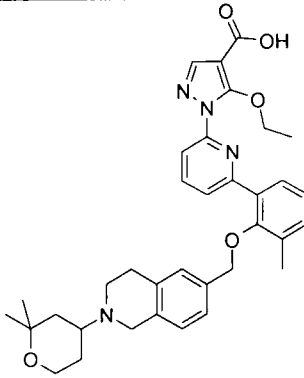
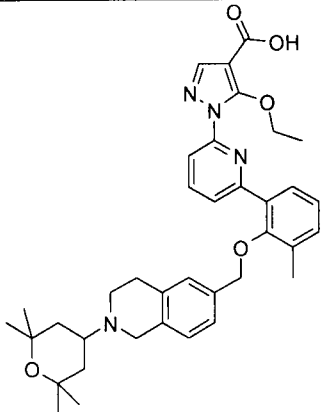
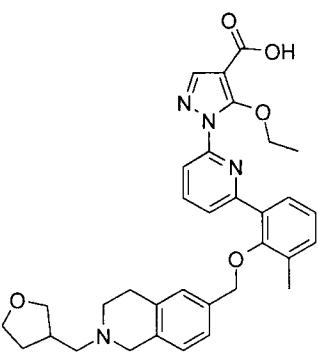
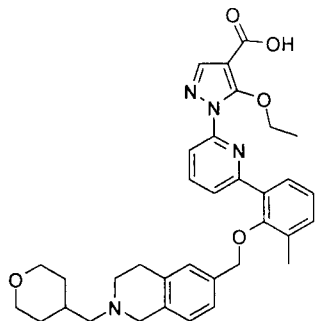
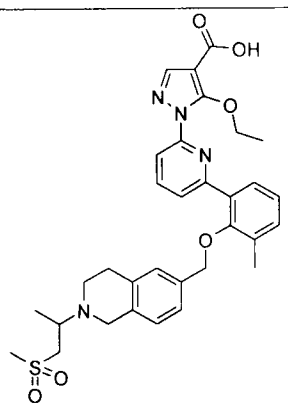
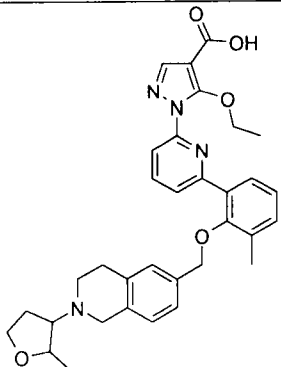
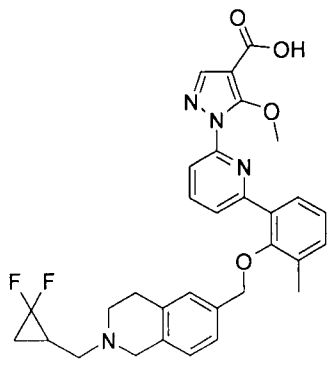
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

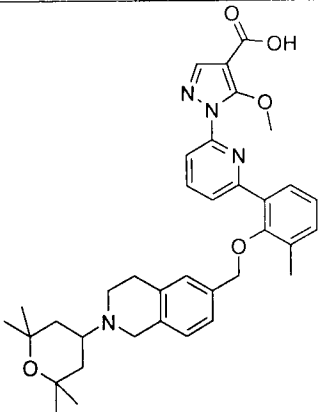
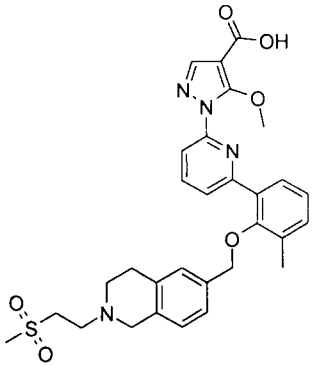
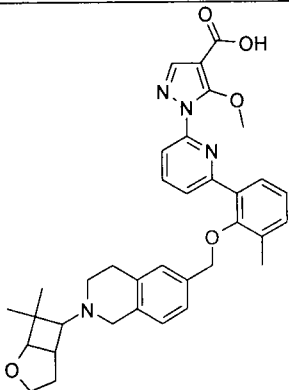
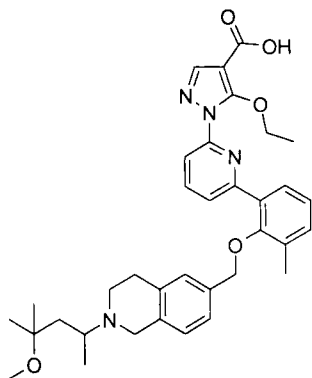
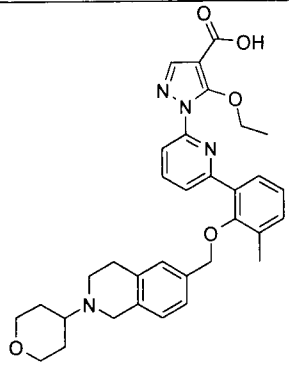
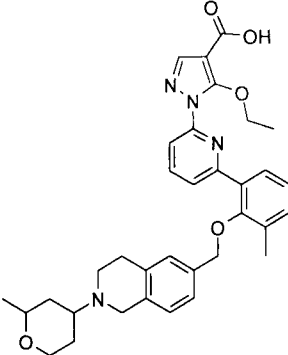
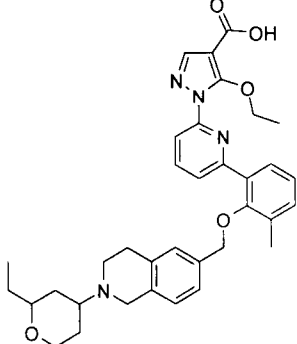
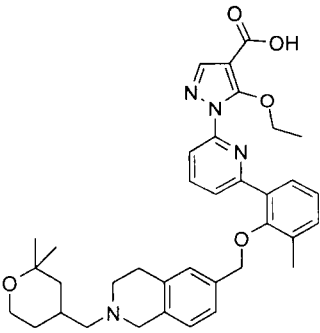
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

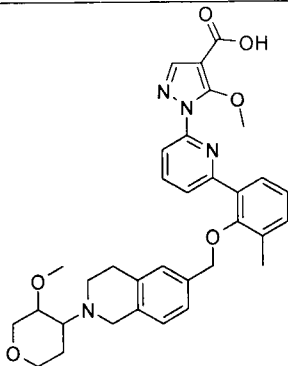
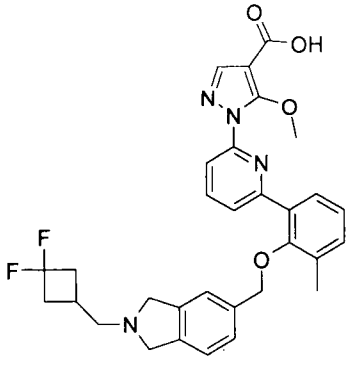
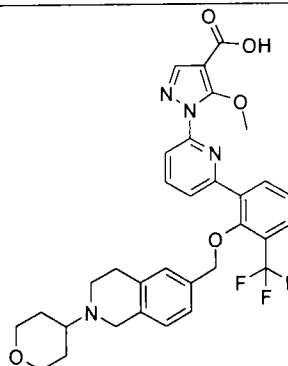
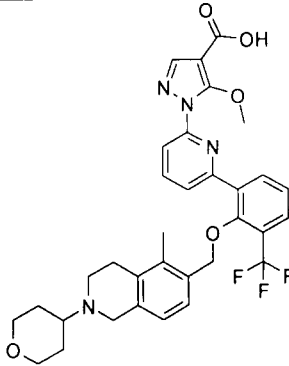
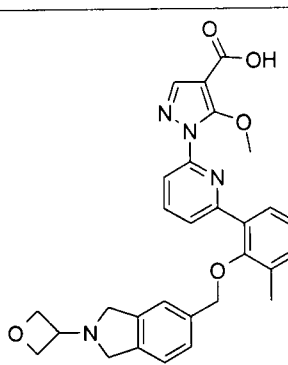
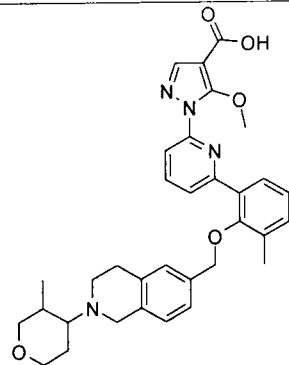
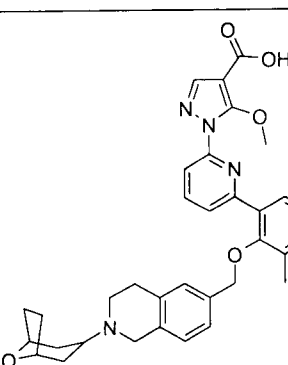
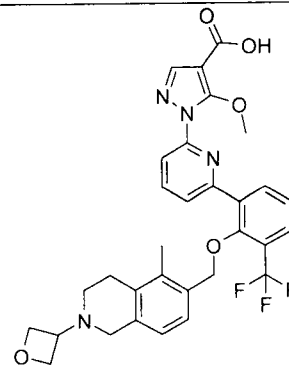
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

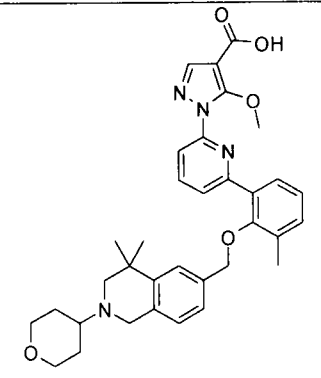
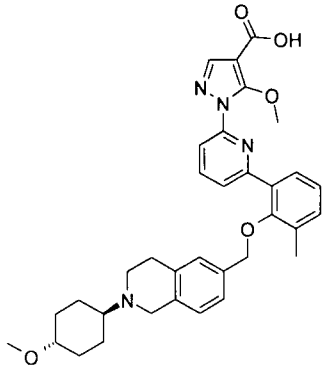
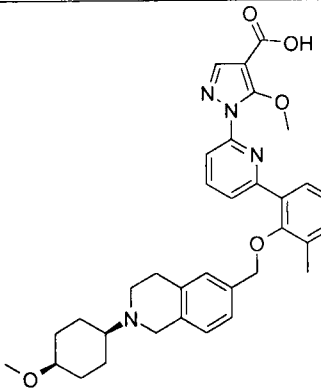
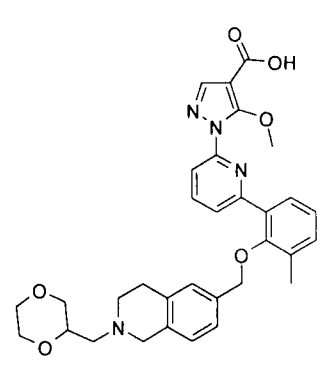
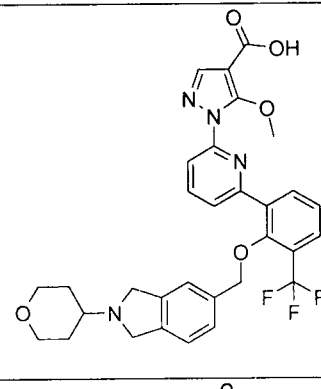
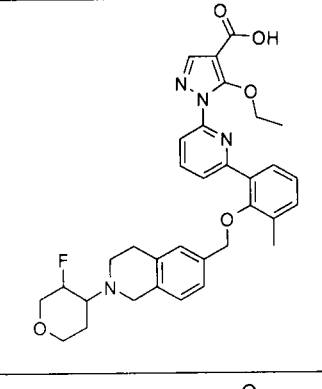
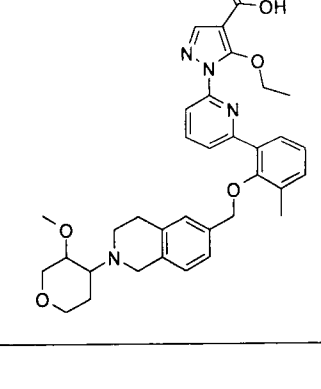
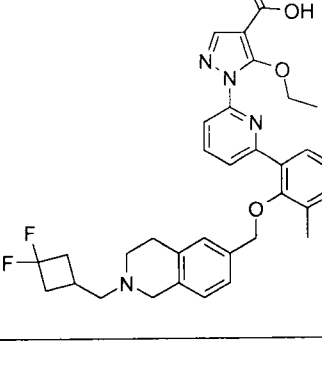
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	

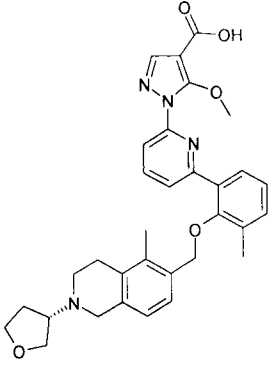
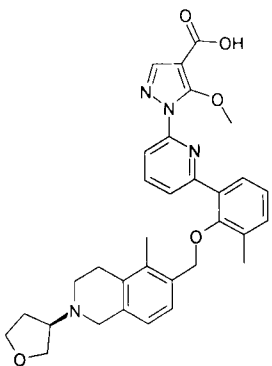
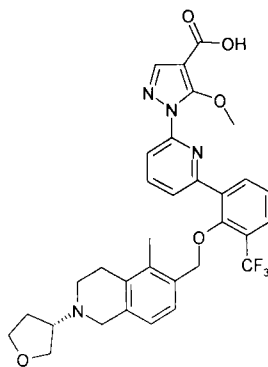
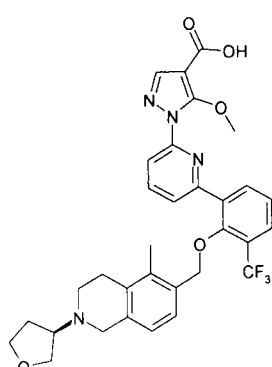
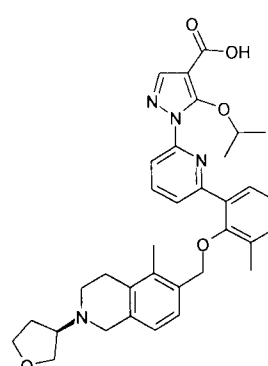
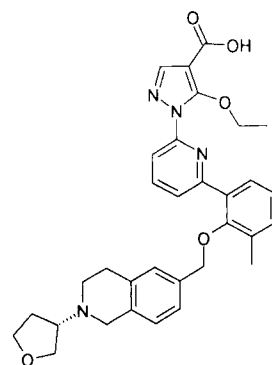
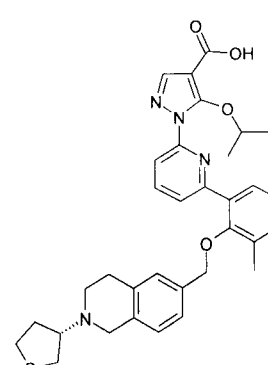
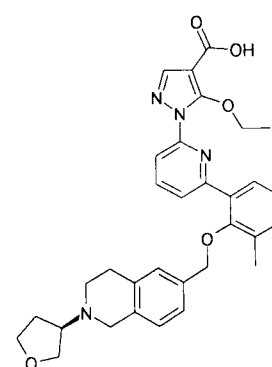
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

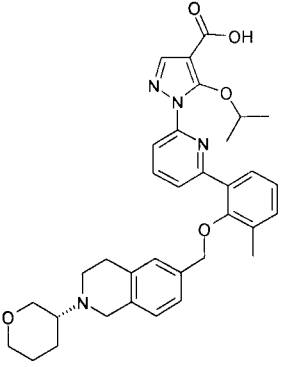
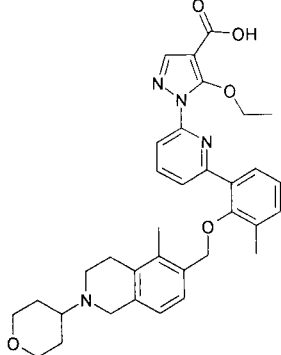
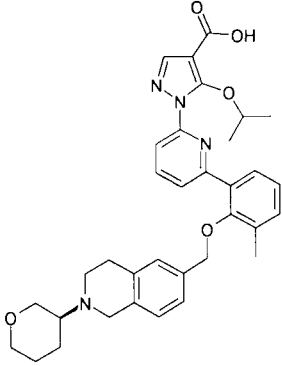
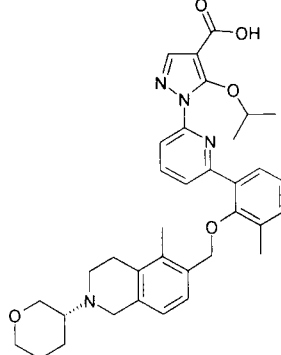
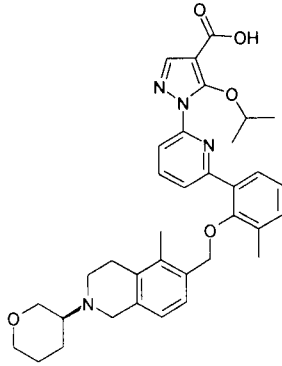
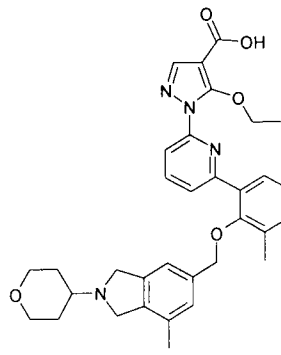
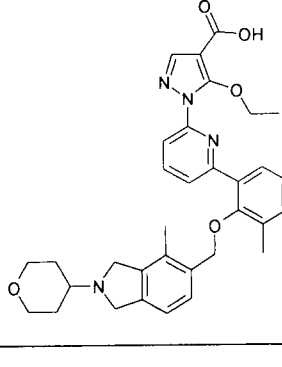
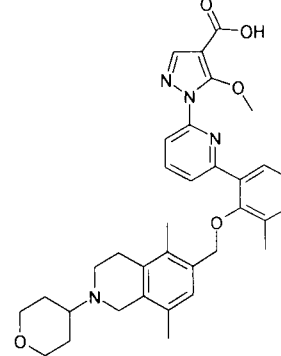
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

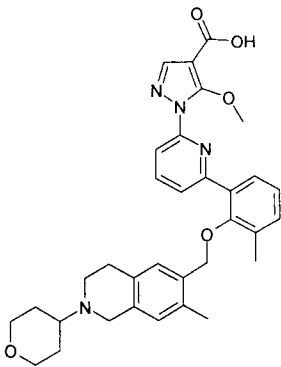
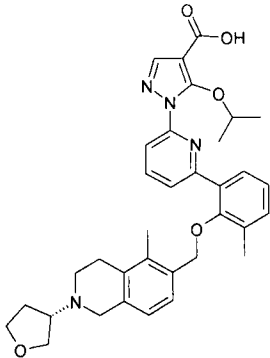
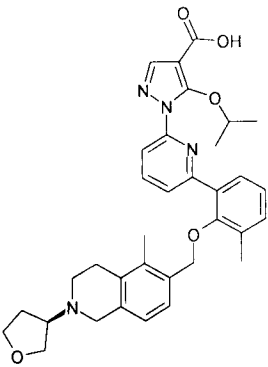
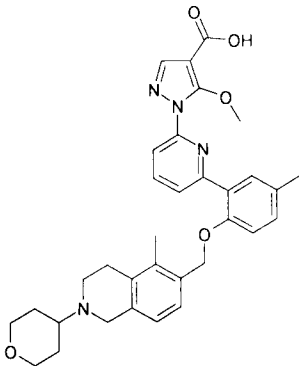
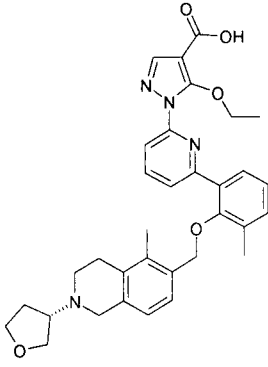
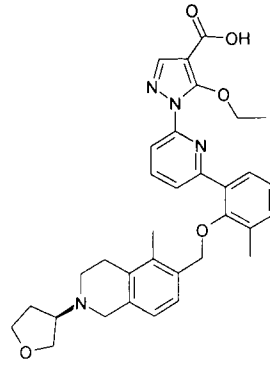
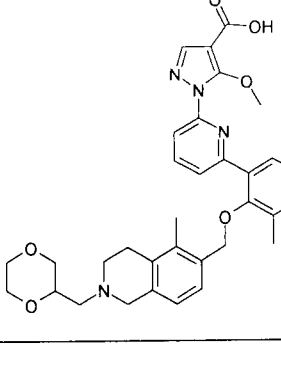
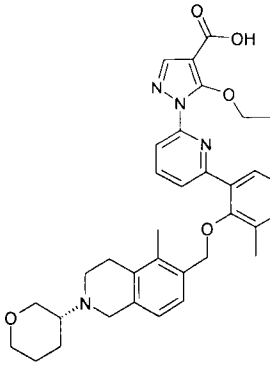
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	

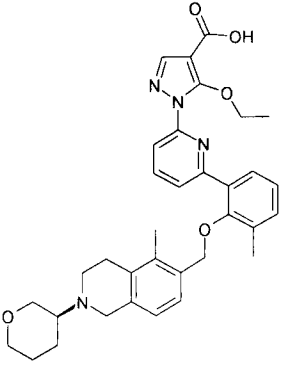
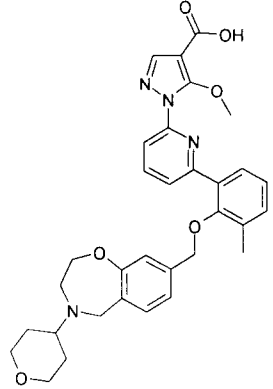
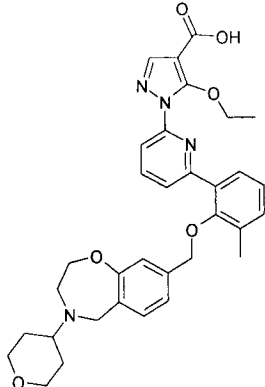
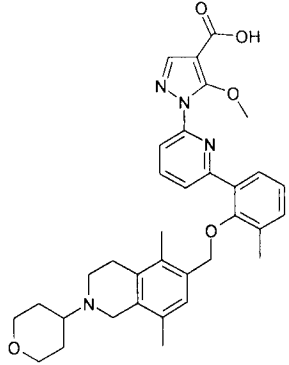
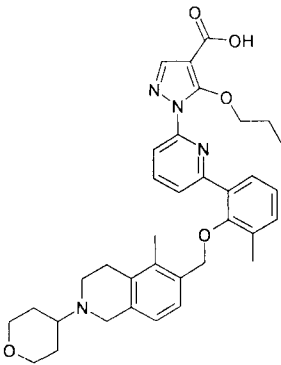
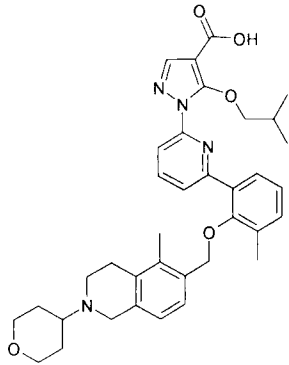
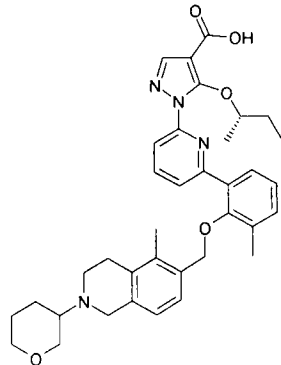
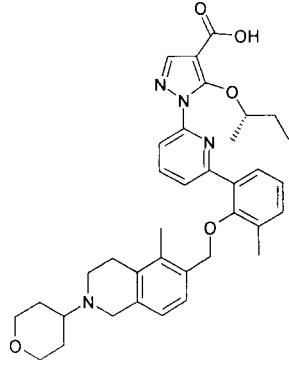
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	

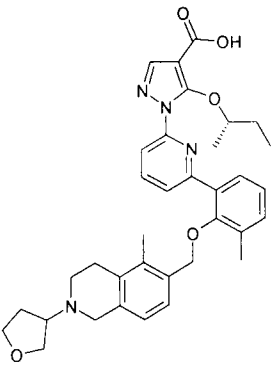
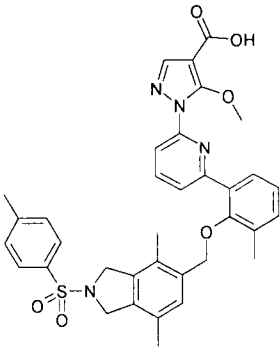
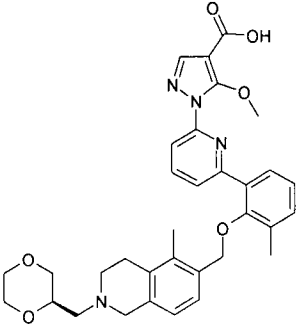
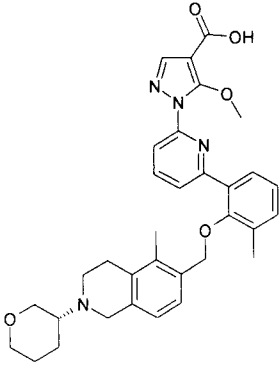
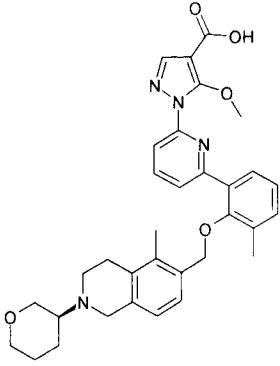
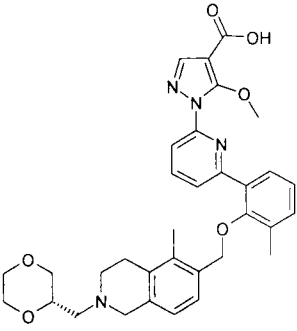
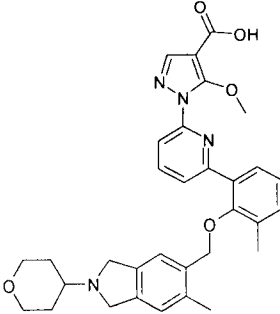
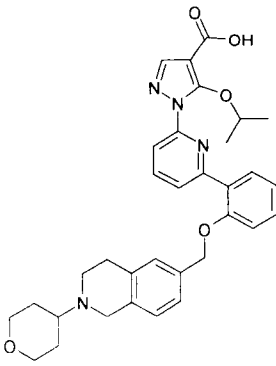
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	

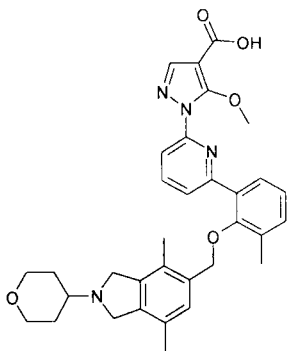
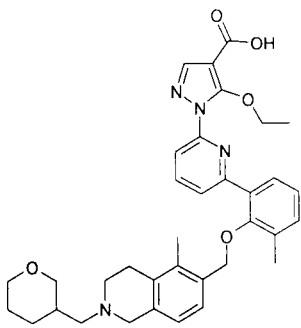
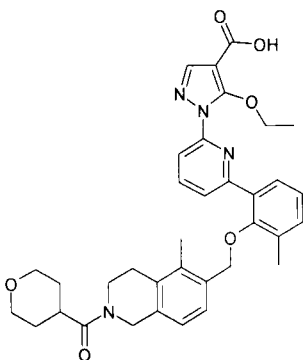
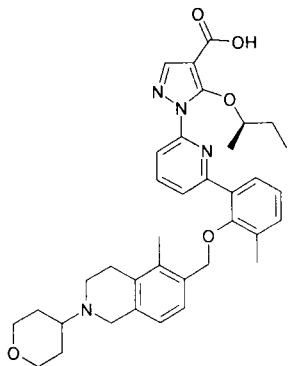
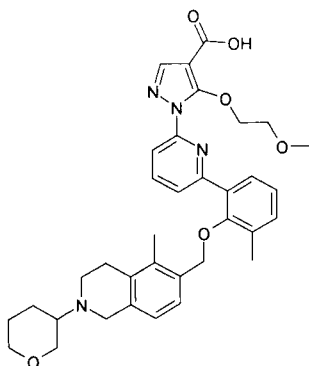
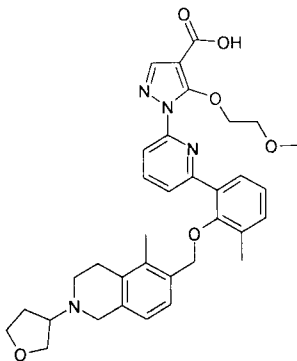
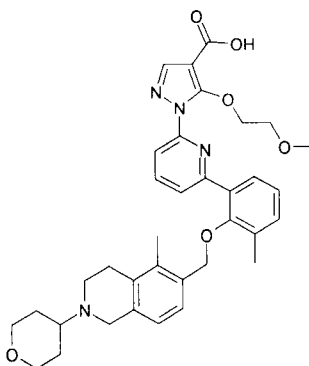
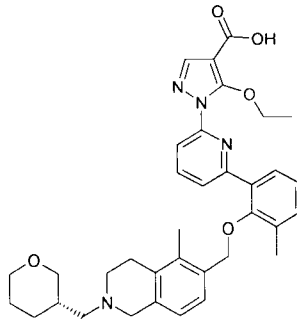
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	

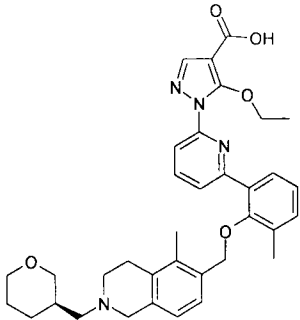
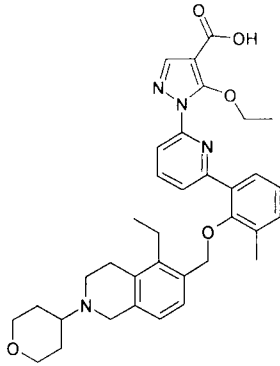
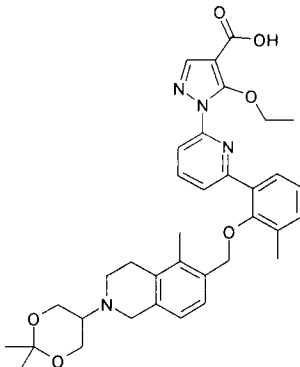
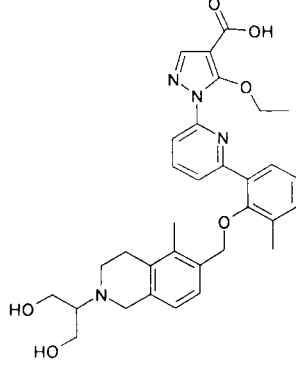
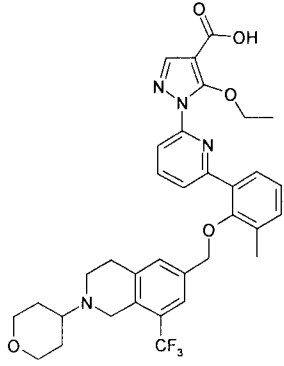
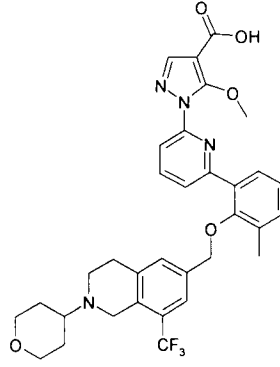
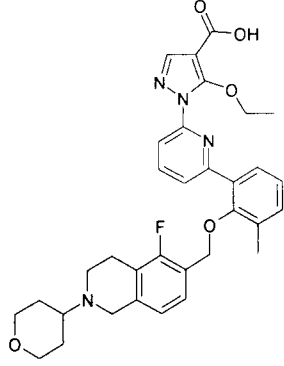
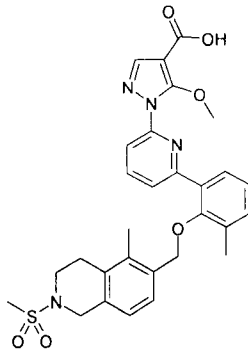
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	

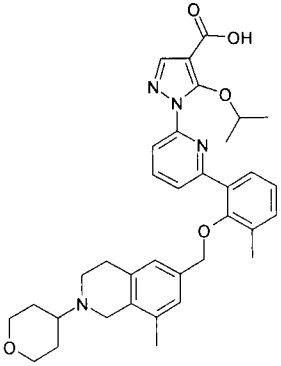
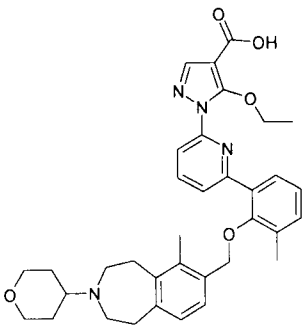
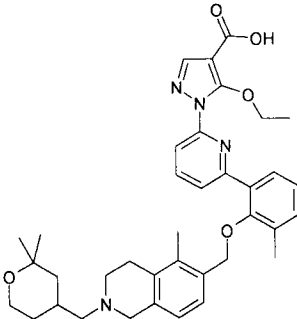
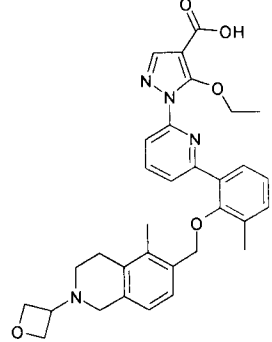
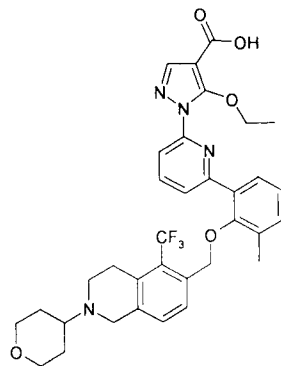
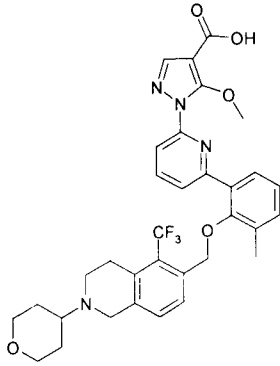
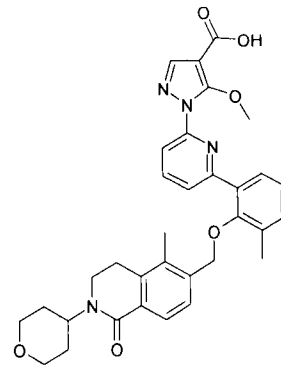
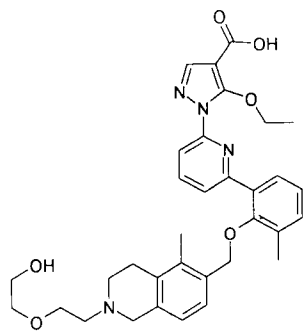
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	

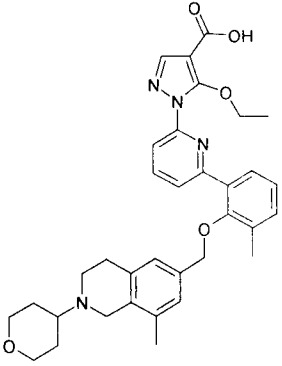
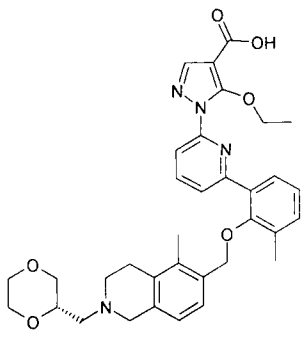
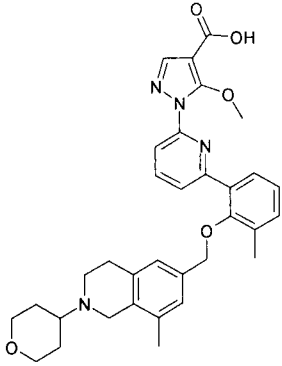
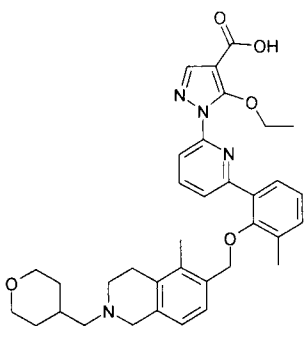
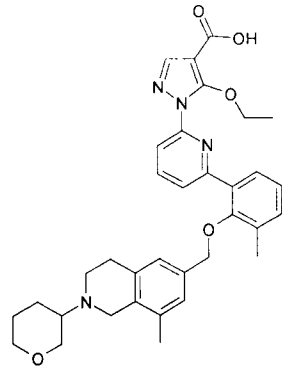
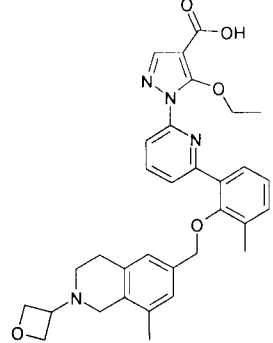
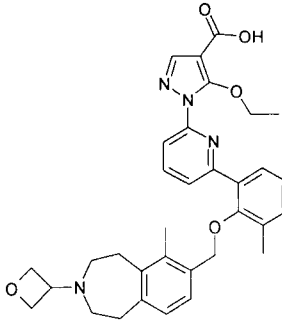
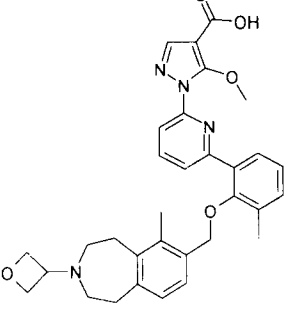
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	

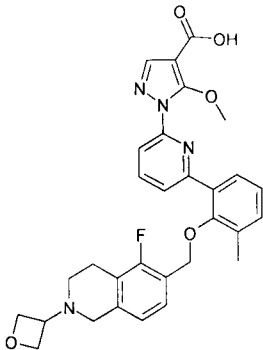
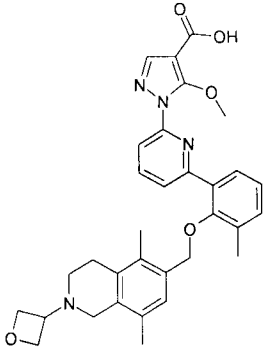
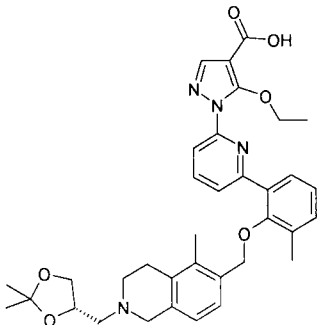
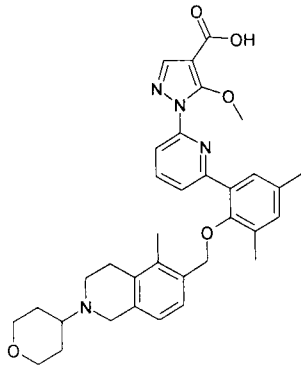
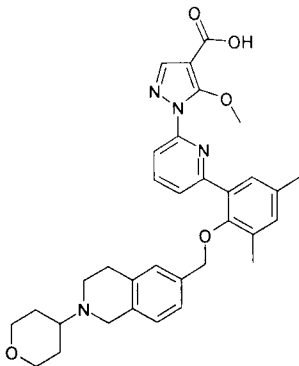
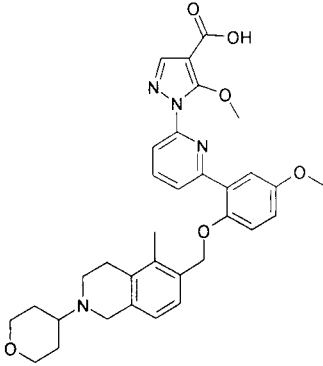
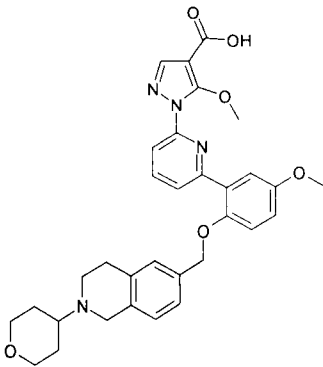
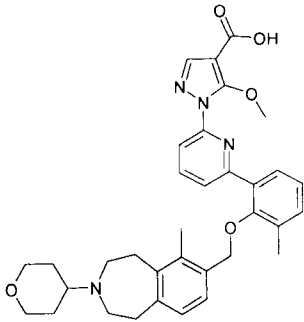
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	

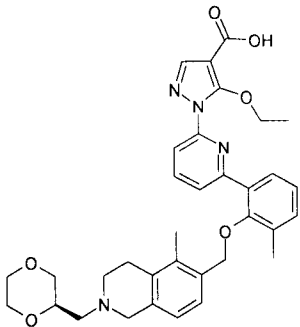
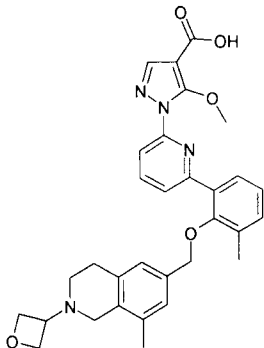
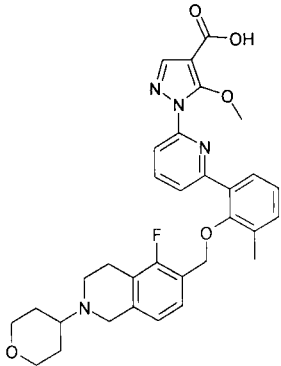
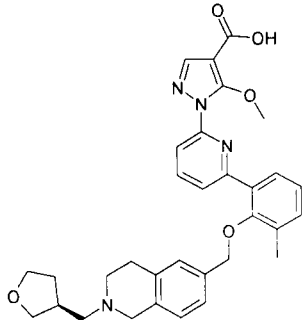
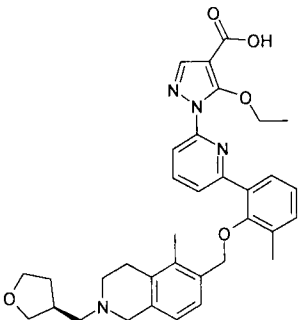
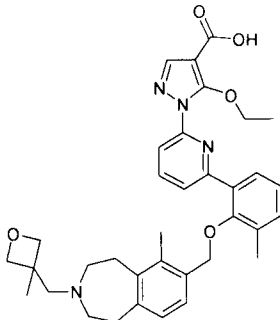
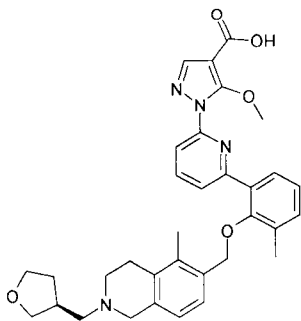
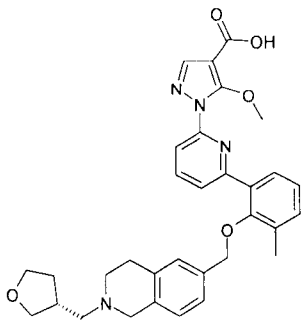
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	

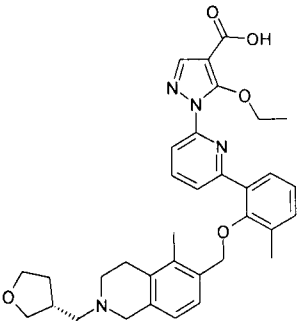
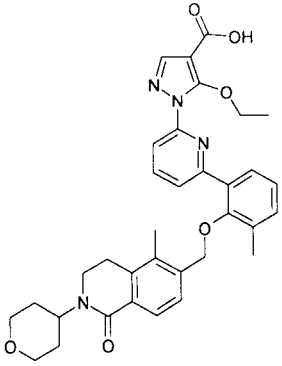
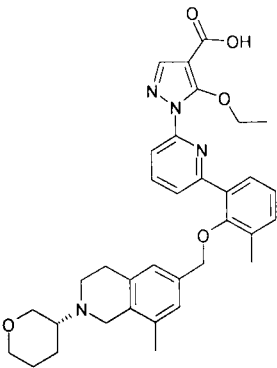
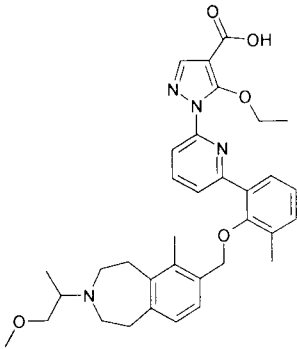
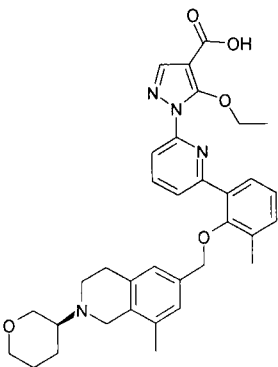
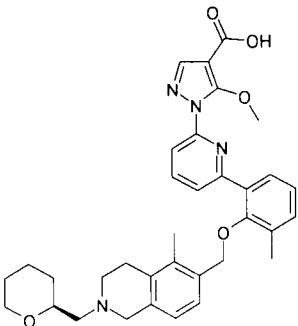
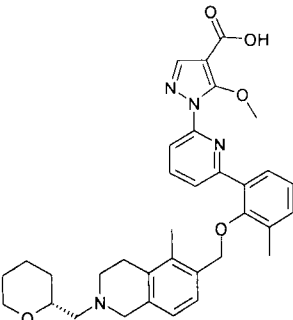
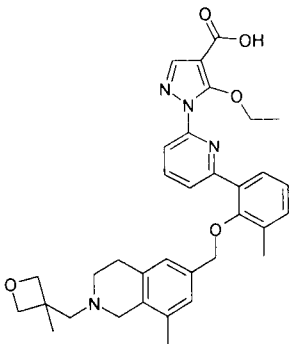
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	

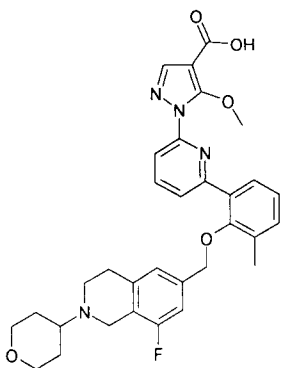
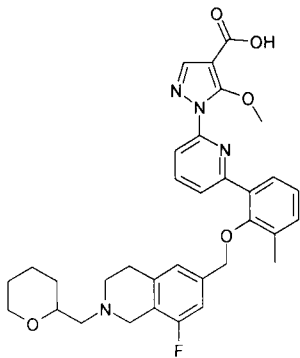
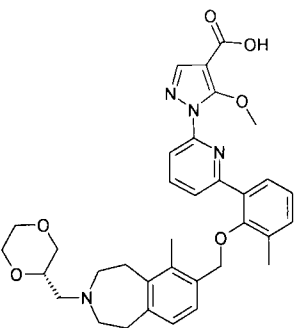
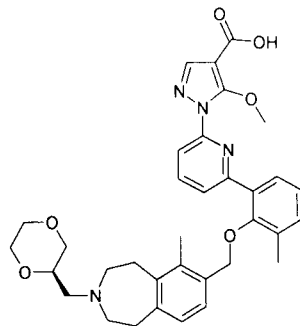
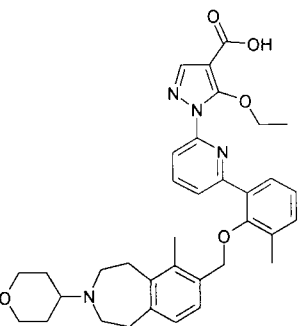
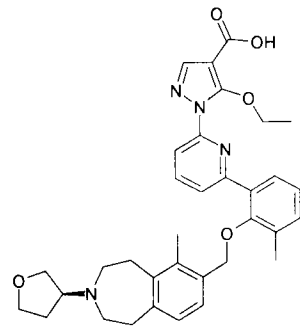
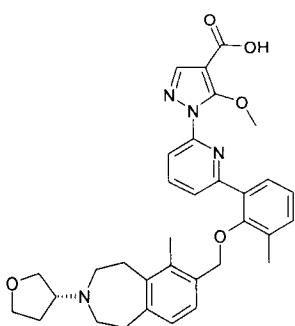
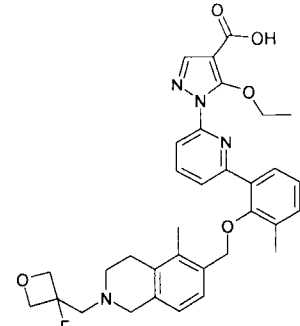
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	

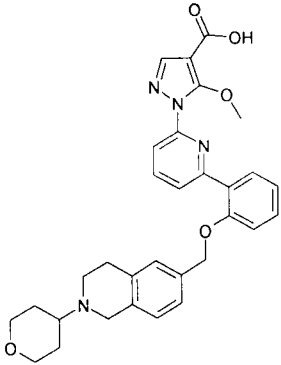
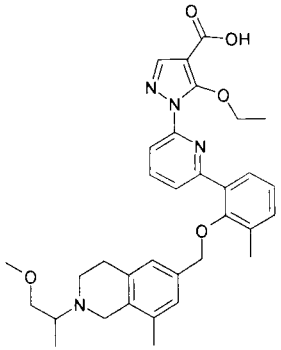
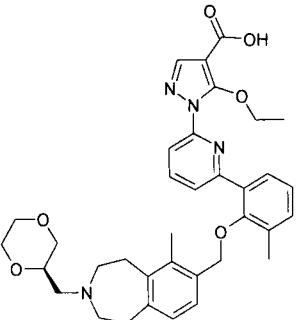
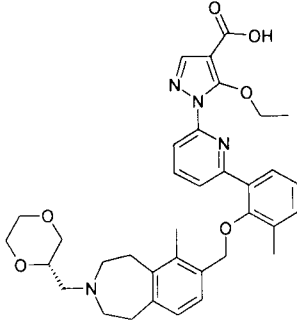
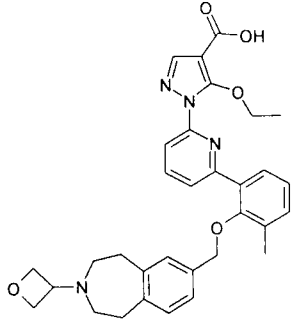
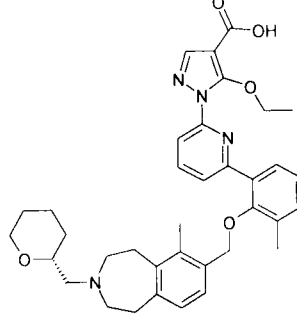
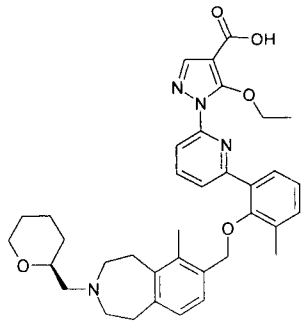
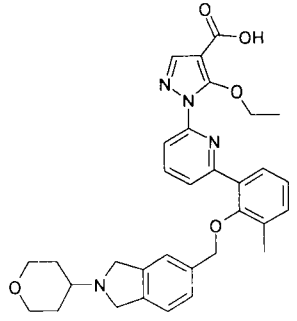
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	

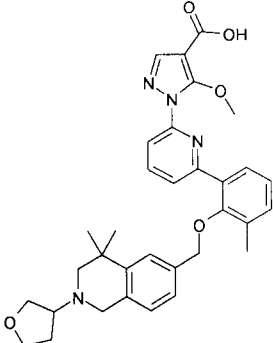
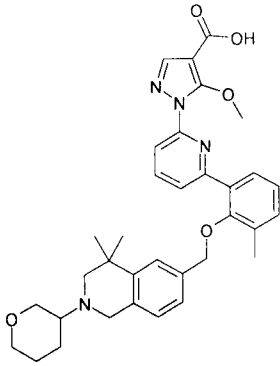
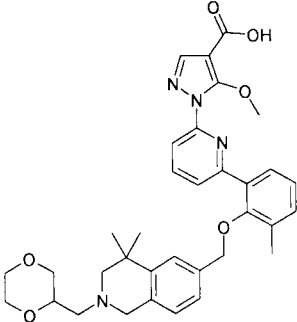
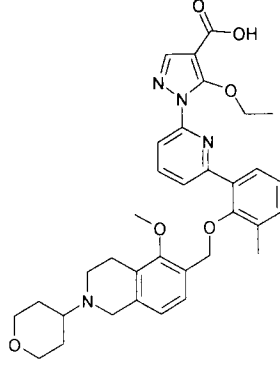
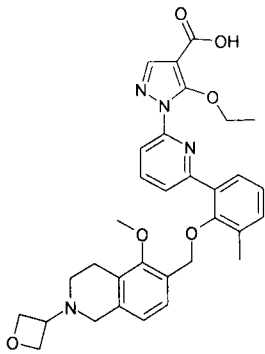
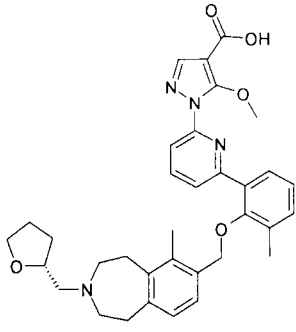
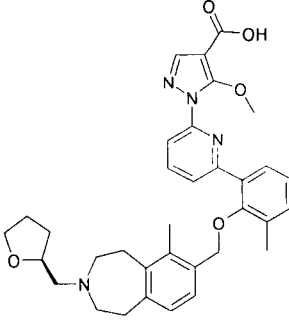
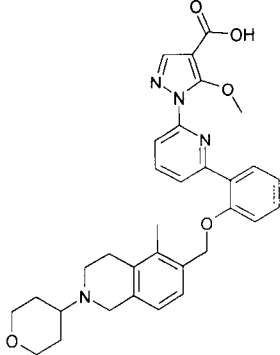
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	

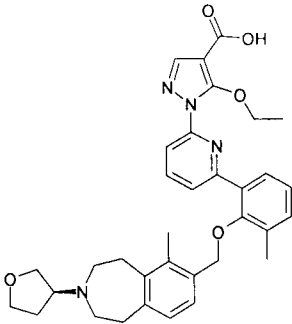
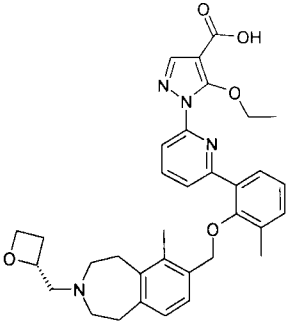
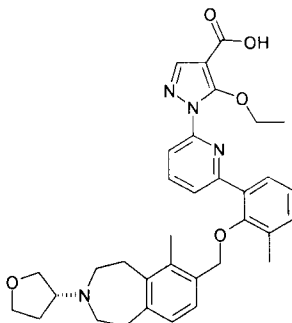
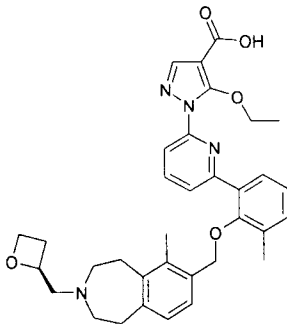
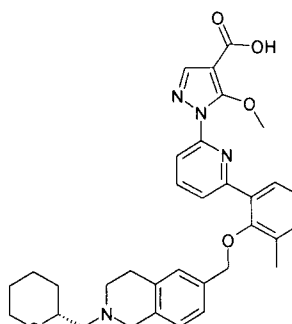
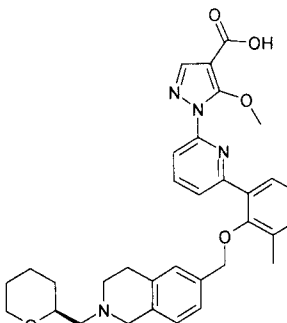
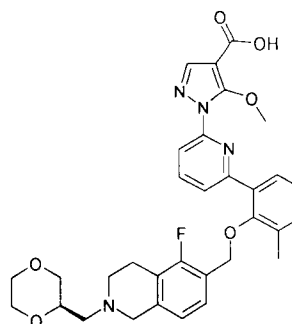
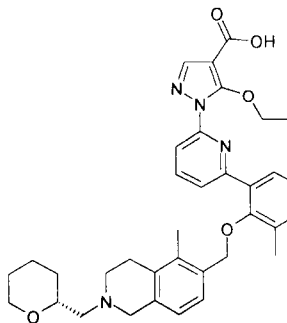
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	

193		194	
195		196	
197		198	
199		200	

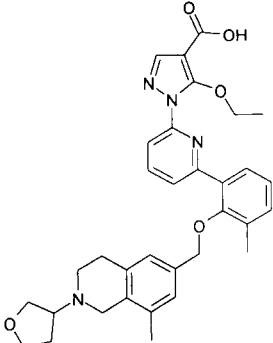
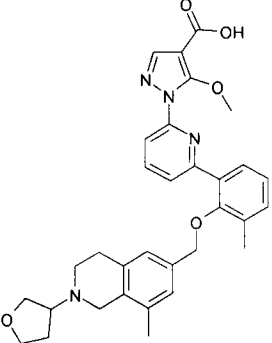
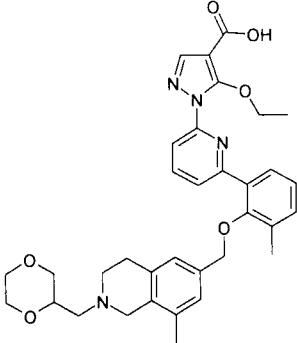
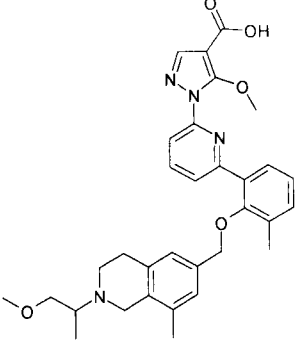
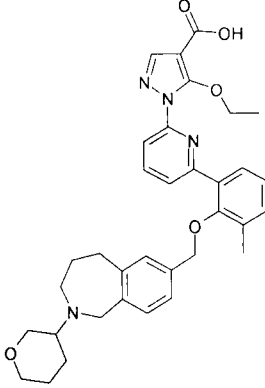
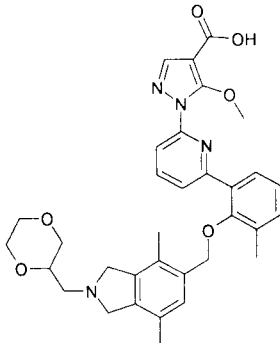
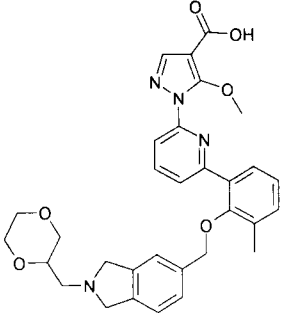
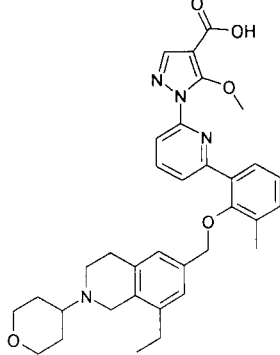
201		202	
203		204	
205		206	
207		208	

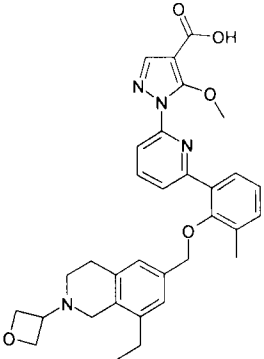
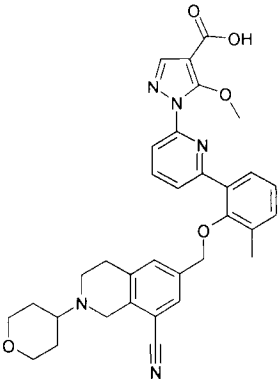
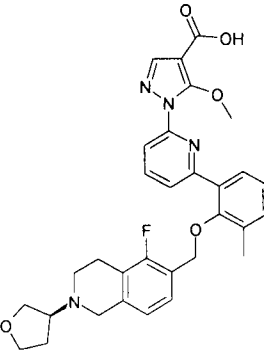
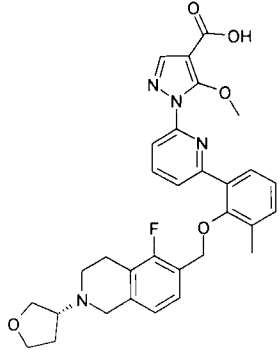
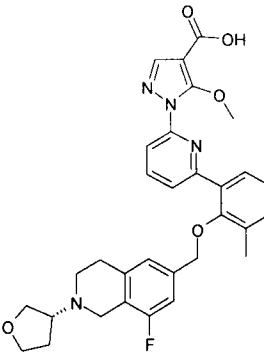
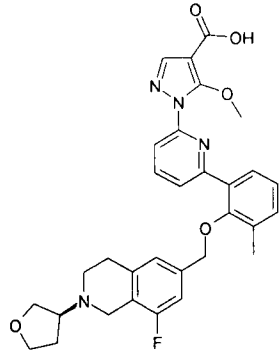
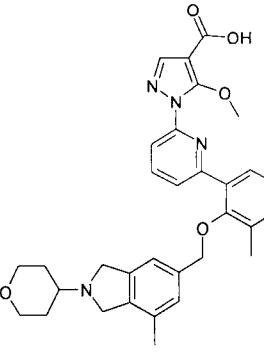
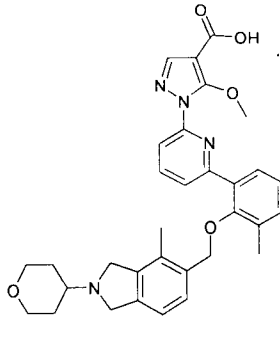
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	

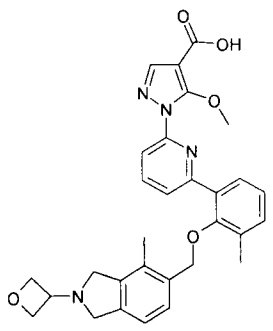
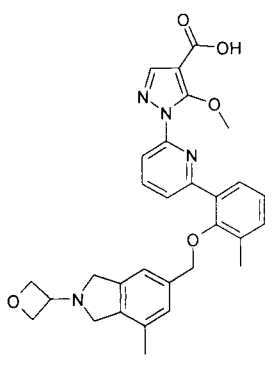
217		218	
219		220	
221		222	
223		224	

225		226	
227		228	
229		230	
231		232	

233		234	
235		236	
237		238	
239		240	

241		242	
243		244	
245		246	
247		248	

249		250	
251		252	
253		254	
255		256	

257		258	
-----	---	-----	---

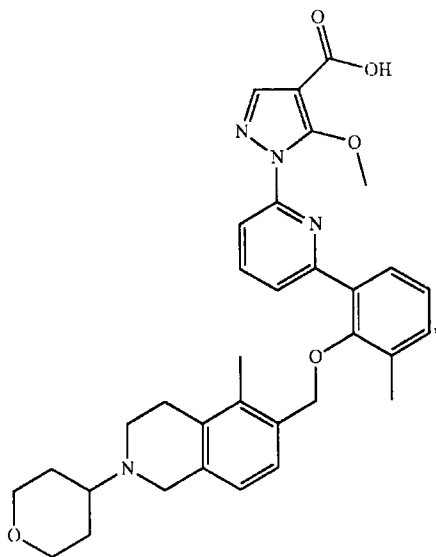
và muối được dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm 10 được chọn từ nhóm gồm có hợp chất số 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 12, 15, 16, 18, 21, 27, 28, 30, 31, 35, 36, 39, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 57, 59, 62, 68, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 88, 92, 93, và 94 và muối được dụng của nó.

12. Hợp chất theo điểm 10 được chọn từ nhóm gồm có hợp chất số 95, 97, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 145, 146, 152, 153, 154, 155, 157, 158, 159, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 220, 222, 223, 224, 225, 227, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257 và muối được dụng của nó.

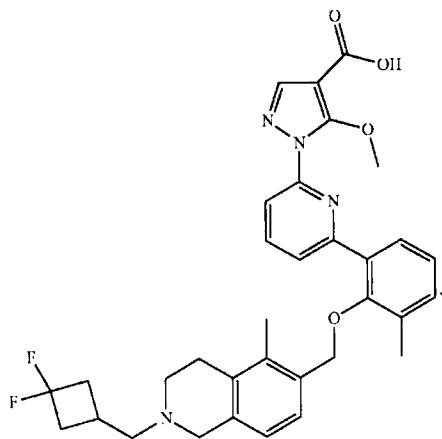
13. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 và tá dược hoặc chất mang dược dụng.

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



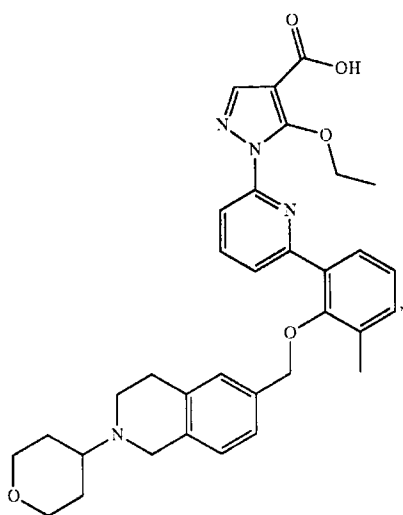
hoặc muối được dụng của chúng.

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



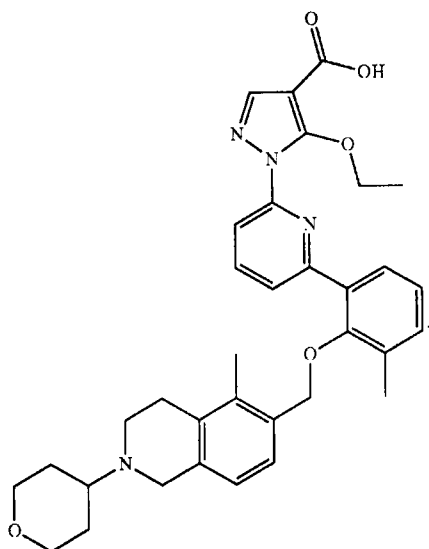
hoặc muối được dụng của chúng.

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



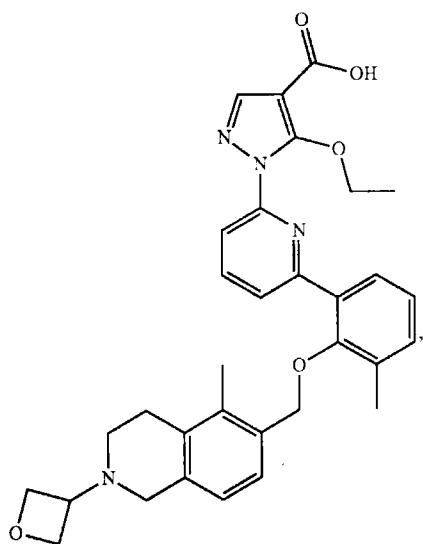
hoặc muối được dụng của chúng.

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



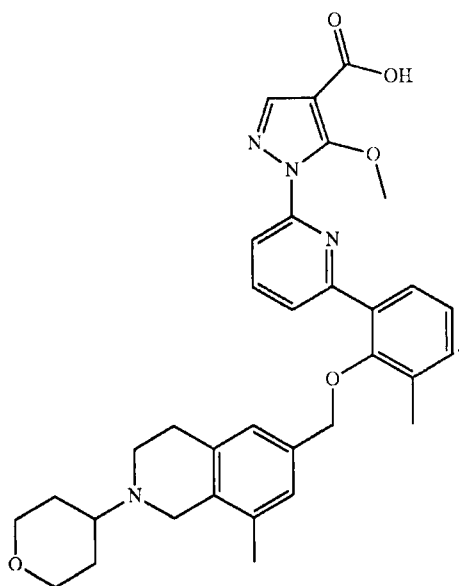
hoặc muối được dụng của chúng.

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



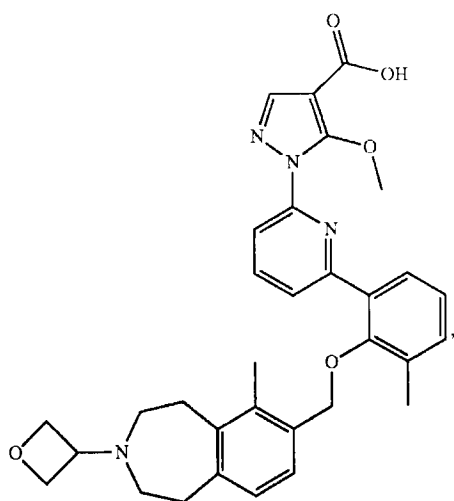
hoặc muối được dụng của chúng.

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



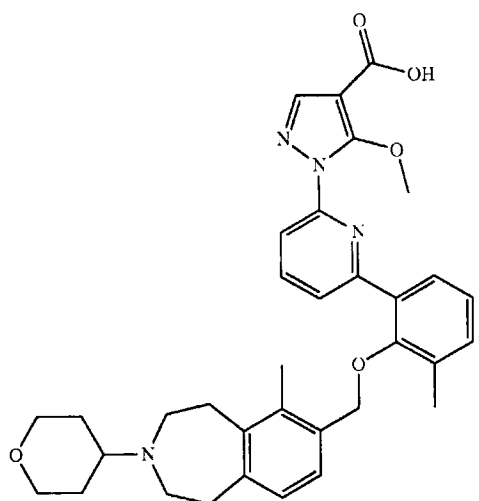
hoặc muối được dụng của chúng.

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



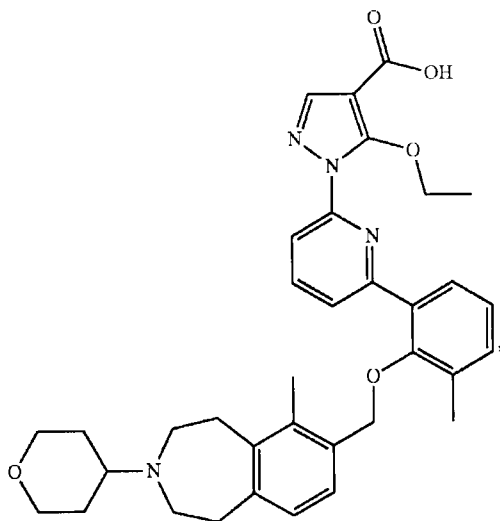
hoặc muối được dụng của chúng.

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



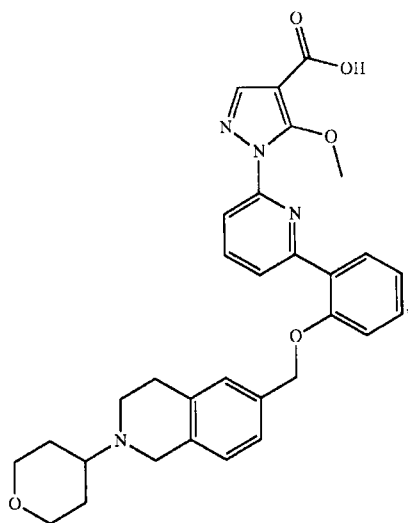
hoặc muối được dụng của chúng.

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



hoặc muối được dụng của chúng.

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



hoặc muối được dụng của chúng.