



(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

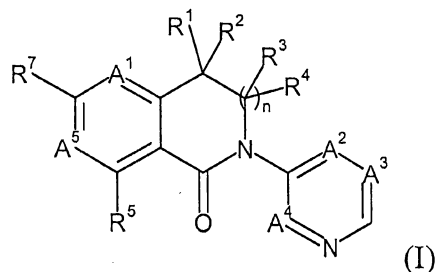
(11) 
1-0021492

(51)⁷ **C07D 217/22, A61K 31/4375, 31/4725, (13) B**
A61P 9/12, C07D 401/04, 401/14,
405/14, 413/14, 417/14, 471/04,
491/107, 491/113

-
(21)	1-2014-01766	(22)	27.11.2012		
(86)	PCT/EP2012/073653	27.11.2012	(87)	WO2013/079452	06.06.2013
(30)	PCT/CN2011/083229	30.11.2011	CN		
(45)	26.08.2019	377	(43)	27.10.2014	319
(73)	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH) Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland				
(72)	Johannes Aebi (CH), Kurt Amrein (CH), Wenming Chen (CN), Benoit Hornsperger (FR), Bernd Kuhn (CH), Yongfu Liu (CN), Hans P. Maerki (CH), Alexander V. Mayweg (DE), Peter Mohr (CH), Xuefei Tan (US), Zhanguo Wang (CN), Mingwei Zhou (CN)				
(74)	Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)				
-

(54) **HỢP CHẤT DIHYDROISOQUINOLIN-1-ON HAI VÒNG VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG**

(57) **Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức chung (I):**



trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 và n là như được mô tả trong bản mô tả, dược phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất hữu cơ hữu dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ở động vật có vú, và cụ thể đến các chất ức chế aldosteron syntaza (CYP11B2 hoặc CYP11B1) để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thận mạn tính, bệnh suy tim xung huyết, bệnh tăng huyết áp, bệnh tăng andosteron nguyên phát và hội chứng Cushing.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong bản mô tả này, các tác giả sáng chế mô tả các chất ức chế aldosteron syntaza có khả năng bảo vệ cơ quan/mô bị tổn thương do thừa aldosteron tuyệt đối hoặc tương đối gây ra. Ở những nước phát triển, tăng huyết áp ảnh hưởng đến khoảng 20% dân số ở tuổi trưởng thành. Ở những người trong độ tuổi 60 hoặc già hơn, tỷ lệ này tăng trên 60%. Các đối tượng bị tăng huyết áp có nguy cơ gặp các biến chứng sinh lý khác tăng bao gồm đột quỵ, nhồi máu cơ tim, rung tâm nhĩ, suy tim, bệnh mạch ngoại vi và suy thận. Hệ renin angiotensin aldosteron là con đường có liên quan đến việc tăng huyết áp, thể tích và sự cân bằng muối và gần hơn là góp phần trực tiếp vào để phá hủy cơ quan đích trong các giai đoạn tiến triển của bệnh suy tim hoặc bệnh thận. Các chất ức chế ACE và các chất phong bế thụ thể angiotensin (các ARB) được sử dụng thành công để cải thiện thời gian và chất lượng sống của các bệnh nhân. Các thuốc này không đem lại sự bảo vệ tối đa. Trong số tương đối lớn các bệnh nhân, ACE và ARB là dẫn đến hiện tượng phá vỡ aldosteron, hiện tượng trong đó các mức aldosteron sau khi giảm ban đầu lần thứ nhất, trở về các mức bệnh lý. Đã chứng minh được rằng hậu quả tiêu cực khi mức aldosteron tăng không thích hợp (liên quan đến mức muối tiêu thụ/mức muối) có thể được giảm thiểu bằng cách phong bế aldosteron bằng các chất đối kháng thụ thể corticoit khoáng. Việc ức chế trực tiếp quá trình tổng hợp aldosteron được mong đợi là tạo ra sự bảo vệ tốt hơn vì nó cũng sẽ làm giảm các tác dụng không thuộc hệ gen của aldosteron.

Các ảnh hưởng của aldosteron đối với việc vận chuyển Na/K làm tăng quá trình tái hấp thu natri và nước và làm tăng sự bài tiết kali trong thận. Trong tất cả các quá trình này đều làm thể tích máu tăng và, do đó làm tăng huyết áp. Bên cạnh vai trò điều

tiết sự tái hấp thu natri trong thận, aldosteron còn có thể có các tác động có hại đối với thận, hệ tim và mạch, đặc biệt là trong trường hợp “natri cao”. Trong các điều kiện này, aldosteron được chỉ ra là làm tăng căng thẳng gây oxy hóa, mà cuối cùng có thể góp phần vào gây tổn thương cho các cơ quan. Việc truyền aldosteron vào các con chuột bị tổn thương thận (hoặc bằng cách xử lý bằng muối ở nồng độ cao hoặc cuối cùng bằng cách cắt bỏ thận) để tạo ra một loạt tổn thương đối với thận bao gồm giãn cầu thận, tổn thương tế bào có chân, viêm kẽ mô, sự tăng sinh tế bào màng mao mạch và xơ hóa mà được phản ánh bằng protein niệu. Đặc biệt hơn, aldosteron được chỉ ra làm tăng sự biểu hiện của phân tử kết dính ICAM-1 trong thận. ICAM-1 có liên quan đặc biệt đến bệnh viêm cầu thận. Tương tự, aldosteron được chỉ ra là làm tăng sự biểu hiện của các xytokin viêm, như interleukin IL-1b và IL-6, MCP-1 và osteopontin. Ở cấp độ tế bào, trong các nguyên bào sợi mạch aldosteron được chỉ ra là làm tăng sự biểu hiện của collagen typ I mARN, chất trung gian xơ hóa. Aldosteron còn kích thích sự tích tụ collagen typ IV trong các tế bào màng nang ở chuột và kích thích biểu hiện chất ức chế của chất hoạt hóa plasminogen 1 (PAI-1) trong các tế bào cơ trơn. Tóm lại, aldosteron là hormone chính liên quan đến việc gây tổn thương cho thận. Aldosteron đóng vai trò quan trọng tương đương trong việc trung gian gây ra nguy cơ tim mạch.

Có bằng chứng tiền lâm sàng rõ ràng cho thấy rằng các chất đối kháng MR (spironolacton và eplerenon) có tác dụng cải thiện huyết áp, chức năng của tim và thận trên nhiều mô hình tiền lâm sàng khác nhau.

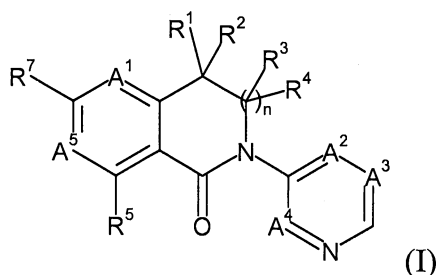
Những nghiên cứu tiền lâm sàng gần đây nêu bật vai trò đáng kể của CYP11B2 đến tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch và bệnh thận. Chất ức chế CYP11B2, FAD286, và chất đối kháng MR, spironolacton, đã được đánh giá ở mẫu chuột bị bệnh thận mạn tính (tiếp xúc với angiotensin II nồng độ cao; lượng muối cao và cắt bỏ một bên thận). Việc điều trị bằng angiotensin II và muối với nồng độ cao đã gây ra albumin niệu, nitơ huyết, chứng phì đại mạch thận, tổn thương tiểu cầu, PAI-1 tăng, và biểu hiện mARN osteopontin, cũng như xơ hóa kẽ dạng ống. Cả hai thuốc đều ngăn ngừa được các tác động tới thận nêu trên và làm giảm chứng phì đại giữa tim và động mạch chủ. Sau 4 tuần điều trị bằng FAD286, nồng độ aldosteron trong huyết tương giảm xuống, trong khi spironolacton làm tăng aldosteron sau 4 và 8 tuần điều trị. Tương tự, chỉ có spironolacton mà không phải là FAD286 đã làm tăng mức biểu

hiện mRNA PAI-1 khi kích thích bằng angiotensin II và muối ở động mạch chủ và tim. Trong những nghiên cứu khác, chất ức chế CYP11B2 là FAD286 đã làm tăng huyết áp và chức năng và cấu trúc tim mạch ở những con chuột bị suy tim thử nghiệm. Trong những nghiên cứu tương tự, FAD286 đã thể hiện tác dụng cải thiện chức năng và hình thái của thận.

Việc sử dụng chất ức chế CYP11B2 hoạt tính qua đường miệng, LCI699, cho các bệnh nhân bị tăng andosteron nguyên phát, dẫn tới kết luận rằng hợp chất này ức chế một cách hiệu quả CYP11B2 ở những bệnh nhân bị tăng aldosteron nguyên phát, làm cho các mức aldosteron trong hệ tuần hoàn thấp hơn đáng kể và điều chỉnh giảm kali huyết và huyết áp giảm nhẹ về mức bình thường. Các tác động đến trục glucocorticoid cũng phù hợp với độ chọn lọc kém của hợp chất này và sự ức chế tiềm ẩn quá trình tổng hợp cortisol. Những tác động nêu trên cho thấy chất ức chế CYP11B2 có thể hạ thấp mức aldosteron cao không thích hợp. Việc thu được độ chọn lọc tốt đối với CYP11B1 rất quan trọng do khi đó hợp chất ức chế này sẽ không để tạo ra tác dụng phụ không mong muốn đối với trục HPA và sẽ phân biệt được các chất ức chế CYP11B2 khác nhau.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R^1 , R^2 , R^3 và R^4 độc lập được chọn từ H, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, haloalkyl, haloxycloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, haloxycloalkylalkyl, heteroxycloalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế, arylalkyl được thế và heteroarylalkyl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế, arylalkyl được thế và heteroarylalkyl được thế được thế bằng R^{12} , R^{13} và R^{14} ;

hoặc R^2 và R^4 cùng nhau tạo thành liên kết đôi, trong đó trong trường hợp R^2 và R^4 cùng nhau tạo thành liên kết đôi, thì R^5 là H;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế hoặc heteroxycloalkyl được thế, trong đó xycloalkyl được thế và heteroxycloalkyl được thế được thế bằng R^{22} , R^{23} và R^{24} ;

hoặc R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế hoặc heteroxycloalkyl được thế, trong đó xycloalkyl được thế và heteroxycloalkyl được thế được thế bằng R^{29} , R^{30} và R^{31} ;

hoặc R^1 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế hoặc heteroxycloalkyl được thế, trong đó xycloalkyl được thế và heteroxycloalkyl được thế được thế bằng R^{44} , R^{45} và R^{46} ;

A^1 là CR^8 hoặc N;

A^2 là CR^9 hoặc N;

A^3 là CR^{10} hoặc N;

A^4 là CR^{11} hoặc N;

A^5 là CR^6 hoặc N;

một trong số R^5 , R^6 , R^7 và R^8 được chọn từ halogen, xyano, alkoxy, hydroxyalkoxy, haloalkyl, haloalkoxy và hydroxy và các nhóm kia mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, halogen, xyano, alkoxy, hydroxyalkoxy, haloalkoxy và hydroxy;

R^9 là H, halogen, hydroxy, xyano, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylxycloalkyl, haloalkyl, alkylxycloalkylalkyl, alkoxyxycloalkylalkyl, haloalkylalkoxy, xycloalkylalkoxy, xycloalkoxy, xycloalkoxyalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkoxyalkyl, alkylxycloalkoxy, alkylxycloalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyxycloalkylalkyl, dialkoxyalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, haloalkoxyalkoxy, haloalkoxyalkoxyalkyl, arylalkyl được thế, arylhydroxyalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế hoặc heteroarylalkyl được thế, trong đó arylalkyl được thế, arylhydroxyalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế và heteroarylalkyl được thế được thế bằng R^{32} , R^{33} và R^{34} ;

R^{10} là $-O_m-(CR^{15}R^{16})_p-(CR^{17}R^{18})_q-(CR^{19}R^{20})_r-R^{21}$;

hoặc R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế, heteroxycloalkyl được thế, aryl được thế hoặc heteroaryl được thế, trong đó xycloalkyl được thế, heteroxycloalkyl được thế, aryl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng R^{35} , R^{36} và R^{37} ;

R^{11} là H;

mỗi R^{15} , R^{17} và R^{19} độc lập được chọn từ H, alkyl, xycloalkyl, haloalkyl và haloxycloalkyl;

mỗi R^{16} , R^{18} và R^{20} độc lập được chọn từ H, hydroxy, halogen và alkyl;

hoặc R^{15} và R^{16} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl;

hoặc R^{17} và R^{18} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl;

hoặc R^{19} và R^{20} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl;

hoặc R^{15} và R^{17} cùng nhau tạo thành $-(CH_2)_v-$;

hoặc R^{15} và R^{19} cùng nhau tạo thành $-(CH_2)_w-$;

hoặc R^{17} và R^{19} cùng nhau tạo thành $-(CH_2)_x-$;

R^{21} là H, halogen, xyano, $-OR^{25}$, $-SR^{25}$, $-S(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-NR^{25}R^{26}$, $-NR^{26}SO_2R^{25}$, $-NR^{26}SO_2NR^{25}R^{27}$, $-NR^{26}C(O)R^{25}$, $-NR^{26}C(O)NR^{25}R^{27}$, $-C(O)R^{28}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, xycloalkyl, heteroxycloalkyl được thế, heteroaryl được thế hoặc aryl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế, heteroaryl được thế, heteroarylalkyl được thế và aryl được thế được thế bằng R^{38} , R^{39} và R^{40} ;

R^{25} là H, alkyl, hydroxyalkyl, cacboxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylxycloalkyl, haloxycloalkyl, alkylxycloalkylalkyl, alkoxyxycloalkylalkyl, haloxycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxyalkyl, xycloalkoxyalkyl, haloxycloalkoxyalkyl, alkylxycloalkoxyalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkoxyalkoxyalkyl, haloalkoxyalkoxyalkyl, heteroxycloalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế, heteroaryl được thế, heteroarylalkyl được thế, aryl được thế hoặc arylalkyl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế, heteroaryl được thế, heteroarylalkyl được thế, aryl được thế và arylalkyl được thế được thế bằng R^{41} , R^{42} và R^{43} ;

mỗi R^{26} và R^{27} độc lập được chọn từ H, alkyl, xycloalkyl, haloalkyl hoặc haloxycloalkyl;

hoặc R^{15} và R^{26} cùng với nguyên tử nitơ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế hoặc heteroaryl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng R^{47} , R^{48} và R^{49} ;

hoặc R^{17} và R^{26} cùng với nguyên tử nitơ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế hoặc heteroaryl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng R^{47} , R^{48} và R^{49} ;

hoặc R^{19} và R^{26} cùng với nguyên tử nitơ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế hoặc heteroaryl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng R^{47} , R^{48} và R^{49} ;

R^{28} là H, hydroxy, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylxycloalkyl, haloxycloalkyl, alkylxycloalkylalkyl, alkoxyxycloalkylalkyl, haloxycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, xycloalkylalkoxyalkyl, xycloalkoxy, xycloalkoxyalkyl, haloxycloalkoxy, haloxycloalkoxyalkyl, alkylxycloalkoxy, alkylxycloalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, haloalkoxyalkoxy, haloalkoxyalkoxyalkyl heteroxycloalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế, heteroaryl được thế, heteroarylalkyl được thế, aryl được thế hoặc arylalkyl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế, heteroaryl được thế, heteroarylalkyl được thế, aryl được thế và arylalkyl được thế được thế bằng R^{50} , R^{51} và R^{52} ;

mỗi R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} và R^{52} độc lập được chọn từ H, halogen, hydroxy, amino, nitro, xyano, oxo, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylxycloalkyl, haloxycloalkyl, alkylxycloalkylalkyl, alkylcarbonylamino, alkylsulfonyl, alkylsulfonylamino, alkoxyxycloalkylalkyl, haloxycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, xycloalkylalkoxyalkyl, xycloalkoxy, xycloalkoxyalkyl, haloxycloalkoxy, haloxycloalkoxyalkyl, alkylxycloalkoxy, alkylxycloalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkoxyalkyl, haloalkoxy,

haloalkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, haloalkoxyalkoxy,
haloalkoxyalkoxyalkyl, clopyridinylcarbonyl và heteroxycloalkyl;

n bằng 0 hoặc 1;

m bằng 0 hoặc 1;

p, q và r độc lập được chọn từ bằng 0 và 1;

v và x độc lập được chọn từ 1, 2, 3 hoặc 4;

w bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

với điều kiện là không quá hai trong số A^2, A^3 và A^4 là N ;

và các muối và các este nêu trên của chúng và các hợp chất này được dùng làm hoạt chất để điều trị bệnh, quy trình điều chế các hợp chất nêu trên, các chất trung gian, được phẩm, thuốc chứa các hợp chất này, các muối hoặc các este được dùng của chúng, các hợp chất, các muối hoặc các este nêu trên được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, đặc biệt là để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thận mạn tính, bệnh suy tim xung huyết, bệnh tăng huyết áp, bệnh tăng andosteron nguyên phát và hội chứng Cushing và các hợp chất, các muối hoặc các este nêu trên được dùng để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thận mạn tính, bệnh suy tim xung huyết, bệnh tăng huyết áp, bệnh tăng andosteron nguyên phát và hội chứng Cushing.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “alkoxy” dùng để chỉ nhóm có công thức $-O-R'$, trong đó R' là nhóm alkyl. Các ví dụ về nhóm alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy và tert-butoxy. Nhóm alkoxy cụ thể bao gồm metoxy.

Thuật ngữ “alkoxyalkoxy” dùng để chỉ nhóm alkoxy, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy đã được thay thế bằng nhóm alkoxy khác nữa. Các ví dụ về nhóm alkoxyalkoxy bao gồm metoxymetoxi, etoxymetoxi, metoxyetoxi, etoxyetoxi, metoxypropoxi và etoxypropoxi. Các nhóm alkoxyalkoxy cụ thể bao gồm metoxymetoxi và metoxyetoxi.

Thuật ngữ “alkoxyalkoxyalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng nhóm alkoxyalkoxy. Các ví dụ về nhóm alkoxyalkoxyalkyl bao gồm metoxymetoxymetyl,

etoxymetoxymetyl, metoxyetoxymetyl, etoxyetoxymetyl, metoxypropoxymetyl, etoxypropoxymetyl, metoxymetoxymetyl, etoxymetoxymetyl, metoxyetoxymetyl, etoxyetoxymetyl, metoxypropoxymetyl và etoxypropoxymetyl.

Thuật ngữ “alkoxyalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng nhóm alkoxy. Các nhóm alkoxyalkyl được lấy được dùng làm ví dụ minh họa minh họa bao gồm metoxymetyl, etoxymetyl, metoxyetyl, etoxyetyl, metoxypropyl, etoxypropyl và isopropoxymetyl. Nhóm alkoxyalkyl cụ thể bao gồm metoxymetyl, metoxyetyl và isopropoxymetyl.

Thuật ngữ “alkoxycarbonyl” dùng để chỉ nhóm có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là nhóm alkoxy. Các ví dụ về các nhóm alkoxycarbonyl bao gồm các nhóm có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy và tert-butoxy. Nhóm alkoxycarbonyl cụ thể là nhóm có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là metoxy.

Thuật ngữ “alkoxyxycloalkylalkyl” dùng để chỉ nhóm xycloalkyl alkyl, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm xycloalkyl được thay thế bằng nhóm alkoxy. Một ví dụ về nhóm alkoxyxycloalkylalkyl là xyclopropylmetoxymetyl.

Thuật ngữ “alkyl” dùng để chỉ nhóm hydrocacbon no, hóa trị một, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon. Theo các phương án cụ thể, alkyl có từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon, và theo phương án cụ thể hơn, từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl. Các nhóm alkyl cụ thể bao gồm metyl, etyl, propyl và isopropyl. Cụ thể hơn, các nhóm alkyl là metyl, isopropyl và etyl.

Thuật ngữ “alkylcarbonyl” có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là nhóm alkyl. Các ví dụ về các nhóm alkylcarbonyl bao gồm các nhóm có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là metyl hoặc etyl.

Thuật ngữ “alkylcarbonylamino” dùng để chỉ nhóm amino, trong đó một trong số các nguyên tử hydro của nhóm $-NH_2$ được thay thế bằng nhóm alkylcarbonyl. Các ví dụ về nhóm alkylcarbonylamino bao gồm các nhóm trong đó R' là metyl hoặc etyl. Các nhóm alkylcarbonylamino cụ thể bao gồm các nhóm trong đó R' là etyl.

Thuật ngữ “alkylcarbonylaminoalkyl” dùng để chỉ nhóm aminoalkyl, trong đó một trong số các nguyên tử hydro của nhóm $-NH_2$ được thay thế bằng nhóm alkylcarbonyl. Các ví dụ về các nhóm alkylcarbonylaminoalkyl bao gồm các nhóm trong đó R' là metyl hoặc etyl.

Thuật ngữ “alkylxycloalkoxy” dùng để chỉ nhóm xycloalkoxy, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm xycloalkoxy được thay thế bằng nhóm alkyl. Các ví dụ về alkylxycloalkyl bao gồm metyl- xyclopropoxy, dimetyl- xyclopropoxy, metyl- xyclobutoxy, dimetyl- xyclobutoxy, metyl- xyclopentoxo, dimetyl- xyclopentoxo, metyl- xyclohexyloxy và dimetyl- xyclohexyloxy.

Thuật ngữ “alkylxycloalkoxyalkyl” dùng để chỉ nhóm xycloalkoxyalkyl, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm xycloalkoxyalkyl được thay thế bằng nhóm alkyl. Các ví dụ về alkylxycloalkyl bao gồm metyl- xyclopropoxymetyl, dimetyl- xyclopropoxymetyl, metyl- xyclobutoxymetyl, dimetyl- xyclobutoxymetyl, metyl- xyclopentoxymetyl, dimetyl- xyclopentoxymetyl, metyl- xyclohexyloxymetyl và dimetyl- xyclohexyloxymetyl.

Thuật ngữ “alkylxycloalkyl” dùng để chỉ nhóm xycloalkyl, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm xycloalkyl được thay thế bằng nhóm alkyl. Các ví dụ về alkylxycloalkyl bao gồm metyl- xyclopropyl, dimetyl- xyclopropyl, metyl- xyclobutyl, dimetyl- xyclobutyl, metyl- xyclopentyl, dimetyl- xyclopentyl, metyl- xyclohexyl và dimetyl- xyclohexyl. Các nhóm alkylxycloalkyl bao gồm metyl- xyclopropyl và dimetyl- xyclopropyl.

Thuật ngữ “alkylxycloalkylalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng nhóm alkylxycloalkyl. Các ví dụ về alkylxycloalkylalkyl bao gồm metyl- xyclopropylmetyl, dimetyl- xyclopropylmetyl, metyl- xyclopropyletyl, dimetyl- xyclopropyletyl, metyl- xyclobutylmetyl, dimetyl- xyclobutylmetyl, metyl- xyclobutyletyl, dimetyl- xyclobutyletyl, metyl- xyclopentylmetyl, dimetyl- xyclopentylmetyl, metyl- xyclopentyletyl, dimetyl- xyclopentyletyl, metyl- xyclohexylmetyl, dimetyl- xyclohexylmetyl, metyl- xyclohexyletyl, dimetyl- xyclohexyletyl, metyl- xycloheptylmetyl, dimetyl- xycloheptylmetyl, metyl- xycloheptyletyl, dimetyl-

xycloheptyletyl, methyl-xyclooctylmetyl, dimetyl-xyclooctylmetyl, methyl-xyclooctyletyl và dimetyl-xyclooctyletyl.

Thuật ngữ “alkylsulfonyl” dùng để chỉ nhóm có công thức $-S(O)_2-R'$, trong đó R' là nhóm alkyl. Các ví dụ về các nhóm alkylsulfonyl bao gồm các nhóm có công thức

$-S(O)_2-R'$, trong đó R' là methyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl và tert-butyl.

Thuật ngữ “alkylsulfonylamino” dùng để chỉ nhóm có công thức $-NH_2-S(O)_2-R'$, trong đó R' là nhóm alkyl. Các ví dụ về các nhóm alkylsulfonyl bao gồm các nhóm có công thức $-NH_2-S(O)_2-R'$, trong đó R' là methyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl và tert-butyl.

Thuật ngữ “amino” dùng để chỉ nhóm $-NH_2$.

Thuật ngữ “aryl” dùng để chỉ hệ vòng cacbon, một vòng hoặc hai vòng, thơm, hóa trị một có từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng. Các ví dụ về nhóm aryl bao gồm phenyl và naphthyl. Nhóm aryl cụ thể là phenyl.

Thuật ngữ “arylalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng nhóm aryl. Nhóm arylalkyl cụ thể là phenylalkyl. Cụ thể hơn, nhóm arylalkyl là benzyl.

Thuật ngữ “arylhydroxyalkyl” dùng để chỉ nhóm hydroxyalkyl, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm hydroxyalkyl được đã thay thế bằng nhóm aryl. Nhóm arylalkyl cụ thể là phenylhydroxymetyl.

Thuật ngữ “hệ vòng hai vòng” dùng để chỉ hai vòng được ngưng tụ với nhau qua liên kết đơn hoặc liên kết đôi thường (hệ vòng hai vòng ngưng tụ), qua trình tự của ba hoặc nhiều nguyên tử thường (hệ vòng hai vòng cầu) hoặc qua nguyên tử đơn thường (hệ vòng hai vòng xoắn). Các hệ vòng hai vòng có thể là hệ vòng no, chưa no một phần, chưa no hoặc thơm. Các hệ vòng hai vòng có thể bao gồm các nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

Thuật ngữ “cacbonyl” dùng để chỉ nhóm $-C(O)-$.

Thuật ngữ “cacboxyl” dùng để chỉ nhóm $-C(O)OH$.

Thuật ngữ “cacboxyalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng nhóm cacboxy. Các ví dụ là cacboxymetyl, cacboxyetyl, cacboxypropyl và 1-cacboxy-2-metylpropyl. Ví dụ cụ thể là 1-cacboxy-2-metylpropyl.

Thuật ngữ “xyano” dùng để chỉ nhóm $\text{-C}\equiv\text{N}$.

Thuật ngữ “xycloalkoxy” dùng để chỉ nhóm có công thức -O-R' , trong đó R' là nhóm xycloalkyl. Các ví dụ về nhóm xycloalkoxy bao gồm xyclopropoxy, xyclobutoxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy, xycloheptyloxy và xyclooctyloxy. Nhóm xycloalkoxy cụ thể là xyclopropoxy.

Thuật ngữ “xycloalkoxyalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng nhóm xycloalkoxy. Các ví dụ về nhóm xycloalkoxyalkyl bao gồm xyclopropoxymetyl, xyclopropoxyetyl, xyclobutoxymetyl, xyclobutoxyetyl, xyclopentyloxymetyl, xyclopentyloxyetyl, xyclohexyloxymetyl, xyclohexyloxyetyl, xycloheptyloxymetyl, xycloheptyloxyetyl, xyclooctyloxymetyl và xyclooctyloxyetyl.

Thuật ngữ “xycloalkyl” dùng để chỉ nhóm hydrocacbon một vòng hoặc hai vòng, no, hóa trị một có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon. Theo các phương án cụ thể, xycloalkyl dùng để chỉ nhóm hydrocacbon một vòng, no, hóa trị một có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon trong vòng. Hai vòng có nghĩa là bao gồm hai vòng cacbon no thường có hai nguyên tử cacbon. Các nhóm xycloalkyl cụ thể là nhóm một vòng. Các ví dụ về xycloalkyl một vòng là xyclopropyl, xyclobutanyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl. Các ví dụ về xycloalkyl hai vòng là bixyclo[2.2.1]heptanyl hoặc bixyclo[2.2.2]octanyl. Các nhóm xycloalkyl một vòng cụ thể là xyclopropyl, xyclobutanyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Cụ thể hơn, nhóm xycloalkyl một vòng là xyclopropyl. Cụ thể, xycloalkyl được tạo thành bởi R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xyclohexyl và xyclopentyl. Cụ thể hơn, xycloalkyl được tạo thành bởi R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào là xyclohexyl.

Cụ thể xycloalkyl được tạo thành bởi R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào là xyclopropyl.

Thuật ngữ “xycloalkylalkoxy” dùng để chỉ nhóm alkoxy, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy được thay thế bằng nhóm xycloalkyl. Các ví dụ về xycloalkylalkoxy bao gồm xyclopropylmetoxy, xyclobutylmetoxy, xyclopentylmetoxy, xyclohexylmetoxy, xycloheptylmetoxy và xyclooctylmetoxy.

Thuật ngữ “xycloalkylalkoxyalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng nhóm xycloalkyl alkoxy. Các ví dụ về xycloalkylalkoxyalkyl bao gồm xyclopropylmetoxymetyl, xyclopropylmetoxyetyl, xyclobutylmetoxymetyl, xyclobutylmetoxyetyl, xyclopentylmetoxyetyl, xyclopentylmetoxyetyl, xyclohexylmetoxymetyl, xyclohexylmetoxyetyl, xycloheptylmetoxymetyl, xycloheptylmetoxyetyl, xyclooctylmetoxymetyl và xyclooctylmetoxyetyl.

Thuật ngữ “xycloalkylalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng nhóm xycloalkyl. Các ví dụ về xycloalkylalkyl bao gồm xyclopropylmetyl, xyclopropyletyl, xyclopropylbutyl, xyclobutylpropyl, 2-xyclopropylbutyl và xyclopentylbutyl. Các ví dụ cụ thể về các nhóm xycloalkylalkyl là xyclopropylmetyl, xyclopropylbutyl và 2-xyclopropylbutyl.

Thuật ngữ “xycloalkylcacbonyl” có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là nhóm xycloalkyl. Các ví dụ về các nhóm xycloalkylcacbonyl bao gồm các nhóm có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là xyclopropyl.

Thuật ngữ “xycloalkylcacbonylamino” dùng để chỉ nhóm amino trong đó một trong số các nguyên tử hydro của nhóm $-NH_2$ được thay thế bằng nhóm xycloalkylcacbonyl. Các ví dụ về các nhóm alkylcacbonylamino bao gồm các nhóm trong đó R' là xyclopropyl.

Thuật ngữ “xycloalkylcacbonylaminoalkyl” dùng để chỉ nhóm aminoalkyl, trong đó một trong số các nguyên tử hydro của nhóm $-NH_2$ được thay thế bằng nhóm xycloalkylcacbonyl. Các ví dụ về các nhóm alkylcacbonylaminoalkyl bao gồm các nhóm trong đó R' là xyclopropyl.

Thuật ngữ “dialkoxyalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó hai trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng hai nhóm alkoxy. Các nhóm dialkoxyalkyl được lấy được dùng làm ví dụ minh họa minh họa bao gồm

dimetoxymetyl, dietoxymetyl, dimetoxyetyl, dietoxyetyl, dimetoxypetyl, dietoxypetyl và diisopropoxymetyl. Nhóm dialkoxyalkyl cụ thể là dimetoxymetyl.

Thuật ngữ “haloalkoxy” dùng để chỉ nhóm alkoxy, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy đã được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau. Thuật ngữ “perhaloalkoxy” dùng để chỉ nhóm alkoxy, trong đó tất cả các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy đã được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau. Các ví dụ về haloalkoxy bao gồm flometoxy, diflometoxy, triflometoxy, trifloetoxyl, triflometyletoxy, triflodimetyletoxy và pentaflometoxyl. Các nhóm haloalkoxy cụ thể là triflometoxy và 2,2-difloetoxyl.

Thuật ngữ “haloalkoxyalkoxy” dùng để chỉ nhóm alkoxy, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy đã được thay thế bằng nhóm haloalkoxy. Các ví dụ về haloalkoxyalkyl bao gồm flometoxymetoxyl, diflometoxymetoxyl, triflometoxymetoxyl, floetoxymetoxyl, difloetoxymetoxyl, trifloetoxymethoxy, flometoxyetoxyl, diflometoxyetoxyl, triflometoxyetoxyl, floetoxyetoxyl, difloetoxyetoxyl, trifloetoxyetoxyl, flometoxypropoxyl, diflometoxypropoxyl, triflometoxypropoxyl, floetoxypropoxyl, difloetoxypropoxyl và trifloetoxypropoxyl.

Thuật ngữ “haloalkoxyalkoxyalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng nhóm haloalkoxy alkoxy. Các ví dụ về haloalkoxyalkyl bao gồm flometoxymetoxymetyl, diflometoxymetoxymetyl, triflometoxymetoxymetyl, floetoxymetoxymetyl, difloetoxymetoxymetyl, trifloetoxymethoxymetyl, flometoxyetoxymetyl, diflometoxyetoxymetyl, triflometoxyetoxymetyl, floetoxyetoxymetyl, difloetoxyetoxymetyl, trifloetoxyetoxymetyl, flometoxypropoxymetyl, diflometoxypropoxymetyl, triflometoxypropoxymetyl, floetoxypropoxymetyl, difloetoxypropoxymetyl và trifloetoxypropoxymetyl.

Thuật ngữ “haloalkoxyalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng nhóm haloalkoxy. Các ví dụ về haloalkoxyalkyl bao gồm flometoxymetyl, diflometoxymetyl, triflometoxymetyl, floetoxymetyl, difloetoxymetyl, trifloetoxymetyl, flometoxyetyl, diflometoxyetyl, triflometoxyetyl, floetoxyetyl, difloetoxyetyl, trifloetoxyetyl,

flometoxypropyl, diflometoxypropyl, triflometoxypropyl, floetoxypopyl, difloetoxypopyl và trifloetoxypopyl. Haloalkoxyalkyl cụ thể là 2,2-difloetoxypopyl.

Thuật ngữ “haloalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau. Thuật ngữ “perhaloalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó tất cả các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau. Các ví dụ về haloalkyl bao gồm flometyl, diflometyl, triflometyl, trifloetyl, triflometyletyl và pentaflotetyl. Các nhóm haloalkyl cụ thể là triflometyl. Ngoài ra, các nhóm cụ thể là diflometyl.

Thuật ngữ “haloxycloalkoxy” dùng để chỉ nhóm xycloalkoxy, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm xycloalkoxy đã được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau, cụ thể là các nguyên tử flo. Các ví dụ về các nhóm haloxycloalkoxy bao gồm floxyclopropoxy, difloxyclopropoxy, floxyclobutoxy và difloxyclobutoxy.

Thuật ngữ “haloxycloalkoxyalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng nhóm haloxycloalkoxy, cụ thể là các nguyên tử flo. Các ví dụ về các nhóm haloxycloalkoxyalkyl bao gồm floxyclopropoxymetyl, difloxyclopropoxymetyl, floxyclobutoxymetyl và difloxyclobutoxymetyl.

Thuật ngữ “haloxycloalkyl” dùng để chỉ nhóm xycloalkyl, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm xycloalkyl đã được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau, cụ thể là các nguyên tử flo. Các ví dụ về các nhóm haloxycloalkyl bao gồm floxyclopropyl, difloxyclopropyl, floxyclobutyl và difloxyclobutyl.

Thuật ngữ “haloxycloalkylalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng haloxycloalkyl. Các ví dụ về các nhóm haloxycloalkylalkyl bao gồm floxyclopropylmetyl, floxyclopropyletyl, difloxyclopropylmetyl, difloxyclopropyletyl, floxyclobutylmetyl, floxyclobutyletyl, difloxyclobutylmetyl và difloxyclobutyletyl.

Thuật ngữ “halogen” và “halo” được dùng thay thế lẫn nhau trong bản mô tả và dùng để chỉ flo, clo, brom, hoặc iot. Các halogen cụ thể là clo và flo.

Thuật ngữ “heteroaryl” dùng để hệ vòng dị vòng một vòng hoặc hai vòng, thơm, hóa trị một có từ 5 đến 12 nguyên tử trong vòng, bao gồm 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, các nguyên tử trong vòng còn lại là cacbon. Các ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm pyrolyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, azepinyl, diazepinyl, isoxazolyl, benzofuranyl, isothiazolyl, benzothienyl, indolyl, isoindolyl, isobenzofuranyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzoisoxazolyl, benzothiazolyl, benzoisothiazolyl, benzooxadiazolyl, benzothiadiazolyl, benzotriazolyl, purinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl và quinoxalinyl. Các nhóm heteroaryl cụ thể bao gồm pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, benzoimidazolyl, indazolyl, indolyl, pyridinyl, isooxazolyl và oxazolyl.

Cụ thể, các nhóm heteroaryl được tạo thành bởi R^9 và R^{10} cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào là pyrolyl và pyrazolyl. Cụ thể, trong trường hợp của R^{21} , thuật ngữ “heteroaryl” dùng để chỉ các nhóm imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, benzoimidazolyl, indazolyl, indolyl, pyridinyl và izooxazolyl. Cụ thể hơn, nhóm pyrazolyl.

Cụ thể, trong trường hợp của R^{25} , thuật ngữ “heteroaryl” dùng để chỉ các nhóm pyridinyl, pyrazolyl và oxazolyl. Cụ thể, trong trường hợp của R^{25} , thuật ngữ “heteroaryl” dùng để chỉ các nhóm pyrazolyl và oxazolyl. Ngoài ra, heteroaryl cụ thể trong trường hợp của R^{25} là pyrazolyl và pyridinyl. Cụ thể hơn là pyrazolyl.

Thuật ngữ “heteroarylalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng nhóm heteroaryl. Các ví dụ là pyrazolylalkyl và imidazolylalkyl. Các ví dụ cụ thể hơn là pyrazolylmetyl và imidazolylmetyl.

Cụ thể, trong trường hợp của R^{25} , thuật ngữ “heteroarylalkyl” dùng để chỉ các nhóm pyrazolylmetyl và imidazolylmetyl. Cụ thể là nhóm pyrazolylmetyl.

Thuật ngữ “heteroxycloalkyl” dùng để chỉ hệ vòng một vòng hoặc hai vòng, hóa trị một, no hoặc chưa no một phần có từ 3 đến 9 nguyên tử trong vòng, bao gồm 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N, O và S, các nguyên tử trong vòng còn lại là cacbon. Theo các phương án cụ thể, heteroxycloalkyl là hệ vòng một

vòng no, hóa trị một có từ 4 đến 7 nguyên tử trong vòng, bao gồm 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N, O và S, các nguyên tử trong vòng còn lại là cacbon. Các ví dụ về heteroxycloalkyl một vòng, no là aziridinyl, oxiranyl, azetidinyl, oxetanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydro-thienyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, thiazolidinyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, 1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl, azepanyl, diazepanyl, homopiperazinyl, oxazepanyl và thiazinanyl. Các ví dụ về heteroxycloalkyl no, hai vòng là 8-aza-bixyclo[3.2.1]octyl, quinuclidinyl, 8-oxa-3-aza-bixyclo[3.2.1]octyl, 9-aza-bixyclo[3.3.1]nonyl, 3-oxa-9-aza-bixyclo[3.3.1]nonyl, 3-thia-9-aza-bixyclo[3.3.1]nonyl và 2,6-diaza-spiro[3,3]heptanyl. Các ví dụ về heteroxycloalkyl chưa no một phần là dihydrofuryl, imidazolinyl, dihydro-oxazolyl, tetrahydro-pyridinyl, hoặc dihydropyranyl. Các ví dụ Cụ thể hơn về nhóm heteroxycloalkyl là pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, thiazolidinyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, 1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl, azepanyl, diazepanyl, homopiperazinyl, oxazepanyl, thiazinanyl và 2,6-diaza-spiro[3,3]heptanyl. Các ví dụ cụ thể hơn về heteroxycloalkyl là pyrrolydinyl, piperidinyl, thiomorpholinyl, thiazinanyl và 2,6-diaza-spiro[3,3]heptanyl.

Cụ thể, trong trường hợp của R^{21} , thuật ngữ “heteroxycloalkyl” dùng để chỉ các nhóm pyrrolidinyl, thiazinan-2-yl, isothiazolidin-2-yl, piperidinyl, morphonlinyl, thiomorphonlinyl, oxazolidinyl, imidazolidinyl, piperazinyl, 2-oxa-6-aza-spiro[3,4]heptanyl và 2-oxa-6-aza-spiro[3,4]octanyl. Cụ thể hơn là, các nhóm piperazinyl và 2-oxa-6-aza-spiro[3,4]octanyl, cụ thể hơn là nhóm 2-oxa-6-aza-spiro[3,4]octanyl. Ngoài ra, cụ thể hơn là nhóm piperazinyl.

Cụ thể, trong trường hợp của R^{25} , thuật ngữ “heteroxycloalkyl” dùng để chỉ nhóm oxetanyl.

Cụ thể, trong trường hợp của R^{28} , thuật ngữ “heteroxycloalkyl” dùng để chỉ các nhóm morpholinyl, pyrrolidinyl và piperidinyl.

Cụ thể heteroxycloalkyl được tạo thành bởi R^{15} và R^{26} cùng với nguyên tử nito và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào là azetanyl, pyrrolidinyl và piperidinyl.

Thuật ngữ “heteroxycloalkylalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng nhóm heteroxycloalkyl. Các ví dụ là tetrahydrofuranylalkyl, pyrrolidinylalkyl và piperazin-1-ylalkyl. Cụ thể hơn là, tetrahydrofuranyletyl, pyrrolidinylmetyl và piperazin-1-ylmetyl.

Cụ thể, trong trường hợp của R^9 , thuật ngữ “heteroxycloalkylalkyl” dùng để chỉ nhóm piperazin-1-ylalkyl. Cụ thể hơn là, nhóm piperazin-1-ylalkyl.

Cụ thể, trong trường hợp của R^{25} , thuật ngữ “heteroxycloalkylalkyl” dùng để chỉ các nhóm tetrahydrofuranylalkyl và pyrrolidinylalkyl. Cụ thể hơn là, các nhóm tetrahydrofuranyletyl và pyrrolidinylmetyl.

Thuật ngữ “hydroxy” dùng để chỉ nhóm -OH.

Thuật ngữ “hydroxyalkoxy” dùng để chỉ nhóm alkoxy, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy đã được thay thế bằng nhóm hydroxy. Các ví dụ về hydroxyalkyl bao gồm hydroxyethetoxy, hydroxypropoxy và hydroxymetylpropoxy.

Thuật ngữ “hydroxyalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng nhóm hydroxy. Các ví dụ về hydroxyalkyl bao gồm hydroxymetyl, hydroxyetyl, hydroxy-1-metyl-etyl, hydroxypropyl, hydroxymetylpropyl và dihydroxypropyl. Các ví dụ cụ thể là hydroxymetyl và hydroxyetyl.

Thuật ngữ “oxo” dùng để chỉ nguyên tử oxy hóa trị hai =O.

Thuật ngữ “các muối được dụng” đề cập đến các muối mà giữ được hiệu quả và các đặc tính sinh học của các bazơ tự do hoặc các axit tự do, mà có hoạt tính sinh học hoặc hoạt tính mong muốn khác. Các muối được tạo thành từ các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và các axit tương tự, cụ thể là axit clohydric, và các axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit suxinic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit cinnamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salicylic, N-acetylcysteine và các axit tương tự. Ngoài ra, các muối này có thể được điều chế bằng phản ứng cộng của bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ với axit tự do. Các muối thu được từ bazơ vô cơ bao gồm,

nhưng không giới hạn ở, các muối natri, kali, lithi, amoni, canxi, magie và các muối tương tự. Các muối thu được từ các bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở các muối của các amin bậc một, bậc hai, và bậc ba, các amin được thể bao gồm amin được thể có trong tự nhiên, các amin vòng và các nhựa trao đổi ion bazơ, như nhựa isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, lysin, arginin, N-etylpiperidin, piperidin, polyimin và các nhựa tương tự. Các muối được dụng cụ thể của các hợp chất có công thức (I) là các muối hydroclorua, các muối của axit metansulfonic và các muối của axit xitric.

"Các este được dụng" có nghĩa là các hợp chất có công thức chung (I) có thể được tạo dẫn xuất ở các nhóm chức để tạo ra các dẫn xuất mà có khả năng chuyển hóa thành các hợp chất gốc in vivo. Các ví dụ về các hợp chất này bao gồm các dẫn xuất este không bền về mặt chuyển hóa và có thể chấp nhận được về mặt sinh lý, như các metoxymetyl este, các methylthiometyl este và các pivaloyloxymetyl este. Các chất tương đương có thể chấp nhận được về mặt sinh lý của các hợp chất có công thức chung (I), tương tự với các este không bền về mặt chuyển hóa có khả năng tạo ra các hợp chất gốc có công thức chung (I) in vivo, cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ" (PG) dùng để chỉ nhóm mà phong bế có chọn lọc vị trí phản ứng trong hợp chất đa chức sao cho phản ứng hóa học có thể được thực hiện chọn lọc ở vị trí phản ứng không được bảo vệ khác nữa theo nghĩa thông thường liên quan đến hóa học tổng hợp. Các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở thời điểm thích hợp. Các nhóm bảo vệ ví dụ là các nhóm bảo vệ amino, các nhóm bảo vệ cacboxy hoặc nhóm bảo vệ hydroxy. Các nhóm bảo vệ cụ thể là tert-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc) và benzyl (Bn). Các nhóm bảo vệ cụ thể khác là tert-butoxycarbonyl (Boc) và fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc). Cụ thể hơn, nhóm bảo vệ là tert-butoxycarbonyl (Boc).

Chữ viết tắt uM có nghĩa là microMolar và tương đương với ký hiệu μM .

Các hợp chất của sáng chế cũng có thể chứa một tỷ lệ nhất định của các chất đồng vị nguyên tử không có trong tự nhiên ở một hoặc nhiều nguyên tử cấu tạo nên các hợp chất này. Ví dụ, sáng chế còn bao gồm các biến thể được gắn nhãn đồng vị của sáng chế giống hệt với các biến thể được đưa ra ở đây, nhưng với thực tế rằng một hoặc nhiều nguyên tử được thể bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối

khác với khối lượng nguyên tử chiếm ưu thế hoặc số khối thường được tìm thấy trong tự nhiên đối với nguyên tử này. Tất cả các chất đồng vị của nguyên tử cụ thể hoặc nguyên tố cụ thể bất kỳ đã nêu được dự tính nằm trong phạm vi của các hợp chất của sáng chế, và việc sử dụng chúng. Các chất đồng vị được dùng làm ví dụ minh họa có thể được kết hợp vào các hợp chất của sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, clo và iot, như ^2H (“D”), ^3H (“T”), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I và ^{125}I . Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị nhất định theo sáng chế (ví dụ, các hợp chất được gắn ^3H hoặc ^{14}C) là hữu ích trong thử nghiệm phân bố hợp chất và/hoặc mô cơ chất. Các chất đồng vị được triti hóa (^3H) và cacbon-14 (^{14}C) là hữu ích để dễ điều chế và có khả năng phát hiện chúng. Sự thay thế tiếp bằng các chất đồng vị nặng hơn như đơteri (tức là, ^2H) có thể đem lại một số tác dụng điều trị nhất định do độ ổn định chuyển hóa tốt hơn (ví dụ, làm tăng chu kỳ bán hủy in vivo hoặc giảm liều cần dùng) và do vậy trong một số trường hợp có thể được ưu tiên. Các chất đồng vị phát xạ positron như ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , và ^{18}F có thể được sử dụng trong các nghiên cứu chụp X quang phát xạ positron (PET) để kiểm tra sự chiếm giữ thụ thể cơ chất. Các hợp chất được gắn đồng vị của sáng chế nhìn chung có thể được điều chế bằng các quy trình dưới đây tương tự với các quy trình được bộc lộ trong các Sơ đồ và/hoặc trong các Ví dụ thực hiện được mô tả dưới đây, bằng cách thay thế chất thử không được gắn đồng vị với chất thử được gắn đồng vị. Cụ thể là, các hợp chất có công thức (I) trong đó một hoặc nhiều nguyên tử H đã được thế bằng nguyên tử ^2H cũng là một phương án của sáng chế này.

Các hợp chất có công thức (I) có thể chứa một số tâm không đối xứng và có thể có mặt ở dạng của các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang học, các hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh như, ví dụ, các raxemat, các chất đồng phân không đối quang tinh khiết quang học, các hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, các raxemat của chất đồng phân không đối quang hoặc các hỗn hợp của các raxemat của chất đồng phân không đối quang.

Theo quy ước Cahn-Ingold-Prelog nguyên tử cacbon không đối xứng có thể có cấu hình “R” hoặc “S”.

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả và các muối hoặc các este được dự định của nó, cụ thể là

các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả và muối được dụng của chúng, cụ thể hơn các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả.

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả trong đó:

R^1 , R^2 , R^3 và R^4 độc lập được chọn từ H, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, haloalkyl, haloxycloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, haloxycloalkylalkyl, heteroxycloalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế, arylalkyl được thế và heteroarylalkyl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế, arylalkyl được thế và heteroarylalkyl được thế được thế bằng R^{12} , R^{13} và R^{14} ;

hoặc R^2 và R^4 cùng nhau tạo thành liên kết đôi, trong đó trong trường hợp R^2 và R^4 cùng nhau tạo thành liên kết đôi, thì R^5 là H;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế hoặc heteroxycloalkyl được thế, trong đó xycloalkyl được thế và heteroxycloalkyl được thế được thế bằng R^{22} , R^{23} và R^{24} ;

hoặc R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế hoặc heteroxycloalkyl được thế, trong đó xycloalkyl được thế và heteroxycloalkyl được thế được thế bằng R^{29} , R^{30} và R^{31} ;

hoặc R^1 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế hoặc heteroxycloalkyl được thế, trong đó xycloalkyl được thế và heteroxycloalkyl được thế được thế bằng R^{44} , R^{45} và R^{46} ;

A^1 là CR^8 hoặc N;

A^2 là CR^9 hoặc N;

A^3 là CR^{10} hoặc N;

A^4 là CR^{11} hoặc N;

A^5 là CR^6 hoặc N;

một trong số R^5 , R^6 , R^7 và R^8 được chọn từ halogen, xyano, alkoxy, hydroxyalkoxy, haloalkyl, haloalkoxy và hydroxy và các nhóm kia mỗi nhóm

độc lập được chọn từ H, halogen, xyano, alkoxy, hydroxyalkoxy, haloalkoxy và hydroxy;

R^9 là H, halogen, hydroxy, xyano, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylxycloalkyl, haloxycloalkyl, alkylxycloalkylalkyl, alkoxyxycloalkylalkyl, haloxycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, xycloalkylalkoxyalkyl, xycloalkoxy, xycloalkoxyalkyl, haloxycloalkoxy, haloxycloalkoxyalkyl, alkylxycloalkoxy, alkylxycloalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyxycloalkylalkyl, dialkoxyalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, haloalkoxyalkoxy, haloalkoxyalkoxyalkyl, arylalkyl được thế, arylhydroxyalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế hoặc heteroarylalkyl được thế, trong đó arylalkyl được thế, arylhydroxyalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế và heteroarylalkyl được thế được thế bằng R^{32} , R^{33} và R^{34} ;

R^{10} là $-O_m-(CR^{15}R^{16})_p-(CR^{17}R^{18})_q-(CR^{19}R^{20})_r-R^{21}$;

hoặc R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế, heteroxycloalkyl được thế, aryl được thế hoặc heteroaryl được thế, trong đó xycloalkyl được thế, heteroxycloalkyl được thế, aryl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng R^{35} , R^{36} và R^{37} ;

R^{11} là H;

mỗi nhóm R^{15} , R^{17} và R^{19} độc lập được chọn từ H, alkyl, xycloalkyl, haloalkyl và haloxycloalkyl;

mỗi nhóm R^{16} , R^{18} và R^{20} độc lập được chọn từ H, hydroxy, halogen và alkyl;

hoặc R^{15} và R^{16} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl;

hoặc R^{17} và R^{18} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl;

hoặc R^{19} và R^{20} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl;

hoặc R^{15} và R^{17} cùng nhau tạo thành $-(CH_2)_v-$;

hoặc R^{15} và R^{19} cùng nhau tạo thành $-(CH_2)_w-$;

hoặc R^{17} và R^{19} cùng nhau tạo thành $-(CH_2)_x-$;

R^{21} là H, halogen, xiano, $-OR^{25}$, $-SR^{25}$, $-S(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-NR^{25}R^{26}$, $-NR^{26}SO_2R^{25}$, $-NR^{26}SO_2NR^{25}R^{27}$, $-NR^{26}C(O)R^{25}$, $-NR^{26}C(O)NR^{25}R^{27}$, $-C(O)R^{28}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, xycloalkyl, heteroxycloalkyl được thế, heteroaryl được thế hoặc aryl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế, heteroaryl được thế, heteroarylalkyl được thế và aryl được thế được thế bằng R^{38} , R^{39} và R^{40} ;

R^{25} là H, alkyl, hydroxyalkyl, cacboxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylxycloalkyl, haloxycloalkyl, alkylxycloalkylalkyl, alkoxyxycloalkylalkyl, haloxycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxyalkyl, xycloalkoxyalkyl, haloxycloalkoxyalkyl, alkylxycloalkoxyalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkoxyalkoxyalkyl, haloalkoxyalkoxyalkyl, heteroxycloalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế, heteroaryl được thế, heteroarylalkyl được thế, aryl được thế hoặc arylalkyl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế, heteroaryl được thế, heteroarylalkyl được thế, aryl được thế và arylalkyl được thế được thế bằng R^{41} , R^{42} và R^{43} ;

mỗi nhóm R^{26} và R^{27} độc lập được chọn từ H, alkyl, xycloalkyl, haloalkyl hoặc haloxycloalkyl;

hoặc R^{15} và R^{26} cùng với nguyên tử nitơ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế hoặc heteroaryl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng R^{47} , R^{48} và R^{49} ;

hoặc R^{17} và R^{26} cùng với nguyên tử nitơ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế hoặc heteroaryl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng R^{47} , R^{48} và R^{49} ;

hoặc R^{19} và R^{26} cùng với nguyên tử nitơ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế hoặc heteroaryl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng R^{47} , R^{48} và R^{49} ;

R^{28} là H, hydroxy, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylxycloalkyl, haloxycloalkyl, alkylxycloalkylalkyl, alkoxyxycloalkylalkyl, haloxycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, xycloalkylalkoxyalkyl, xycloalkoxy,

xycloalkoxyalkyl, haloxyaloalkoxy, haloxyaloalkoxyalkyl, alkylxycloalkoxy, alkylxycloalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, haloalkoxyalkoxy, haloalkoxyalkoxyalkyl heteroxyaloalkyl được thế, heteroxyaloalkylalkyl được thế, heteroaryl được thế, heteroarylalkyl được thế, aryl được thế hoặc arylalkyl được thế, trong đó heteroxyaloalkyl được thế, heteroxyaloalkylalkyl được thế, heteroaryl được thế, heteroarylalkyl được thế, aryl được thế và arylalkyl được thế được thế bằng R^{50} , R^{51} và R^{52} ;

mỗi nhóm R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} và R^{52} độc lập được chọn từ H, halogen, hydroxy, amino, nitro, xyano, oxo, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylxycloalkyl, haloxyaloalkyl, alkylxycloalkylalkyl, alkylcarbonylamino, alkylsulfonyl, alkylsulfonylamino, alkoxyxycloalkylalkyl, haloxyaloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, xycloalkylalkoxyalkyl, xycloalkoxy, xycloalkoxyalkyl, haloxyaloalkoxy, haloxyaloalkoxyalkyl, alkylxycloalkoxy, alkylxycloalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkoxyalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, haloalkoxyalkoxy, haloalkoxyalkoxyalkyl và heteroxyaloalkyl;

n bằng 0 hoặc 1;

m bằng 0 hoặc 1;

p, q và r độc lập được chọn từ bằng 0 và 1;

v và x độc lập được chọn từ 1, 2, 3 hoặc 4;

w bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

với điều kiện là không quá hai trong số A^2 , A^3 và A^4 là N;

và các muối được dụng của nó.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^1 , R^2 , R^3 và R^4 độc lập được chọn từ H, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, haloalkyl, haloxyaloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, haloxyaloalkylalkyl, heteroxyaloalkyl được thế,

heteroxycloalkylalkyl được thế, arylalkyl được thế và heteroarylalkyl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế, arylalkyl được thế và heteroarylalkyl được thế được thế bằng R^{12} , R^{13} và R^{14} .

Một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^2 và R^4 cùng nhau tạo thành liên kết đôi, trong đó trong trường hợp R^2 và R^4 cùng nhau tạo thành liên kết đôi, thì R^5 là H.

Theo phương án khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế hoặc heteroxycloalkyl được thế, trong đó xycloalkyl được thế và heteroxycloalkyl được thế được thế bằng R^{22} , R^{23} và R^{24} .

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế hoặc heteroxycloalkyl được thế, trong đó xycloalkyl được thế và heteroxycloalkyl được thế được thế bằng R^{29} , R^{30} và R^{31} .

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^1 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế hoặc heteroxycloalkyl được thế, trong đó xycloalkyl được thế và heteroxycloalkyl được thế được thế bằng R^{44} , R^{45} và R^{46} .

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^1 là H, alkyl hoặc arylalkyl được thế bằng R^{12} , R^{13} và R^{14} .

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^1 là H hoặc alkyl.

Cụ thể hơn, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^1 là H.

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^1 là alkyl.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^1 là metyl hoặc etyl.

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^1 , R^2 , R^3 và R^4 độc lập được chọn từ H, alkyl hoặc arylalkyl được thế bằng R^{12} , R^{13} và R^{14} .

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^1 , R^2 , R^3 và R^4 độc lập được chọn từ H hoặc alkyl.

Một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^1 là H, alkyl hoặc arylalkyl được thế bằng R^{12} , R^{13} và R^{14} và trong đó R^{12} , R^{13} và R^{14} là H.

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^2 là H hoặc alkyl.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^2 là H.

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^2 là alkyl.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^2 là methyl.

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế hoặc heteroxycloalkyl được thế, trong đó xycloalkyl được thế và heteroxycloalkyl được thế được thế bằng R^{22} , R^{23} và R^{24} .

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế bằng R^{22} , R^{23} và R^{24} .

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xyclopropyl.

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^3 là H hoặc alkyl.

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^3 là H.

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^4 là H.

Một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó A^1 là CR^8 .

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó A^1 là N.

Cụ thể hơn, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó A^2 là CR^9 .

Đồng thời, một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó A^2 là N.

Đồng thời, một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó A^3 là CR^{10} .

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó A^3 là N.

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó A^4 là CR^{11} .

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó A^4 là N.

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó A^5 là CR^6 .

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó A^5 là N.

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó một trong số R^5 , R^6 , R^7 và R^8 được chọn từ halogen, alkoxy và hydroxy và các nhóm kia mỗi nhóm độc lập được chọn từ H và halogen.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó một trong số R^5 , R^6 và R^8 là H.

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó một trong số R^5 , R^6 và R^8 là H và R^7 là halogen hoặc alkoxy.

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó ít nhất một trong số R^5 , R^6 , R^7 và R^8 không phải là H.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^5 là H hoặc halogen và trong đó ít nhất một trong số R^5 , R^6 , R^7 và R^8 không phải là H.

Một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^6 là H hoặc halogen và trong đó ít nhất một trong số R^5 , R^6 , R^7 và R^8 không phải là H.

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^7 là H, halogen, alkoxy hoặc hydroxy và trong đó ít nhất một trong số R^5 , R^6 , R^7 và R^8 không phải là H.

Cụ thể hơn, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^7 là halogen hoặc alkoxy.

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^7 là halogen.

Một phương án cụ thể khác nữa của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^7 là clo.

Một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^8 là H hoặc halogen và trong đó ít nhất một trong số R^5 , R^6 , R^7 và R^8 không phải là H.

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^9 là H, halogen, hydroxy, xyano, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylxycloalkyl, haloxyloalkyl, alkylxycloalkylalkyl, alkoxyxycloalkylalkyl, haloxyloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy,

xycloalkylalkoxyalkyl, xycloalkoxy, xycloalkoxyalkyl, haloxyaloalkoxy, haloxyaloalkoxyalkyl, alkylxycloalkoxy, alkylxycloalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyxycloalkylalkyl, dialkoxyalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, haloalkoxyalkoxy, haloalkoxyalkoxyalkyl, arylalkyl được thế, arylhydroxyalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế hoặc heteroarylalkyl được thế, trong đó arylalkyl được thế, arylhydroxyalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế và heteroarylalkyl được thế được thế bằng R^{32} , R^{33} và R^{34} .

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^9 là H, halogen, xyano, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyxycloalkylalkyl, dialkoxyalkyl, arylhydroxyalkyl được thế hoặc heteroxycloalkylalkyl được thế, trong đó arylhydroxyalkyl được thế và heteroxycloalkylalkyl được thế được thế bằng R^{32} , R^{33} và R^{34} .

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^9 là H hoặc halogen.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^9 là H.

Một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế, heteroxycloalkyl được thế, aryl được thế hoặc heteroaryl được thế, trong đó xycloalkyl được thế, heteroxycloalkyl được thế, aryl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng R^{35} , R^{36} và R^{37} .

Một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế, aryl được thế hoặc heteroaryl được thế, trong đó xycloalkyl được thế, aryl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng R^{35} , R^{36} và R^{37} .

Một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế hoặc aryl được thế, trong đó xycloalkyl được thế và aryl được thế được thế bằng R^{35} , R^{36} và R^{37} .

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế bằng R^{35} , R^{36} và R^{37} .

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế bằng R^{35} , R^{36} và R^{37} .

Một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó mỗi nhóm R^{15} , R^{17} và R^{19} độc lập được chọn từ H, alkyl, xycloalkyl, haloalkyl hoặc haloalkyl.

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó mỗi nhóm R^{15} , R^{17} và R^{19} độc lập được chọn từ H, alkyl, xycloalkyl và haloalkyl.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{17} là H.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{19} là H, alkyl, xycloalkyl và haloalkyl.

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{19} là H hoặc alkyl.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{19} là H.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{19} là alkyl.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{19} là methyl.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó mỗi nhóm R^{16} , R^{18} và R^{20} độc lập được chọn từ H, hydroxy, halogen hoặc alkyl.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó mỗi nhóm R^{16} , R^{18} và R^{20} độc lập được chọn từ H, hydroxy và alkyl.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{18} là H.

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{20} là H, hydroxy và alkyl.

Cụ thể hơn, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{20} là H.

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{19} và R^{20} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{19} và R^{20} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xyclopropyl.

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{21} là H, halogen, xyano, $-OR^{25}$, $-SR^{25}$, $-S(O)R^{25}$, $-NR^{25}R^{26}$, $-NR^{26}SO_2R^{25}$, $-NR^{26}C(O)R^{25}$, $-NR^{26}C(O)NR^{25}R^{27}$, $-C(O)R^{28}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, xycloalkyl, heteroxycloalkyl được thế, heteroaryl được thế hoặc aryl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế, heteroaryl được thế và aryl được thế được thế bằng R^{38} , R^{39} và R^{40} .

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{21} là H, halogen, $-OR^{25}$, $-NR^{25}R^{26}$, $-NR^{26}SO_2R^{25}$, $-NR^{26}C(O)R^{25}$, heteroxycloalkyl được thế hoặc heteroaryl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng R^{38} , R^{39} và R^{40} .

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{21} là H, halogen, $-OR^{25}$, $-NR^{25}R^{26}$, heteroxycloalkyl được thế hoặc heteroaryl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng R^{38} , R^{39} và R^{40} .

Một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{21} là $-OR^{25}$, $-NR^{25}R^{26}$, $-NR^{26}SO_2R^{25}$ hoặc $-NR^{26}C(O)R^{25}$.

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{21} là $-NR^{25}R^{26}$, $-NR^{26}SO_2R^{25}$ hoặc $-NR^{26}C(O)R^{25}$.

Một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{21} là $-OR^{25}$.

Một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{25} là H, alkyl, hydroxyalkyl, cacboxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế, heteroaryl được thế, heteroarylalkyl được thế, aryl được thế hoặc arylalkyl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế, heteroaryl được thế, heteroarylalkyl được thế, aryl được thế và arylalkyl được thế được thế bằng R^{41} , R^{42} và R^{43} .

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{25} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroaryl được thế hoặc heteroarylalkyl được thế, trong đó heteroaryl được thế và heteroarylalkyl được thế được thế bằng R^{41} , R^{42} và R^{43} .

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{21} is $-NR^{25}R^{26}$ và R^{25} là Heteroaryl được thế hoặc heteroarylalkyl được thế.

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{25} là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế, heteroaryl được thế hoặc heteroarylalkyl được thế, trong đó heteroaryl được thế và heteroarylalkyl được thế được thế bằng R^{41} , R^{42} và R^{43} .

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó mỗi nhóm R^{26} và R^{27} độc lập được chọn từ H, alkyl, xycloalkyl, haloalkyl hoặc haloxycloalkyl.

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó mỗi nhóm R^{26} và R^{27} độc lập được chọn từ H và alkyl.

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{26} là H.

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} và R^{52} mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, halogen, hydroxy, amino, nitro, xyano, oxo, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkylcarbonylamino, alkoxy carbonyl, alkoxyalkyl, haloalkoxy, clopyridinylcarbonyl và heteroxycloalkyl.

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó mỗi nhóm R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} và R^{52} độc lập được chọn từ H, halogen, hydroxy, amino, nitro, xyano, oxo, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkylcarbonylamino, alkoxy carbonyl, alkoxyalkyl, haloalkoxy và heteroxycloalkyl.

Một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó mỗi nhóm R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{50} , R^{51} và R^{52} độc lập được chọn từ H, halogen, hydroxy, amino, nitro, xyano, oxo, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkylcarbonylamino, alkoxy carbonyl, alkoxyalkyl, haloalkoxy và heteroxycloalkyl.

Một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó mỗi nhóm R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{50} , R^{51} và R^{52} độc lập được chọn từ H, halogen, hydroxy, amino, nitro, xyano, oxo, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkylcarbonylamino, alkoxy carbonyl, alkoxyalkyl, haloalkoxy và heteroxycloalkyl.

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{12} , R^{13} và R^{14} là H.

Cụ thể hơn, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{32} là alkyl hoặc halogen, và R^{33} và R^{34} là H.

Đồng thời, một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{35} là H, halogen, hydroxy, alkyl, haloalkyl hoặc alkylcacbonylamino, và R^{36} và R^{37} là H.

Đồng thời, một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{35} là H hoặc alkyl, và R^{36} và R^{37} là H.

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{38} là H, halogen, hydroxy, xyano, oxo, alkyl, alkylcacbonyl, alkylsulfonyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkoxyacetyl hoặc alkoxyalkyl, R^{39} là H, halogen, oxo, alkyl hoặc hydroxyalkyl, và R^{40} là H.

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{38} là H, halogen, hydroxy, xyano, oxo, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkoxyacetyl hoặc alkoxyalkyl, R^{39} là H, halogen, oxo, alkyl hoặc hydroxyalkyl, và R^{40} là H.

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{38} là H, alkyl alkylcacbonyl hoặc alkylsulfonyl, và R^{39} và R^{40} là H.

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{38} là H hoặc alkyl, và R^{39} và R^{40} là H.

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{41} là H, halogen, alkyl hoặc haloalkyl, và R^{42} và R^{43} là H.

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{41} là alkyl, và R^{42} và R^{43} là H.

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó mỗi nhóm R^{50} , R^{51} và R^{52} độc lập được chọn từ H, halogen, hydroxy hoặc alkyl, R^{51} là H hoặc halogen, và R^{52} là H.

Một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó mỗi nhóm R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} và R^{43} độc lập được chọn từ H và alkyl.

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó p bằng 0.

Cụ thể hơn, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó q bằng 0.

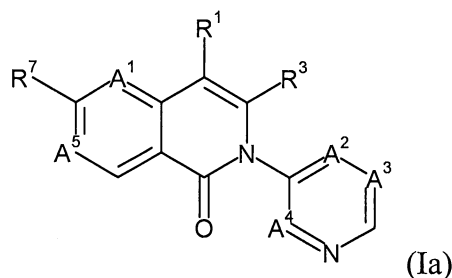
Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó r bằng 0 hoặc 1.

Một phương án cụ thể khác nữa của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó m bằng 0.

Một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó n bằng 0.

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó n bằng 1.

Một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^2 và R^4 cùng nhau tạo thành liên kết đôi, R^5 là H, n bằng 1 và có công thức (Ia):



Các ví dụ cụ thể về các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả được chọn từ các hợp chất:

6-clo-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-nicotinonitril;

6-clo-2-(5-hydroxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-clo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(4-clo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-carbaldehyt;
 6-clo-2-(5-metoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(5-isopropoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-(1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-((R)-1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-((S)-1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-(1-metoxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 2-(5-amino-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-(2,2,2-triflo-1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-(2,2,2-triflo-1-metoxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-(xyclopropyl-hydroxy-metyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-(xyclopropyl-metoxy-metyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(4-triflometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-(2-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-(1-metoxy-1-metyl-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 [5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

6-clo-2-[5-(2-oxo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-8'-hydroxy-3,4,5',6',7',8'-hexahydro-[2,4']biisoquinoliny-1-on;

N-(6-clo-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahydro-1H-[2,4']biisoquinoliny-8'-yl)-propionamit;

6-clo-2-{5-[hydroxy-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[(3,4-diflo-phenyl)-hydroxy-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[(3,5-diflo-phenyl)-hydroxy-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[(4-etyl-phenyl)-hydroxy-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(hydroxy-phenyl-metyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-hydroxy-1-phenyl-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[1-(3,4-diflo-phenyl)-1-hydroxy-etyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[1-(3,5-diflo-phenyl)-1-hydroxy-etyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(6-metyl-pyrazin-2-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(morpholin-4-cacbonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3-hydroxy-pyrolidin-1-cacbonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-N,N-dimetyl-nicotinamit;
 6-clo-2-[5-(pyrolidin-1-cacbonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-N-metyl-nicotinamit;
 5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-N-xyclopropyl-nicotinamit;
 5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-N-(4-flo-phenyl)-nicotinamit;
 5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-N-phenyl-nicotinamit;
 6-clo-2-[5-(4,4-diflo-piperidin-1-cacbonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-((S)-2-metoxymetyl-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-((S)-2-metoxymetyl-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-((S)-2-hydroxymetyl-5-oxo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-pyrimidin-5-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-pyridazin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-pyridin-3-yl-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[4-(1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(4-hydroxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 2-[5-(1-amino-xyclopropyl)-pyridin-3-yl]-6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-(4-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(5-metylsulfanyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(5-diflometoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(4-dimetoxymethyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-flo-4-(1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-{4-[(4-flo-phenyl)-hydroxy-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[4-(1-metoxi-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(1-metyl-1H-pyrololo[3,2-c]pyridin-7-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(5-xyclopropyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-(2-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(5-xyclopropoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(4-metoxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-flo-4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-(5-metyl-pyrazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(1H-pyrololo[3,2-c]pyridin-7-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-3,4-dihydro-[2,4']biisoquinoliny-1-on;
 3-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-isonicotinonitril;
 6-clo-2-(5-flo-4-metoxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-flo-4-(1-metoxi-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(4-isopropoxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[4-(xyclopropyl-metoxi-metyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

- 6-clo-2-[5-(3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- 6-clo-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-[1,2]thiazinan-2-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- 6-clo-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-isothiazolidin-2-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- 6-clo-2-[5-((S)-2-hydroxymetyl-5-oxo-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- (S)-1-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-pyrolidin-2-cacboxylic Metyl este của axit;
- 6-clo-2-(5-metoxi-pyridin-3-yl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- 6-clo-2-(5-hydroxymetyl-pyridin-3-yl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- 6-clo-2-[5-(2-isopropyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3-metyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- 6-clo-3-metyl-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- 6-clo-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- 6-clo-3-metyl-2-pyrimidin-5-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- (R)-6-clo-3-metyl-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- (S)-6-clo-3-metyl-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- 8-clo-3-metyl-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- 6-metoxi-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- 5,6-diclo-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- 2-clo-6-(5-metoxi-pyridin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-[1,6]naphtyridin-5-on;
- 2-metoxi-6-(5-metoxi-pyridin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-[1,6]naphtyridin-5-on;
- 2-metoxi-6-pyridin-3-yl-7,8-dihydro-6H-[1,6]naphtyridin-5-on;
- 6-clo-5-flo-2-(5-metoxi-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-7-flo-2-(5-metoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-7-flo-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-4,4-dimetyl-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(5-metoxy-pyridin-3-yl)-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-4-metyl-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(5-metoxy-pyridin-3-yl)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 5-clo-2-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-2-[5-(2-isopropyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-2-(5-[1,2,4]triazol-1-ylmetyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-2-[5-(2-metyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-2-[5-(2-oxo-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-2-[5-((S)-2-metoxymetyl-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 [5-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;
 5-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-2-(8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-3-metyl-2-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 6-clo-3-metyl-2-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-2-(5-metoxy-pyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-3-metyl-2-(4-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(1-hydroxy-ethyl)-pyridin-3-yl]-3-methyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-3-methyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 3-Benzyl-5-clo-2-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-3-ethyl-2-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-3-ethyl-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-3-ethyl-2-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-3,3-dimethyl-2-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-2-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-2-(5-diflometoxy-pyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-2-[5-(1-hydroxy-ethyl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-2-(5-hydroxymethyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-3,3-dimethyl-2-[5-(2-methyl-imidazol-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 6-clo-2-[5-((S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 5-clo-2-[5-((S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 6-clo-2-[5-((R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 5-clo-2-[5-((R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 2-Hydroxy-6-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-[1,6]naphtyridin-5-on;
 6-clo-2-(5-imidazol-1-ylmethyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-(2-isopropyl-imidazol-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-metyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-etyl-4-metyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3-hydroxy-piperidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

Propan-2-sulfonic acid [5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit

6-clo-2-[5-(3-hydroxy-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-((R)-3-hydroxy-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-((S)-3-hydroxy-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-((S)-2-hydroxymetyl-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-((R)-2-hydroxymetyl-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3,5-dimetyl-pyrazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

N-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit

N-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-axetamit

6-clo-2-(5-morpholin-4-ylmetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-oxo-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-thiomorpholin-4-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

- 6-clo-2-[5-(2-oxo-oxazolidin-3-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- 6-clo-2-[5-(2-oxo-imidazolidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- 6-clo-2-[5-(3-methyl-2-oxo-imidazolidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- 6-clo-2-(5-pyrazol-1-ylmethyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- 6-clo-2-[5-(2-propyl-imidazol-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- 1-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-ethyl este
cua axit 1H-imidazol-2-cacboxylic;
- 6-clo-2-[5-(2-hydroxymethyl-imidazol-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- 6-clo-2-[5-(oxetan-3-ylaminomethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- 6-clo-2-{5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-ylmethyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- 6-clo-2-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- 6-clo-2-[5-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- 6-clo-2-[5-(4,4-diflo-piperidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- 6-clo-2-[5-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- 6-clo-2-[5-(2-oxa-6-aza-spiro[3,4]oct-6-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
- 6-clo-2-[5-(2-oxa-6-aza-spiro[3,3]hept-6-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3,3-diflo-piperidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-[1,2,3]triazol-2-ylmetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-[1,2,3]triazol-1-ylmetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-clo-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3-metyl-[1,2,4]triazol-4-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(5-metyl-[1,2,4]triazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3-metyl-[1,2,4]triazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-[1,2,4]triazol-4-ylmetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-[1,2,4]triazol-1-ylmetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-metyl-benzoimidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-indazol-1-ylmetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-indazol-2-ylmetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(6-flo-indol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(7-flo-indol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(4-flo-indol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(4-metyl-pyrazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-xyclopropyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-triflometyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3-metyl-pyrazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-etyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

2-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-metoxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-isopropoxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2,2,2-triflo-1-metyl-etoxymetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[2-(1-metyl-pyrolidin-2-yl)-etoxymetyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-xyclopentyloxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-xyclopropylmetoxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-flo-phenoxy-metyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-metyl-xyclopropylmetoxymetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(tetrahydro-furan-2-ylmetoxymetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2,2,2-triflo-etoxyethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-xyclobutoxyethyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3,5-dimethyl-isoxazol-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(4-metansulfonyl-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(6-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-methyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2,3-diflo-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3,5-diflo-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2,5-diflo-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-triflomethyl-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2,6-diclo-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-clo-6-flo-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3,4-diclo-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2,5-diclo-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit etansulfonic;

N-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzensulfonamit;

N-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-metansulfonamit;

[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit xyclopropansulfonic;

6-clo-2-[5-(4-flo-benzylamino)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2,2,2-triflo-etyl-amino)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

N-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-propionamit;

6-clo-2-{5-[(2-metyl-2H-pyrazol-3-ylmetyl)-amino]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

Axit 2-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl-amino]-2-metyl- propionic;

6-clo-2-{5-[(1-metyl-1H-imidazol-4-ylmetyl)-amino]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3,5-dimetyl-isoxazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3-flo-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3,4-diflo-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3,5-diflo-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3-clo-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2,5-diflo-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3-triflometyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3-triflometoxy-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(4-clo-3-flo-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3,4-diclo-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-triflometyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-isoxazol-4-yl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2,4-dimetyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

5-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonitril;

N-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-isobutyramit

[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit xyclopropanacboxylic

N-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-4-flo-benzamit;

1-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-3-xyclohexyl-ure;

1-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-3-(3-triflometyl-phenyl)-ure;

6-clo-2-(5-hydroxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

2-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yloxy]-axetamit;

2-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yloxy]-N-metyl-axetamit;

Metyl este cúa axit [5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yloxy]-axetic;

2-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yloxy]-N,N-dimetyl-axetamit;

6-clo-2-(5-phenylaminometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[(4-flo-phenylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[(3-flo-phenylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[(4-clo-phenylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[(3-clo-phenylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[(1H-pyrazol-3-ylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

2-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-N-(2-hydroxy-etyl)-axetamit;

6-clo-2-[5-(1-metyl-amino-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-dimetyl-amino-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-metyl-1H-imidazol-2-cacbonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(4-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-[1,2,3]triazol-2-yl-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-imidazol-1-yl-ethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-pyrazol-1-yl-ethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[1-(oxazol-2-ylamino)-ethyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-[1,2,4]triazol-1-yl-ethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[1-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[1-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-ethyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

N-{1-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-metansulfonamit;

6-clo-2-{5-[1-(3-flo-phenylamino)-ethyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-phenylamino-ethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-metansulfinyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

và các muối được dụng của nó.

Ngoài ra, các ví dụ cụ thể về các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả được chọn từ các hợp chất:

5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-(5-diflometoxy-pyridin-3-yl)-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3-etyl-2-[5-(1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-(4-clo-pyridin-3-yl)-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-(4-clo-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

6-clo-5'-nitro-3,4-dihydro-[2,4']biisoquinoliny-1-on;
 6-clo-8'-nitro-3,4-dihydro-[2,4']biisoquinoliny-1-on;
 8'-amino-6-clo-3,4-dihydro-[2,4']biisoquinoliny-1-on;
 (6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-[2,4']biisoquinoliny-8'-yl)-amit của axit
 etansulfonic;
 6'-clo-2'-(5-flopyridin-3-yl)spiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-on;
 6'-clo-2'-[5-(diflometoxy)pyridin-3-yl]spiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-
 on;
 2-clo-6-(5-flo-pyridin-3-yl)-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on;
 2-clo-6-(5-diflometoxy-pyridin-3-yl)-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-
 b]pyridin-5-on;
 6-(5-flo-pyridin-3-yl)-2-metox-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-
 on;
 6-(5-diflometoxy-pyridin-3-yl)-2-metox-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-
 b]pyridin-5-on;
 6'-clo-2'-(pyridin-3-yl)spiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-on;
 5-clo-3-xyclopropyl-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 2-clo-7,7-dimetyl-6-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on;
 2-etoxy-6-(5-flo-pyridin-3-yl)-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-
 on;
 2-metox-7,7-dimetyl-6-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on;
 5-clo-3-xyclopropyl-2-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-3-xyclopropyl-2-(5-diflometoxy-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 6-(5-diflometoxy-pyridin-3-yl)-2-etoxy-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-
 b]pyridin-5-on;
 5-clo-2-(5-isopropoxy-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 6'-clo-2'-(4-clopyridin-3-yl)spiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-on;

5-clo-2-(5-xyclopropoxy-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 (S hoặc R)-6-clo-3-etyl-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 (R hoặc S)-6-clo-3-etyl-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 (R hoặc S)-5-clo-3-etyl-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 (S hoặc R)-5-clo-3-etyl-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-1-etyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;
 N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-1-etyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;
 N-[(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;
 [4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-amit của axit etansulfonic;
 [(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-amit của axit etansulfonic;
 [(S hoặc R)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-amit của axit etansulfonic;
 N-[(S hoặc R)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit;
 N-[(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit;
 N-((R hoặc S)-6-clo-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahydro-1H-[2,4']biisoquinoliny-8'-yl)-axetamit;
 N-((S hoặc R)-6-clo-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahydro-1H-[2,4']biisoquinoliny-8'-yl)-axetamit;
 N-[(S hoặc R)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-((S hoặc R)-6-clo-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahydro-1H-[2,4']biisoquinoliny-8'-yl)-metansulfonamit;

N-((R hoặc S)-6-clo-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahydro-1H-[2,4']biisoquinoliny-8'-yl)-metansulfonamit;

N-[(S hoặc R)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-metansulfonamit;

N-[(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-metansulfonamit;

N-((R hoặc S)-6-clo-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahydro-1H-[2,4']biisoquinoliny-8'-yl)-propionamit;

N-((S hoặc R)-6-clo-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahydro-1H-[2,4']biisoquinoliny-8'-yl)-propionamit;

N-[(S hoặc R)-4-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit;

N-[(R hoặc S)-4-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit;

N-[(R hoặc S)-4-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit;

N-[(S hoặc R)-4-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit;

N-[(S hoặc R)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit;

[(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-amit của axit etansulfonic;

[(S hoặc R)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-amit của axit etansulfonic;

N-[(S hoặc R)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-propionamit;

N-[(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-propionamit;

5-clo-2-((S hoặc R)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-((R hoặc S)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit;

N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit;

N-[4-(5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-metansulfonamit;

N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-metansulfonamit;

N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-metansulfonamit;

N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-metansulfonamit;

N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-metansulfonamit;

N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;

N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;

N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;

N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;

N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;

N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;

N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;

N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;

N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit;

N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit;

N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit;

N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit;

N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-xyclopropyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-xyclopropyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-xyclopropyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-xyclopropyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-propionamit;

N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-propionamit;

N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-propionamit;

N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-propionamit;

5-clo-3,3-dimetyl-2-(5-pyrazol-1-ylmetyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

2-[5-(3-amino-pyrazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3,3-dimetyl-2-{5-[(1H-pyrazol-3-ylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

2-[5-(3-amino-pyrazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

2-clo-7,7-dimetyl-6-{5-[(1H-pyrazol-3-ylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on;

2-metoxi-7,7-dimetyl-6-{5-[(1H-pyrazol-3-ylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on;

2-etoxi-7,7-dimetyl-6-{5-[(1H-pyrazol-3-ylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on;

6'-clo-2'-{5-[(1H-pyrazol-3-ylamino)metyl]pyridin-3-yl}spiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-on;

[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

[5-(6-flo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

[5-(6-xyano-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

[5-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit;

N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-N-metyl-metansulfonamit;

N-{[5-(6'-flo-3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-yl)pyridin-3-yl]metyl}etansulfonamit;

N-{[5-(6'-flo-3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-yl)pyridin-3-yl]metyl}-N-metyletansulfonamit;

[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metyl-amit của axit etansulfonic;

N-{[5-(6'-clo-3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-yl)pyridin-3-yl]metyl}propanamit;

N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-propionamit;

N-[5-(6-flo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-propionamit;

N-[5-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-propionamit;

N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-axetamit;

N-{[5-(5'-flo-3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-yl)pyridin-3-yl]metyl}metansulfonamit;

N-[5-(6-xyano-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit;

N-[5-(6-flo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit;

N-{[5-(6'-flo-3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-yl)pyridin-3-yl]metyl}metansulfonamit;

N-[5-((S hoặc R)-5-clo-1-etyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit;

N-[5-(5-flo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit;

N-[5-((R hoặc S)-5-clo-1-etyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit;

N-[5-(5-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit;

5-clo-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-isothiazolidin-2-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(2-oxo-imidazolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(2-oxo-oxazolidin-3-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(2-oxo-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(3-metyl-2-oxo-imidazolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-[1,2]thiazinan-2-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(3-isopropyl-2-oxo-imidazolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

6-clo-2-[5-(1,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

6-clo-2-[5-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(4-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(4-clo-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2,5-dimetyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[4-clo-5-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

2-clo-7,7-dimetyl-6-[5-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on;

2-metoxi-7,7-dimetyl-6-[5-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on;

5-clo-2-[5-(4-clo-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

(R hoặc S)-5-clo-3-etyl-2-[5-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

(S hoặc R)-5-clo-3-etyl-2-[5-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-metyl-pyridin-2-cacboxylic;

[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-cacboxylic;

[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 1-metyl-1H-imidazol-2-cacboxylic;

2-clo-N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-nicotinamit;

[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit pyridin-2-cacboxylic;

[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit
cua axit 3-metyl-3H-imidazol-4-cacboxylic;

N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-6-
metyl-nicotinamit;

3-clo-N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-
ylmetyl]-isonicotinamit;

N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
nicotinamit;

N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-2-
metyl-nicotinamit;

N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-4-
metyl-nicotinamit;

2-[5-(1-axetyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-
isoindol-1-on;

2-[5-((R)-1-axetyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-
dihydro-isoindol-1-on;

2-[5-((S)-1-axetyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-
dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(1-propionyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-2,3-
dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(1-metansulfonyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-
dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(1-etansulfonyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-
dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-((R)-1-etansulfonyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-
dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-((S)-1-etansulfonyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-
dihydro-isoindol-1-on;

2-[5-(1-axetyl-piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

2-[5-(1-axetyl-azetidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(1-propionyl-azetidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(1-metansulfonyl-azetidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(1-etansulfonyl-azetidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-((S)-3-hydroxy-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

2-[5-(4-axetyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(4-propionyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(4-metansulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(4-etansulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-{5-[4-(3-clo-pyridin-2-cacbonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-3-yl}-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

2-[5-(1-axetyl-pyrolidin-3-yl)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

2-(1'-axetyl-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridinyl-5-yl)-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

2-[6-(1-axetyl-piperidin-3-yl)-pyrazin-2-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3,3-dimetyl-2-[6-(1-propionyl-piperidin-3-yl)-pyrazin-2-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[6-(1-etansulfonyl-piperidin-3-yl)-pyrazin-2-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[6-(1-metansulfonyl-piperidin-3-yl)-pyrazin-2-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

N-[(S hoặc R)-4-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[4-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;

và các muối được dụng của nó.

Ngoài ra, các ví dụ cụ thể về các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả được chọn từ các hợp chất:

6-clo-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(4-clo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-isopropoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-((R)-1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-xyclopropoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

2-metoxi-6-(5-metoxi-pyridin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-[1,6]naphtyridin-5-on;

5-clo-3-etyl-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-(5-diflometoxy-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

6-clo-2-[5-(2-oxa-6-aza-spiro[3,4]oct-6-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-metoxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[(2-metyl-2H-pyrazol-3-ylmetyl)-amino]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[(1H-pyrazol-3-ylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

và các muối được dụng của nó.

Ngoài ra, các ví dụ cụ thể về các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả được chọn từ các hợp chất:

(R hoặc S)-5-clo-3-etyl-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

(S hoặc R)-5-clo-3-etyl-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;

N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit;

N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-propionamit;

N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-propionamit;

5-clo-3,3-dimetyl-2-{5-[(1H-pyrazol-3-ylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

6'-clo-2'-{5-[(1H-pyrazol-3-ylamino)methyl]pyridin-3-yl}spiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-on;

N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit;

[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-metyl-pyridin-2-cacboxylic;

2-[5-((R)-1-axetyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

2-[5-((S)-1-axetyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(1-metansulfonyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-((R)-1-etansulfonyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-((S)-1-etansulfonyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

2-[5-(1-axetyl-piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(1-etansulfonyl-azetidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

2-[5-(4-axetyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(4-metansulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(4-etansulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

2-(1'-axetyl-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridinyl-5-yl)-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

và các muối được dụng của nó.

Các quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả là đối tượng của sáng chế.

Việc điều chế các hợp chất có công thức (I) của sáng chế có thể được tiến hành theo phương pháp tổng hợp lần lượt hoặc đồng thời. Việc tổng hợp theo sáng chế được thể hiện trong các sơ đồ chung sau đây. Các kỹ năng có thể cần tiến hành phản ứng và tinh chế các sản phẩm thu được là đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ. Trong trường hợp hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang được tạo ra trong phản ứng, các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang này có thể được tách ra bằng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả hoặc được biết bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực ví dụ như bằng phương pháp sắc ký hoặc kết tinh không đối xứng. Các phần tử thể và các chỉ số được sử dụng trong phần mô tả của các quy trình điều chế dưới đây có ý nghĩa được nêu trong bản mô tả này.

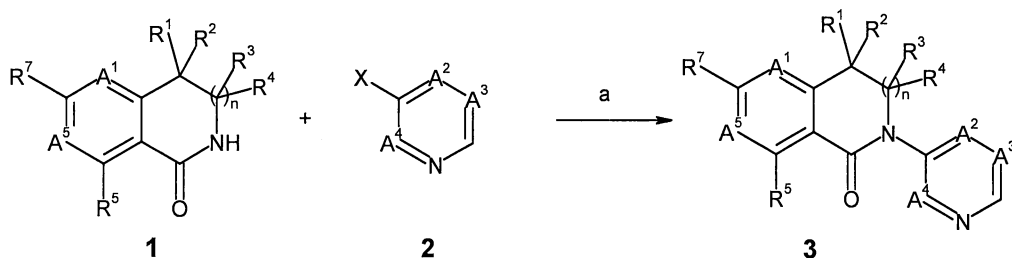
Các từ viết tắt dưới đây được sử dụng trong bản mô tả này:

AcOH = axit axetic, BOC = t-butyloxycarbonyl, BuLi = butyllithi, CDI = 1,1-cacbonlydiimidazol, DCM = diclometan, DBU = 2,3,4,6,7,8,9,10-octahydropyrimido[1,2-a]azepin, DCE = 1,2-dicloetan, DIBALH = di-*i*-butyl nhôm hydrua, DCC = *N,N'*-dixyclohexylcarbodiimit, DMA = *N,N*-dimetylaxetamit, DMAP = 4-dimetylaminopyridin, DMF = *N,N*-dimetylformamit, EDCI = *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit hydroclorua, EtOAc = etylaxetat, EtOH = etanol, Et₂O = dietylete, Et₃N = trietylamin, eq = đương lượng, HATU = O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat, HPLC = sắc ký lỏng cao áp, HOBT = 1-hydroxybenzo-triazol, bazơ Huenig = iPr₂NEt = *N*-etyl diisopropylamin, IPC = kiểm soát quá trình phản ứng, LAH = lithi nhôm hydrua, LDA = lithi diisopropylamit, LiBH₄ = lithi bohydrua, MeOH = metanol, NaBH₃CN, natri xyanobohydrua, NaBH₄ = natri bohydrua, NaI = natri iodua, Red-Al = natri bis(2-metoxyetoxy) nhôm hydrua, nhiệt độ trong phòng = nhiệt độ trong phòng, TBDMSCl = t-butyldimetylsilyl clorua, TFA = axit trifloaxetic, THF = tetrahydrofuran, quant = định lượng.

Cho hợp chất dị vòng có công thức 2 được thế halogen hoặc triflat 2 phản ứng với aryl lactam có công thức 1 trong các dung môi như 1,4-dioxan, với sự có mặt của

đồng (I) iodua, kali hoặc xesi cacbonat, hợp chất 1,2-diamino chelat như *N,N'*-dimetyletylenđiamin hoặc trans-1,2-diamino-hexan, ở nhiệt độ cao, tốt hơn là với sự trợ giúp của gia nhiệt bằng vi sóng tạo thành các hợp chất dị vòng được thể lactam 3 (bước a) như được mô tả trong Sơ đồ 1.

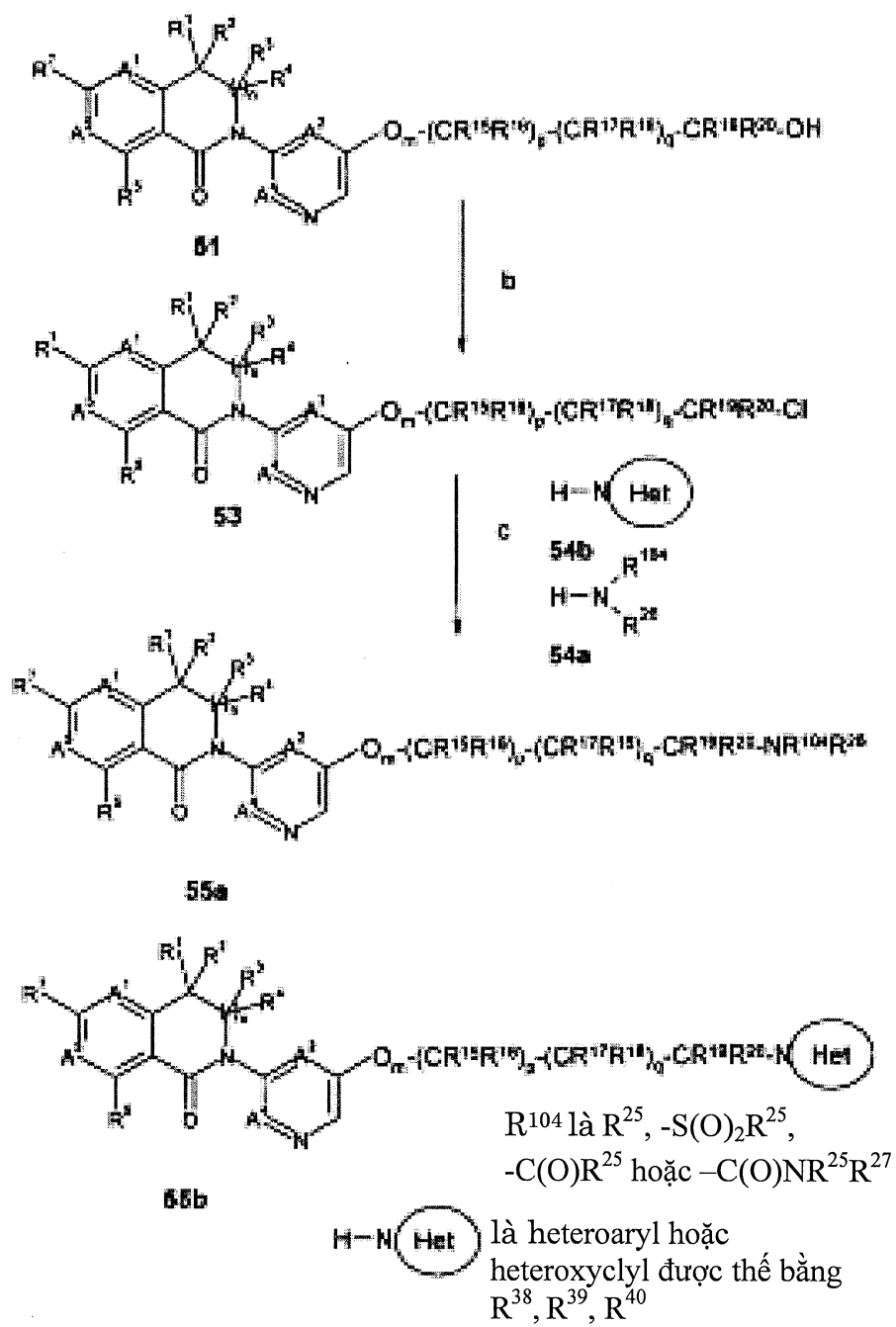
Sơ đồ 1



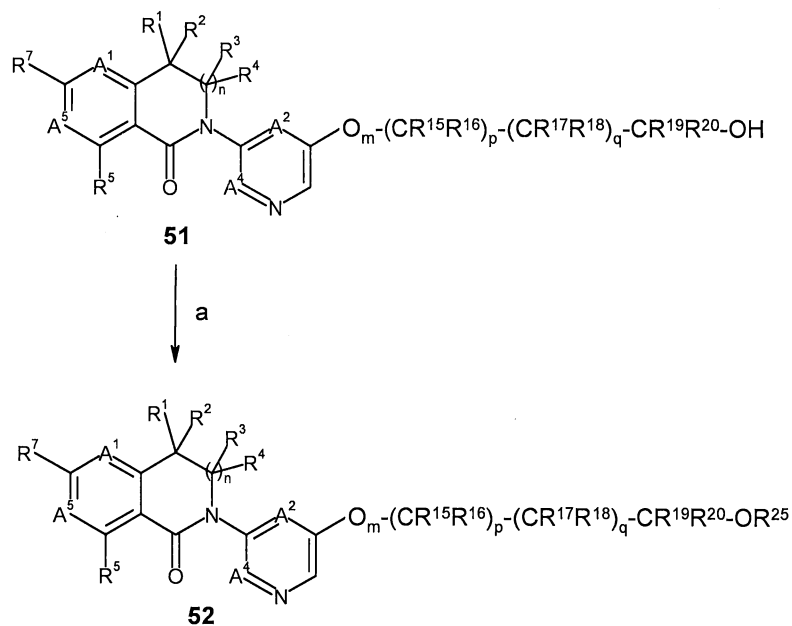
X là halogen hoặc OSO_2CF_3

Việc xử lý các hợp chất rượu được liên kết với heteroaryl có công thức 51 (Sơ đồ 2b) bằng bazơ như natri hydrua trong dung môi như THF hoặc DMF và sau đó bằng tác nhân alkyl hóa thích hợp như halogenua, mesylat hoặc tosylat tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi tạo ra hợp chất có công thức 52 (bước a). Theo cách khác, (Sơ đồ 2a), các hợp chất rượu được liên kết với heteroaryl có công thức 51 ví dụ có thể được chuyển hóa thành các clorua tương ứng bằng cách xử lý bằng thionyl clorua trong dung môi như diclometan tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng (bước b). Cho các hợp chất clorua được liên kết với heteroaryl đã nêu, hợp chất có công thức 53, phản ứng với các gốc amino ái nhân có công thức 54a hoặc các hợp chất aryl, heteroaryl hoặc heterocycloalkyl 54b chính nó hoặc sau khi hình thành anion ví dụ bằng natri hydrua trong các dung môi như *N,N'*-dimetylformamit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C tạo thành các sản phẩm cộng có công thức 55a hoặc 55b (bước c).

Sơ đồ 2a

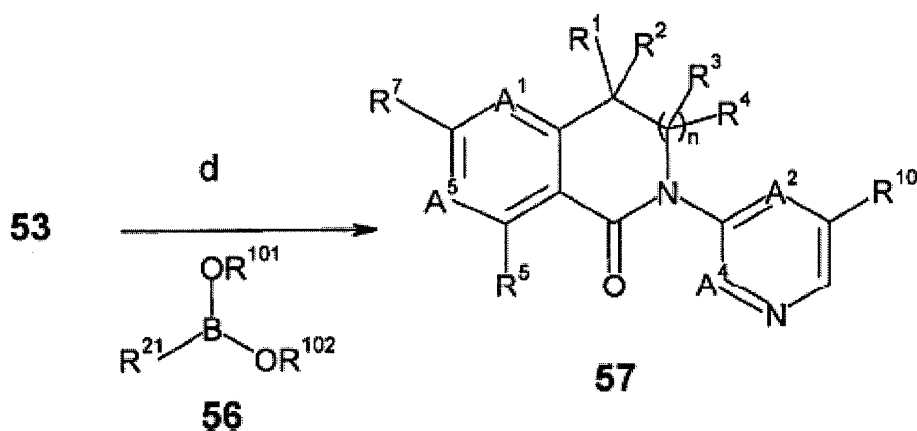


Sơ đồ 2b

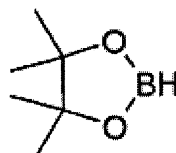


Theo cách khác, (Sơ đồ 2c), cho các hợp chất clorua được liên kết với heteroaryl có công thức 53 phản ứng với axit boric hoặc este có công thức 56 i) bằng cách sử dụng các điều kiện *Suzuki*, ví dụ bằng sự có mặt của các chất xúc tác, như *tri*-*o*-tolylphosphin/paladi(II)axetat, *tetrakis*-(triphenylphosphin)-paladi, *bis*(triphenylphosphin)paladi(II)clorua hoặc diclo[1,1'-*bis*(diphenylphosphino)-feroxen]paladi(II) tùy ý ở dạng của phức diclometan (1:1), và với sự có mặt của bazơ, như kali phosphat, natri hoặc kali cacbonat chứa nước hoặc không chứa nước, trong dung môi, như dimetylsulfoxit, toluen, etanol, dioxan, tetrahydrofuran hoặc *N,N*-dimetylformamit, và trong môi trường trơ như argon hoặc nitơ, ở nhiệt độ nằm trong khoảng tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến khoảng 130°C hoặc ii) bằng cách sử dụng chất xúc tác niken (0), ví dụ *bis*(1,5-xyclooctadien)niken (0) với sự có mặt của kali phosphat, *bis*(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)metan trong *N,N*-dimetyl axetamit ở nhiệt độ khoảng 100°C tạo ra các sản phẩm cộng có công thức 57 (bước d).

Sơ đồ 2c



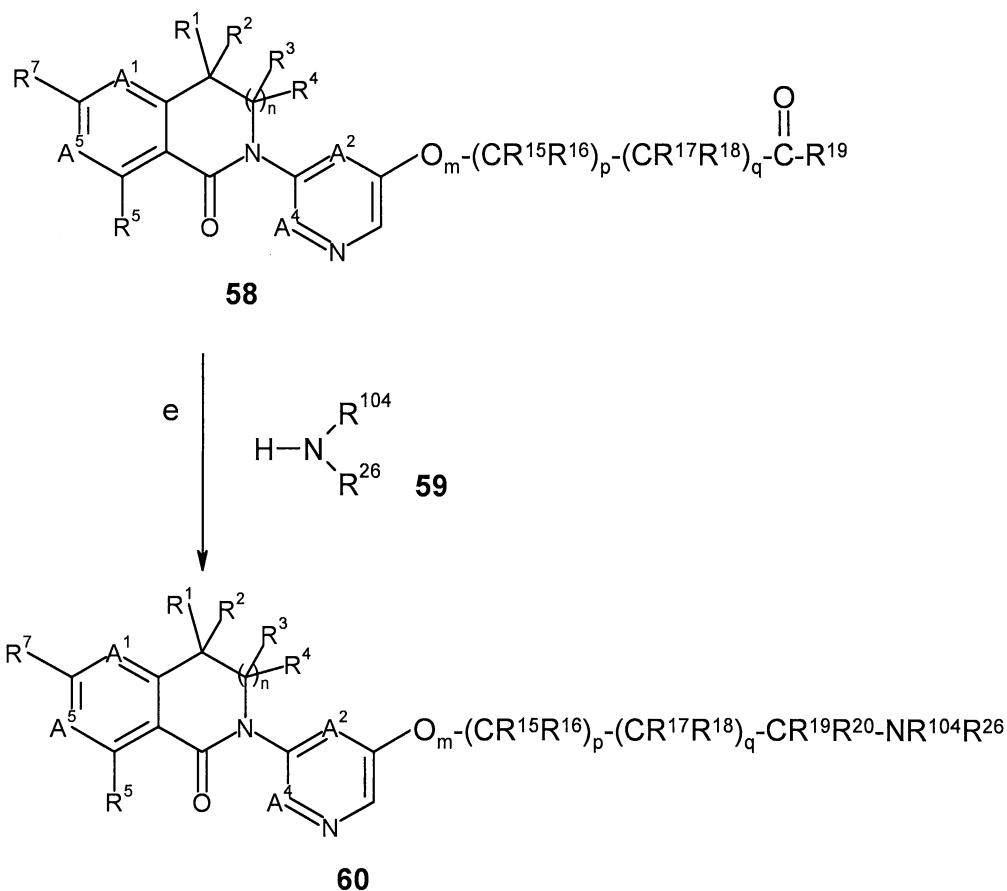
R^{101} và R^{102} là H hoặc alkyl, hoặc R^{101} và R^{102} cùng với nguyên tử bo mà chúng gắn vào tạo thành



là aryl được thế hoặc heteroaryl được thế

Các aldehyt hoặc các keton có công thức 58 (Sơ đồ 2d) có thể được xử lý bằng các gốc amino thích hợp có công thức 59 với sự có mặt của $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ trong quy trình một bước trong dung môi như metanol tốt hơn là ở khoảng nhiệt độ trong phòng hoặc trong quy trình 2 bước, đầu tiên bằng cách xử lý bằng titan (IV) isopropoxit trong các dung môi như metanol hoặc toluen tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi, tiếp theo là phản ứng với NaBH_4 tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C và nhiệt độ trong phòng, phản ứng này chuyển hóa các aldehyt hoặc các keton có công thức 58 thành các hợp chất amino có công thức 60; theo cách khác, các imin thu được sau khi xử lý bằng titan (IV) isopropoxit có thể được làm bay hơi, sau đó được tái hòa tan trong dung môi như THF và được xử lý bằng chất phản ứng Grignard R^{20}MgX , tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40°C đến 0°C tạo ra các hợp chất amino có công thức 60 mang phần tử thế R^{20} đặc hiệu (bước e).

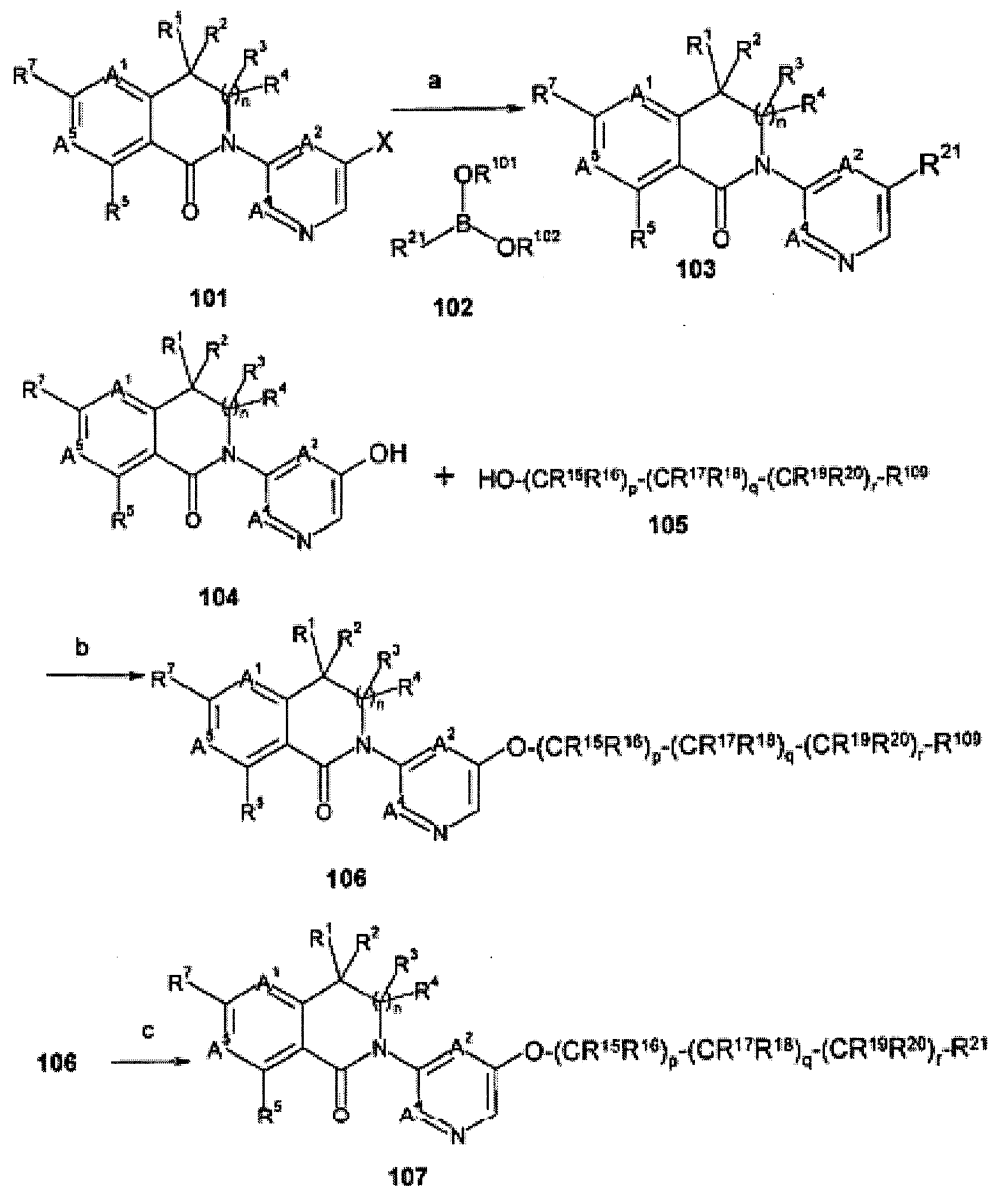
Sơ đồ 2d



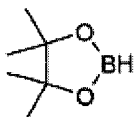
R^{104} là R^{25} , $-S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$ hoặc $-C(O)NR^{25}R^{27}$

Cho heteroaryl halogenua có công thức 101 (Sơ đồ 2e) phản ứng với axit boric hoặc este có công thức 102 sử dụng các điều kiện Suzuki như được mô tả ở trên tạo ra các sản phẩm cộng có công thức 103 (bước a). Cho các phenol có công thức 104 phản ứng với các rượu có công thức 105 trong các điều kiện Mitsunobu ví dụ phản ứng với triphenylphosphin và di-*tert*-butyl-, diisopropyl-, diethyl-azodicacboxylat hoặc di-(4-clobenzyl)azodicacboxylat là các chất phản ứng trong các dung môi như toluen, diclometan hoặc tetrahydrofuran tốt hơn là ở nhiệt độ môi trường tạo ra các sản phẩm cộng 106 (bước b). Các hợp chất có công thức 106 có thể được biến đổi bằng những biến đổi tiêu chuẩn khác thành các synthon có công thức 107 (bước c).

Sơ đồ 2e



R^{101} và R^{102} là H hoặc alkyl, hoặc R^{101} và R^{102} cùng với nguyên tử bo mà chúng



gắn vào tạo thành

R^{21} là aryl được thế hoặc heteroaryl được thế

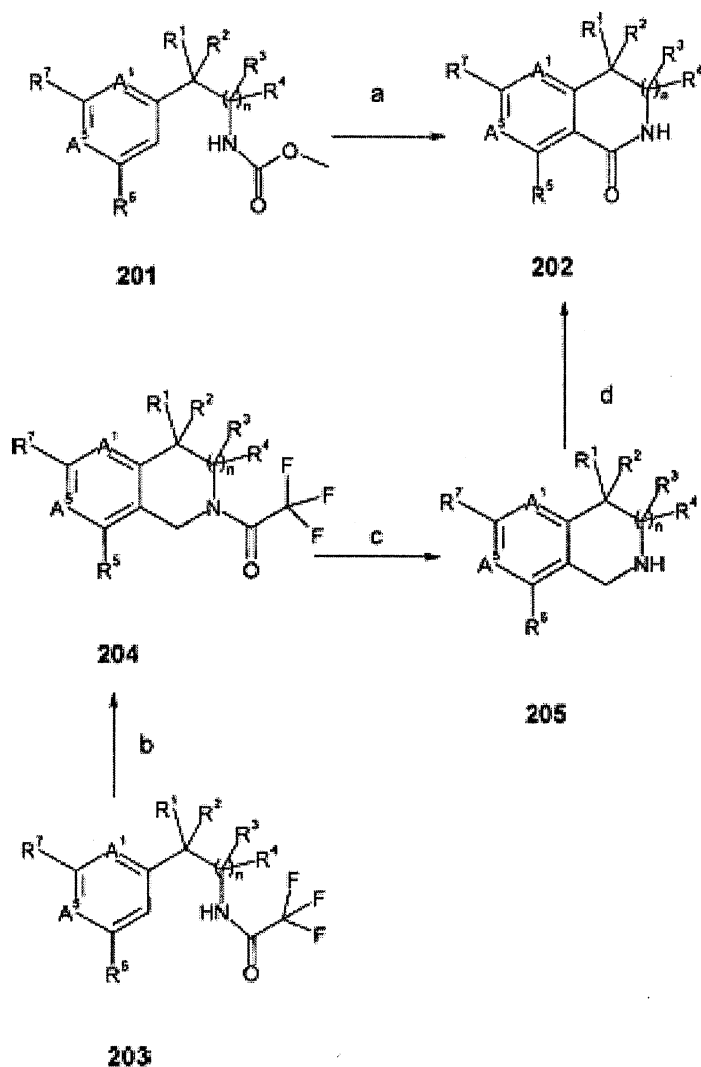
X là halogen hoặc OSO_2CF_3

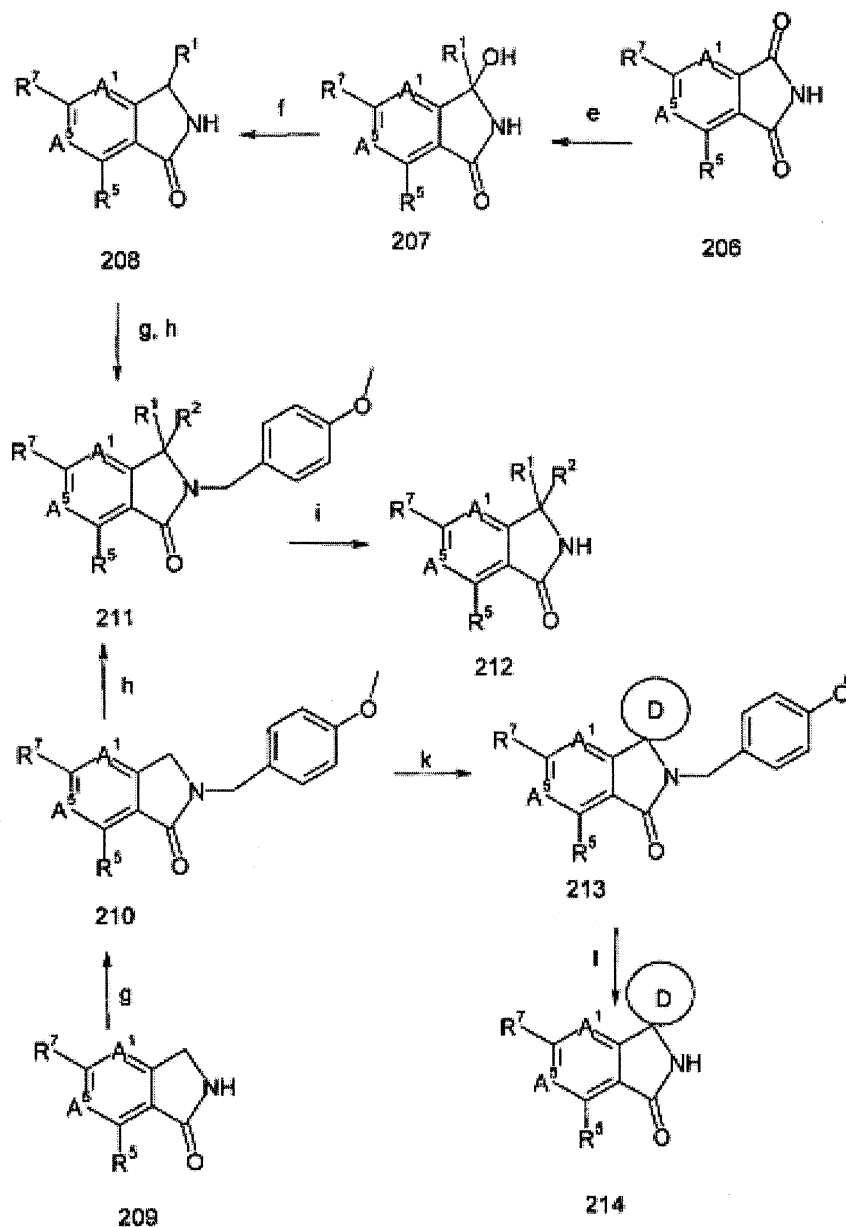
R^{109} là các phần tử thế như được xác định trong R^{21} hoặc các phần tử thế mà có thể được biến đổi một cách dễ dàng thành R^{21} (bước c).

Cho hợp chất carbamat có công thức 201 (Sơ đồ 3) phản ứng với axit polyphosphoric ở nhiệt độ cao (ví dụ 100-180°C) để tạo ra dẫn xuất 3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on có công thức 202 (bước a). Hợp chất trifloaxetamit có công thức 203 có thể được đóng vòng thành các hợp chất 1-(3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-2,2,2-triflo-etanon có công thức 204 bằng cách xử lý bằng paraformaldehyt trong hỗn hợp của axit sulfuric và axit axetic đặc tốt hơn là ở khoảng nhiệt độ trong phòng (bước b). Loại nhóm trifloaxetyl bằng cách xử lý bằng ví dụ kali hydroxit trong dung môi như ethanol ở nhiệt độ khoảng nhiệt độ trong phòng tạo ra các hợp chất tetrahydro-isoquinolin có công thức 205 (bước c). Oxi hóa các hợp chất tetrahydro-isoquinolin có công thức 205 ví dụ bằng iodoso benzen và kali bromua tốt hơn là trong nước tạo ra các hợp chất 3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on có công thức 202 (bước d). Cho các hợp chất isoindol-1,3-dion có công thức 206 phản ứng với chất phản ứng Grignard R^1MgX trong dung môi như THF tốt hơn là ở nhiệt độ khoảng 0°C tạo ra các sản phẩm cộng có công thức 207 (bước e). Sau đó xử lý bằng trietylsilan và triflobo eterat trong dung môi như diclometan và tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -25°C đến nhiệt độ trong phòng tạo ra các hợp chất isoindolon có công thức 208 (bước f). Đưa nhóm bảo vệ metoxybenzyl vào các hợp chất isoindolon có công thức 209 (ví dụ bằng cách xử lý bằng natri bis(trimetylsilyl) amit và 1-bromometyl-4-metoxy-benzen trong THF ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng) để tạo ra các hợp chất được bảo vệ có công thức 210 (bước g); tương tự, nhóm bảo vệ metoxybenzyl có thể được đưa vào các hợp chất có công thức 208. Xử lý các hợp chất có công thức 208 mang nhóm bảo vệ metoxybenzyl bổ sung hoặc các hợp chất có công thức 210 bằng bazơ như natri hydrua trong dung môi như THF và sau đó bằng alkyl halogenua, mesylat hoặc tosylat tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi tạo ra hợp chất có công thức 211 với các nhóm R^1 và R^2 khác nhau về cấu trúc hoặc giống hệt nhau về cấu trúc (bước h). Theo cách khác, xử lý các hợp chất có công thức 208 mang nhóm bảo vệ metoxybenzyl bổ sung hoặc các hợp chất có công thức 210 bằng bazơ như NaH, LDA hoặc LiHMDS trong các dung môi như DMF, tetrahydrofuran hoặc 1,2-dimetoxietan và sau đó bằng một hoặc tiếp đó bằng hai alkyl halogenua khác nhau, các mesylat hoặc các tosylat tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi tạo ra hợp chất có công thức 211 bằng các nhóm R^1 và R^2 khác nhau về

cấu trúc hoặc giống hệt nhau về cấu trúc (bước h). Loại bỏ nhóm bảo vệ, ví dụ bằng cách xử lý bằng axit trifloaxetic ở nhiệt độ cao tạo ra các hợp chất isoindolon có công thức 212 (bước i). Xử lý các hợp chất có công thức 210 bằng bazơ như natri hydrua trong dung môi như THF và sau đó bằng alpha, omega di-haloalkan hoặc di-haloheteroalkan như 1,2-dibromoetan chẳng hạn, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi tạo ra các hợp chất dạng vòng xoắn có công thức 213 (bước k) và sau đó loại nhóm bảo vệ, các hợp chất dạng vòng xoắn có công thức 214 (bước l).

Sơ đồ 3



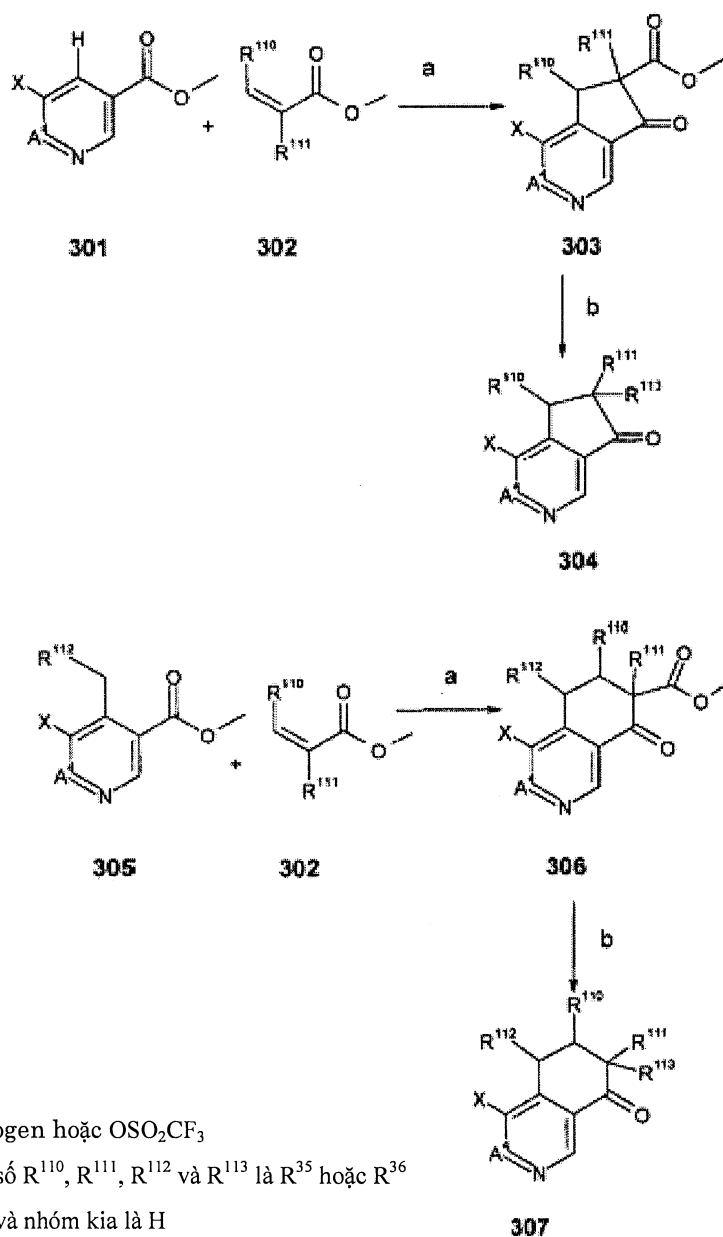


(D) là xycloalkyl được thể hoặc heteroxycloalkyl được thể được tạo ra bằng R¹ và R² cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, trong đó xycloalkyl được thể hoặc heteroxycloalkyl được thể được thể bằng R²², R²³ và R²⁴

Cho hợp chất của axit 5-halo-nicotinic hoặc axit pyridazin cacboxylic có công thức 301 hoặc 305 (Sơ đồ 4a) phản ứng với các hợp chất este của axit acrylic có công thức 302 sau khi khử proton bằng bazơ như LDA hoặc LiHMDS trong các dung môi như THF tốt hơn là ở nhiệt độ khoảng -78°C tạo ra các hợp chất este beta keto dạng vòng có công thức 303 và 306 (bước a). Các hợp chất este có công thức 303 hoặc 306

với $R^{111} = H$ có thể được xử lý bằng bazơ như NaH, LDA hoặc LiHMDS trong các dung môi như DMF, tetrahydrofuran hoặc 1,2-dimetoxyetan, tiếp theo là bổ sung alkyl hoặc xycloalkyl halogenua, mesylat hoặc tosylat, hoặc ví dụ *N*-halobenzensulfonamit, phản ứng tốt hơn là được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $-78^{\circ}C$ đến nhiệt độ trong phòng, tạo ra các hợp chất este có công thức 303 hoặc 306 mang phần tử thể R^{111} không phải là H. Xử lý các hợp chất beta keto-este có công thức 303 hoặc 306 bằng axit chứa nước tốt hơn là ở điều kiện hồi lưu làm thủy phân este và sau đó khử cacboxyl hóa tạo ra các keton có công thức 304 và 307 (bước b). Các keton có công thức 304 và 307 với $R^{111} = H$ và $R^{113} = H$ có thể được xử lý bằng bazơ như NaH, LDA hoặc LiHMDS trong các dung môi như DMF, tetrahydrofuran hoặc 1,2-dimetoxyetan, tiếp theo là bổ sung một hoặc sau đó là hai alkyl khác nhau hoặc xycloalkyl halogenua, các mesylat hoặc các tosylat, hoặc ví dụ *N*-halobenzensulfonamit, phản ứng tốt hơn là được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $-78^{\circ}C$ đến nhiệt độ trong phòng, tạo ra các keton có công thức 304 và 307 mang ít nhất một trong số các phần tử thể R^{111} hoặc R^{113} không phải là H. Tùy ý là, các keton có công thức 304 và 307 có thể được chuyển hóa thành các imin tương ứng (ví dụ bằng *N*-butylamin bằng cách sử dụng chất xúc tác như axit toluen sulfonic hoặc pyridin *p*-toluensulfonat trong dung môi như etanol tốt hơn là ở điều kiện hồi lưu); các imin này với $R^{111} = H$ có thể được phản ứng với ví dụ *N*-flobenzensulfonimit bằng cách sử dụng K_2CO_3 hoặc triethyamin làm bazơ trong các dung môi như DMF hoặc axetonitril hoặc các hỗn hợp của nó, với sự có mặt của các rây phân tử tốt hơn là ở nhiệt độ trong phòng tạo ra các imin mang các phần tử thể flo và sau khi thủy phân imin (ví dụ bằng axit clohydric trong axetonitril) các keton có công thức 304 và 307 với $R^{111} = F$. Các keton có công thức 304 và 307, có thể có chức năng như các hợp chất có công thức 2 (sơ đồ 1) hoặc có thể được chuyển hóa thành các hợp chất khác nhau có công thức 2 (Sơ đồ 1) bằng cách biến đổi cấu trúc thêm bằng cách sử dụng các phương pháp đã được biết trong lĩnh vực như ví dụ khử chức keto thành nhóm hydroxy bậc hai bằng chất phản ứng như natri bohdyrua trong metanol hoặc khử nhóm keto thành chức amino bậc một hoặc bậc hai bằng amin hóa khử ví dụ bằng phản ứng với amin và $NaBH(OAc)_3$ trong metanol.

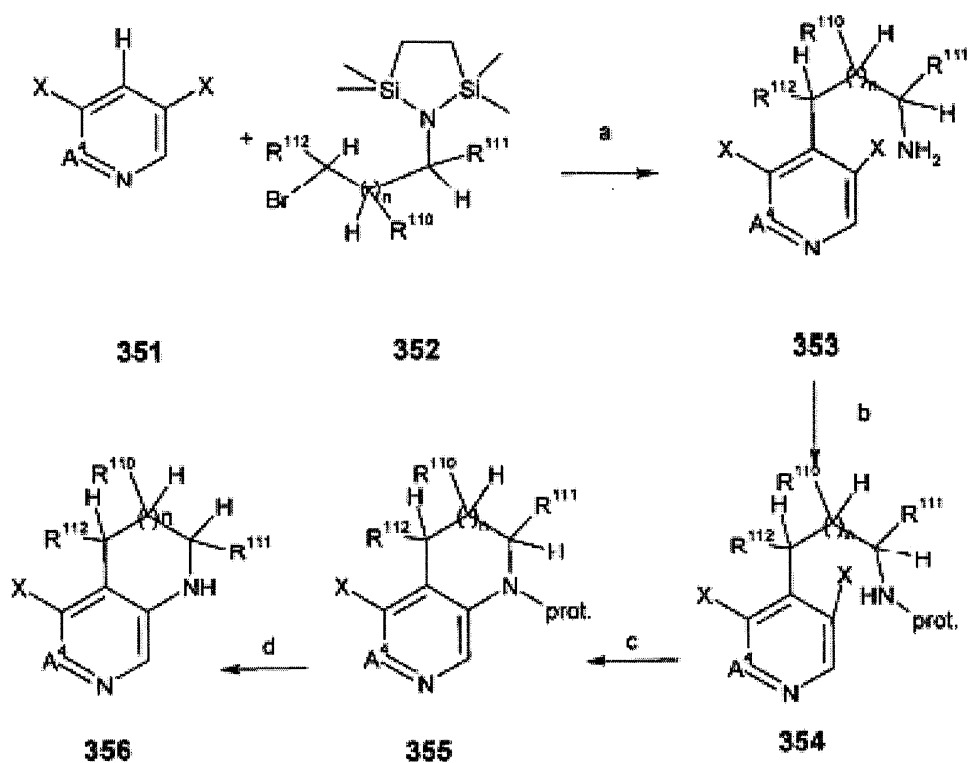
Sơ đồ 4a



Cho các hợp chất dihalopyridin hoặc pyridazin có công thức 351 (Sơ đồ 4b) phản ứng với các chất phản ứng bromo-tetrametyl-azadisilolidin có công thức 352 sau khi khử proton bằng lithi diisopropyl amit trong các dung môi như tetrahydrofuran ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 0°C tạo ra pyridin hoặc pyridazin được thế aminoalkyl có công thức 353 (bước a). Sau khi gắn nhóm bảo vệ lên trên các hợp chất có công thức 353 (ví dụ bằng cách đưa nhóm bảo vệ BOC hoặc SES bằng phản ứng với BOC_2O hoặc 2-trimetylsilanyl-etansulfonyl clorua, triethylamin, DMF ở nhiệt độ

khoảng 0°C), xử lý các hợp chất pyridin hoặc pyridazin được bảo vệ bằng amino có công thức 354 bằng bazơ như kali cacbonat, trong dung môi như toluen, và với sự có mặt của chất xúc tác như *tetrakis*-(triphenylphosphin)-paladi ở nhiệt độ khoảng 100°C tạo ra các hợp chất hai vòng có công thức 355, vẫn mang nhóm bảo vệ (bước b, c). Loại BOC tiêu chuẩn hoặc sử dụng tetrabutylamoni florua hydrat, axetonitril tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu của axetonitril sau đó tạo ra các hợp chất hai vòng có công thức 356 (bước d). Các hợp chất amino có công thức 356 có thể có chức như các hợp chất có công thức 2 (Sơ đồ 1) hoặc ở dạng như vậy hoặc sau khi biến đổi thêm về mặt cấu trúc bằng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực.

Sơ đồ 4b

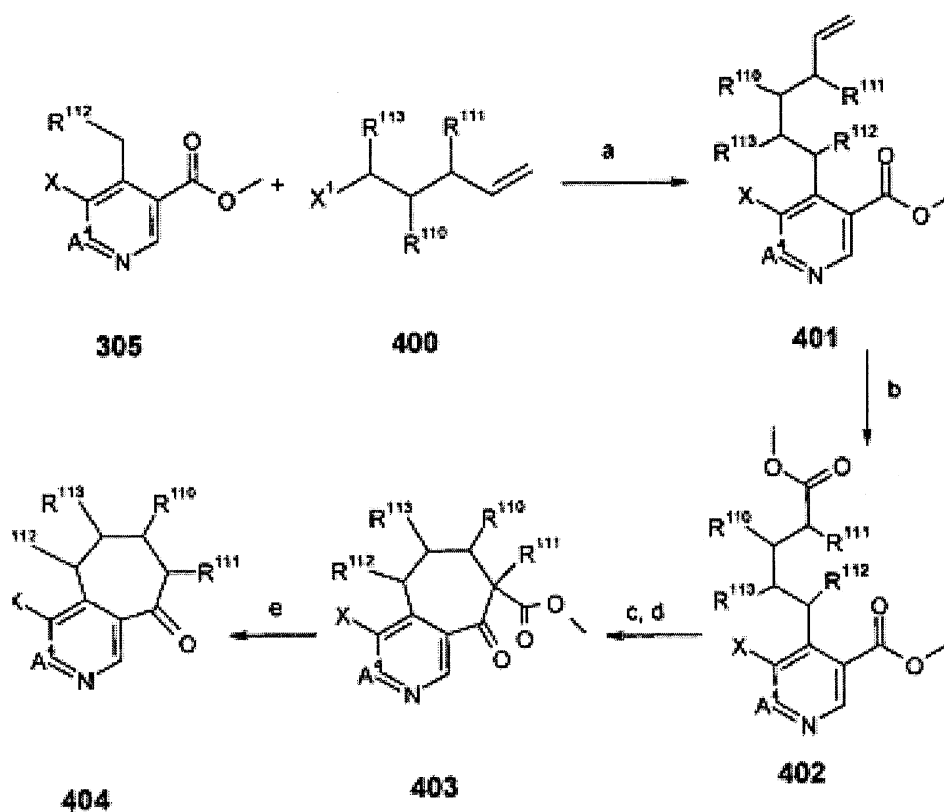


prot.= nhóm bảo vệ
X là halogen hoặc OSO_2CF_3

R^{110} là R^{35} , R^{36} hoặc R^{37}
 R^{111} là R^{35} , R^{36} hoặc R^{37}
 R^{112} là R^{35} , R^{36} hoặc R^{37}

Cho các hợp chất axit 5-halo-nicotinic có công thức 305 (Sơ đồ 4c) phản ứng với các hợp chất alken có công thức 400 sau khi khử proton bằng bazơ như LDA hoặc LiHMDS trong các dung môi như THF, tốt hơn là ở nhiệt độ khoảng -78°C tạo ra các alken 401 (bước a). Các hợp chất dieste có công thức 402 có thể được tổng hợp theo các phương pháp đã được các chuyên gia trong lĩnh vực biết như ví dụ bằng phương pháp phân giải ozon của các alken 401 với sự có mặt của metanolic NaOH tạo ra các hợp chất có công thức 402 các hợp chất này có thể được đóng vòng bằng cách sử dụng các điều kiện ngưng tụ Dieckmann tạo ra các hợp chất beta keto-este có công thức 403 (bước b, c). Xử lý các hợp chất beta keto- este có công thức 403 bằng axit chứa nước tốt hơn là ở nhiệt độ hồi lưu làm thủy phân este và sau đó khử cacboxyl hóa tạo ra các keton 404 (bước e). Các hợp chất este có công thức 403 (R^{11} là H) có thể được xử lý bằng bazơ như NaH, LDA hoặc LiHMDS trong các dung môi như DMF, tetrahydrofuran hoặc 1,2-dimetoxyetan, tiếp theo là bổ sung alkyl hoặc xycloalkyl halogenua, mesylat hoặc tosylat, hoặc ví dụ *N*-halobenzenesulfonamit, phản ứng tốt hơn là được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng, tạo ra các hợp chất este có công thức 403 mang phần tử thế R^{11} không phải là H (bước d). Thủy phân và khử cacboxyl hóa như được mô tả ở trên tạo ra các keton có công thức 404 (bước e). Các hợp chất keton có công thức 404 có thể có chức năng như các hợp chất có công thức 2 (Sơ đồ 1) hoặc ở dạng như vậy hoặc sau khi biến đổi thêm về mặt cấu trúc bằng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả hoặc bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

Sơ đồ 4c



X là halogen hoặc OSO_2CF_3

X¹ là halogen, mesylat hoặc tosylat

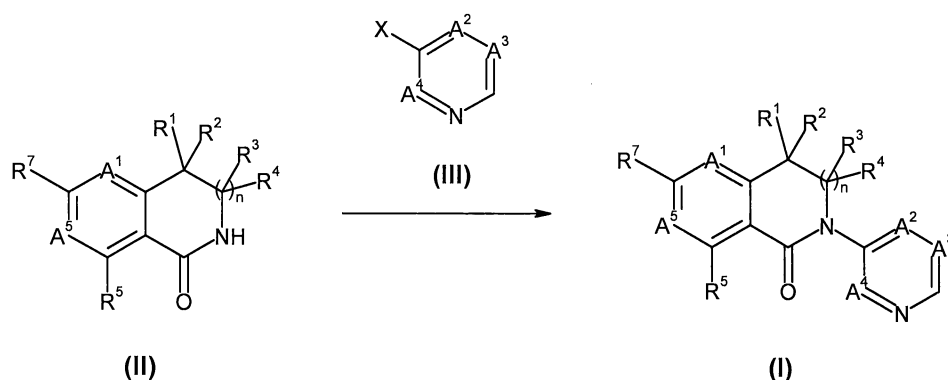
R¹¹⁰ là H, R³⁵, R³⁶, R³⁷

R¹¹¹ là H, R³⁵, R³⁶, R³⁷

R¹¹² là H, R³⁵, R³⁶, R³⁷

R¹¹³ là H, R³⁵, R³⁶, R³⁷

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định ở trên bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (II) với sự có mặt của hợp chất có công thức (III);



trong đó $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, A^1, A^2, A^3, A^4, A^5$ và n là như được xác định ở trên và trong đó, X là halogen hoặc triflat.

Cụ thể, với sự có mặt của đồng (I) iodia, kali hoặc xesi cacbonat, hợp chất 1,2-diamino chelat hóa như *N,N'*-dimetyletylenđiamin hoặc trans-1,2-diamino-hexan, ở nhiệt độ cao, tốt hơn là với sự trợ giúp của gia nhiệt bằng vi sóng và trong các dung môi như 1,4-dioxan.

Ngoài ra, một mục đích của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để dùng làm hoạt chất cho tác dụng điều trị bệnh.

Tương tự, một đối tượng của sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả và chất mang không có tác dụng điều trị bệnh.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thận mạn tính, bệnh suy tim xung huyết, bệnh tăng huyết áp, bệnh tăng andosteron nguyên phát và hội chứng Cushing.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thận do đái tháo đường.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để điều trị hoặc phòng ngừa xơ hóa thận hoặc tim.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thận mạn tính.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để điều trị hoặc phòng ngừa suy tim xung huyết.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để điều trị hoặc phòng ngừa tăng huyết áp.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để điều trị hoặc phòng ngừa tăng aldosteron nguyên phát.

Một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thận mạn tính, bệnh suy tim xung huyết, bệnh tăng huyết áp, bệnh tăng andosteron nguyên phát và hội chứng Cushing.

Ngoài ra, một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thận do đái tháo đường.

Một phương án cụ thể khác nữa của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để điều trị hoặc phòng ngừa xơ hóa thận hoặc tim.

Ngoài ra, một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thận mạn tính.

Ngoài ra, một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để điều trị hoặc phòng ngừa suy tim xung huyết.

Ngoài ra, một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để điều trị hoặc phòng ngừa tăng huyết áp.

Ngoài ra, một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để điều trị hoặc phòng ngừa tăng aldosteron nguyên phát.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thận mạn tính, bệnh suy tim xung huyết, bệnh tăng huyết áp, bệnh tăng andosteron nguyên phát và hội chứng Cushing.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thận do đái tháo đường.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa xơ hóa thận hoặc tim.

Đồng thời, một phương án của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thận mạn tính.

Đồng thời, một phương án của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa suy tim xung huyết.

Đồng thời, một phương án của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa tăng huyết áp.

Đồng thời, một phương án của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa tăng aldosteron nguyên phát.

Đồng thời, một phương án của sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thận mạn tính, bệnh suy tim xung huyết, bệnh tăng huyết áp, bệnh tăng andosteron nguyên phát và hội chứng Cushing, phương pháp này bao gồm việc sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả.

Đồng thời, một mục đích của sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thận do đái tháo đường, phương pháp này bao gồm việc sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả.

Đồng thời, một mục đích của sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa xơ hóa thận hoặc tim, phương pháp này bao gồm việc sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả.

Đồng thời, một phương án của sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thận mạn tính, phương pháp này bao gồm việc sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả.

Đồng thời, một phương án của sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa suy tim xung huyết, phương pháp này bao gồm việc sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả.

Đồng thời, một phương án của sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa tăng huyết áp, phương pháp này bao gồm việc sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả.

Đồng thời, một phương án của sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa tăng aldosteron nguyên phát, phương pháp này bao gồm việc sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả.

Đồng thời, một phương án của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, hợp chất này được điều chế theo quy trình bất kỳ trong số các quy trình nêu trên.

Quy trình thử nghiệm

Trong bản mô tả này, các tác giả sáng chế đã sử dụng dòng tế bào G-402 làm tế bào chủ để biểu hiện lệch vị trí (tạm thời hoặc ổn định) các enzym thuộc họ CYP11. Cụ thể là, các tác giả sáng chế đã phát triển các tế bào G-402 ổn định biểu hiện lệch vị trí enzym CYP11B1 ở người, CYP11B2 ở người, CYP11A1 ở người, CYP11B1 ở khi đầu chó hoặc CYP11B2 ở khi đầu chó. Điều quan trọng là, dòng tế bào G-402 đã xác định biểu hiện các đồng yếu tố (adrenodoxin và adrenodoxin reductaza) có vai trò quan trọng đối với hoạt tính họ CYP11 và hoạt tính enzym không liên quan thuộc họ CYP11 (so với các tế bào H295R) đã được phát hiện trong các tế bào này. Do đó, dòng tế bào G-402 đặc biệt phù hợp dùng làm tế bào chủ để biểu hiện lệch vị trí các enzym thuộc họ CYP11.

Các tế bào G-402 có thể thu được từ ATCC (CRL-1440) và có nguồn gốc từ u nguyên bào cơ trơn thận.

Các plasmit biểu hiện chứa ORF cho CYP11B1 hoặc CYP11B2 ở người/ở khi đầu chó dưới sự điều khiển của gen khởi đầu thích hợp (CMV-gen khởi đầu) và gen đánh dấu có sức đề kháng thích hợp (neomycin). Bằng cách sử dụng các kỹ thuật tiêu chuẩn, plasmit biểu hiện này được chuyển nhiễm vào trong các tế bào G-402 và các tế bào này sau đó được lựa chọn để biểu hiện các gen đánh dấu có sức đề kháng đã định. Các dòng vô tính tế bào riêng lẻ sau đó được lựa chọn và được đánh giá hoạt tính enzym mong muốn sử dụng 11-Deoxycorticosterone (Cyp11B2) hoặc 11-Deoxycortisol (Cyp11B1) làm cơ chất.

Các tế bào G-402 biểu hiện các cấu trúc CYP11 được thiết lập như được mô tả ở trên và được duy trì trong môi trường McCoy's 5a biến đổi, ATCC catalô số 30-2007 chứa FCS 10% và 400 µg/ml G418 (Geneticin) ở 37°C trong môi trường CO₂ 5%/không khí 95%. Các thử nghiệm enzym tế bào được thực hiện trong môi trường DMEM/F12 chứa 2,5% FCS đã được xử lý bằng than và nồng độ cơ chất thích hợp (0,3-10 µM 11-Deoxycorticosterone, 11-Deoxycortisol hoặc Corticosterone). Để thử nghiệm hoạt tính enzym, các tế bào được dàn mỏng trên các đĩa có 96 lỗ và được ủ trong 16 giờ. Một phân ước của dịch nổi sau đó được lấy ra và đem đi phân tích nồng độ của sản phẩm mong muốn (Aldosteron đối với CYP11B2; Cortisol đối với CYP11B1). Các nồng độ của các steroid này có thể được xác định bằng cách sử dụng các thử nghiệm HTRF từ CisBio phân tích cả Aldosteron hoặc Cortisol.

Việc ức chế giải phóng steroid tạo ra có thể được dùng làm thước đo mức ức chế enzym tương ứng bằng các hợp chất thử nghiệm được bổ sung trong thử nghiệm enzym tế bào. Sự ức chế hoạt tính enzym phụ thuộc liều bằng hợp chất được tính từ biểu đồ điểm của các nồng độ chất ức chế được bổ sung (trục x) theo mức steroid/sản phẩm đo được (trục y). Mức độ ức chế sau đó được tính bằng cách làm phù hợp hàm xích ma 4 thông số dưới đây (mô hình Morgan-Mercer-flodin (MMF)) từ các điểm số liệu thô sử dụng phương pháp bình phương nhỏ nhất:

$$y = \frac{AB + Cx^D}{B + x^D}$$

trong đó, A là giá trị y cực đại, B là hệ số EC₅₀ được xác định bằng cách sử dụng XLFit, C giá trị y cực tiểu và D là giá trị độ dốc.

Giá trị lớn nhất A tương ứng với lượng steroid được tạo ra khi không có mặt của chất ức chế, giá trị C tương ứng với lượng steroid được phát hiện khi enzym bị ức chế hoàn toàn.

Các giá trị EC₅₀ của các hợp chất được yêu cầu bảo hộ ở đây đã được thử nghiệm với hệ thử nghiệm dựa vào G402 đã mô tả. Hoạt tính enzym Cyp11B2 được thử nghiệm với sự có mặt của 1 µM Deoxycorticosteron và với lượng thay đổi chất ức chế; Hoạt tính enzym Cyp11B1 được thử nghiệm với sự có mặt của 1 µM Deoxycortisol và với lượng thay đổi chất ức chế.

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
1	0,170	3,70
2	0,430	>3
3	0,715	>3
4	0,011	0,35
5	0,019	1,08
6	0,098	3,34
7	0,056	0,57
8	0,049	2,33
9	0,829	>10
10	0,020	0,17
11	0,076	0,41
12	0,002	0,05
13	0,319	17,89
14	0,308	1,57
15	0,019	1,20
16	0,011	0,86

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
17	4,649	>10
18	0,058	0,75
19	0,023	0,80
20	0,003	0,02
21	0,021	0,26
22	0,025	0,10
23	0,032	0,39
24	0,007	0,22
25	0,005	0,11
26	0,018	0,57
27	0,007	0,27
28	0,121	0,78
29	0,260	5,56
30	0,170	10,22
31	0,172	>3
32	1,293	>10

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
33	1,256	>10
34	0,416	29,22
35	0,325	>10
36	0,071	2,57
37	0,044	1,59
38	0,081	1,50
39	0,010	0,12
40	0,015	0,75
41	0,067	5,56
42	0,028	0,16
43	0,040	1,56
44	0,005	0,568
45	0,087	0,863
46	0,005	0,298
47	0,003	0,061
48	0,049	0,392
49	0,271	1,003

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
50	0,003	0,024
51	0,032	1,872
52	0,030	0,139
53	0,008	0,453
54	không xác định	3,855
55	0,682	11,133
56	0,040	0,587
57	0,026	0,393
59	0,033	0,710
60	0,685	không xác định
61	0,508	20,108
62	0,177	8,543
63	0,731	15,994
64	0,423	12,328
65	0,315	13,084

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
66	0,710	không xác định
67	0,160	7,675
68	0,350	33,719
69	0,411	3,492
70	0,202	15,608
71	0,081	2,497
72	0,007	0,101
73	0,017	0,575
74	0,286	không xác định
75	0,008	0,509
76	0,023	0,452
77	0,042	0,223
78	0,121	1,145
79	0,035	0,302
80	0,043	0,493
81	0,172	4,635

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
82	0,008	0,020
83	0,009	0,046
84	0,034	0,526
85	0,003	0,048
86	0,004	0,108
87	0,017	1,066
88	0,001	0,013
89	0,014	0,276
90	0,011	1,497
91	0,043	3,068
92	0,016	0,632
93	0,023	0,613
94	0,023	1,336
95	0,017	1,781
96	0,022	1,676
97	0,006	0,111
98	0,011	0,360

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
99	0,035	1,117
100	0,007	0,140
101	0,002	0,179
102	0,014	1,441
103	0,015	2,927
104	0,010	0,094
105	0,086	2,581
106	0,020	2,683
107	0,002	0,044
108	0,032	1,110
109	0,078	0,712
110	0,006	0,187
111	0,004	0,081
112	0,006	0,151
113	0,075	1,575
114	0,008	0,142
115	0,001	0,014

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
116	0,003	0,081
117	0,008	0,121
118	0,004	0,682
119	0,006	0,075
120	0,000	0,008
121	0,019	1,371
122	0,009	0,535
123	0,062	2,917
124	0,005	0,138
125	0,003	0,154
126	0,007	0,642
127	0,012	0,400
128	0,119	2,286
129	0,030	0,613
130	0,162	10,483
131	0,003	0,440
132	0,029	4,800

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
133	0,010	0,837
134	0,003	0,094
135	0,006	0,163
136	0,047	2,433
137	0,006	0,872
138	0,003	0,267
139	0,018	0,455
140	0,114	6,646
141	0,856	19,889
142	0,003	0,380
143	0,009	0,051
144	0,004	0,460
145	0,175	3,779
151	0,005	0,090
152	0,154	4,752
153	0,375	11,100
154	0,114	1,427

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
155	0,047	0,589
156	0,155	1,374
157	0,463	3,256
158	0,239	6,429
159	0,180	7,933
160	0,113	0,716
161	0,001	0,008
162	0,062	2,853
163	0,061	2,387
164	0,009	0,207
165	0,013	0,494
166	0,022	1,206
167	0,018	0,898
168	0,014	0,273
169	0,035	0,850
170	0,015	0,699
171	0,009	0,420

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
172	0,001	0,069
173	0,031	0,800
174	0,033	1,225
175	0,007	0,688
176	0,128	không xác định
177	0,117	8,464
178	0,010	0,535
179	0,012	0,169
180	0,033	1,891
181	0,025	2,320
182	0,006	0,302
183	0,004	0,268
184	0,227	9,741
185	0,633	9,289
186	0,011	0,199
187	0,027	0,705
188	0,014	0,572

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
189	0,002	0,093
190	0,007	0,442
191	0,010	0,777
192	0,029	1,981
193	0,022	1,009
194	0,041	1,704
195	0,001	0,056
196	0,008	0,514
197	0,004	0,062
198	0,007	0,188
199	0,003	0,028
200	0,001	0,031
201	0,024	0,436
202	0,013	0,170
203	0,083	4,957
204	0,020	2,237
205	0,097	4,025

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
206	0,010	0,237
207	0,044	2,543
208	0,059	4,202
209	0,162	7,544
210	0,030	1,344
211	0,005	0,119
212	0,051	4,834
213	0,041	0,834
214	0,030	0,104
216	0,042	0,879
217	0,029	1,256
218	0,029	1,196
219	0,012	0,557
220	0,002	0,040
222	0,004	1,008
223	0,036	2,855
224	0,006	0,173

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
225	0,006	0,691
226	0,011	1,767
227	0,004	0,157
228	0,009	0,356
229	0,010	0,656
230	0,001	0,007
231	0,019	0,802
232	0,001	0,016
233	0,013	0,219
234	0,027	2,258
235	0,109	4,662
236	0,003	0,077
237	0,008	0,143
238	0,005	0,513
239	0,021	0,401
240	0,250	15,012
241	0,007	0,251

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
242	0,100	3,686
243	0,001	0,026
244	0,002	0,075
245	0,001	0,072
246	0,013	4,723
247	0,005	0,069
248	0,000	0,007
249	0,014	0,261
250	0,035	1,247
251	0,001	0,006
252	0,026	0,468
253	0,193	4,475
254	0,001	0,049
255	0,013	1,325
256	0,008	0,158
257	0,022	0,679
258	0,013	0,291

Ví dụ	EC50 CYP11B2 ở người μM	EC50 CYP11B1 ở người μM
259	0,001	0,154
260	0,000	0,001
261	0,062	1,222
262	0,084	1,817
263	3,101	không xác định
264	0,024	2,921
265	0,009	0,623
266	0,054	0,623
267	0,001	0,236

Các hợp chất có công thức (I) và các muối hoặc các este được dụng của chúng như được mô tả trong bản mô tả có giá trị EC_{50} (CYP11B2) nằm trong khoảng từ 0,000001 uM đến 1000 uM, các hợp chất cụ thể có giá trị EC_{50} (CYP11B2) nằm trong khoảng từ 0,00005 uM đến 500 uM, các hợp chất cụ thể khác có giá trị EC_{50} (CYP11B2) nằm trong khoảng từ 0,0005 uM đến 50 uM, cụ thể hơn các hợp chất có giá trị EC_{50} (CYP11B2) nằm trong khoảng từ 0,0005 uM đến 5 uM. Các kết quả thu được bằng cách sử dụng thử nghiệm enzym đã được mô tả.

Các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của chúng có thể được dùng làm thuốc (ví dụ ở dạng các chế phẩm thuốc). Các chế phẩm thuốc có thể được sử dụng bên trong, như qua đường miệng (ví dụ ở dạng viên nén, viên nén được bao, viên bao đường, viên nang gelatin cứng và mềm, dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù), trong mũi (ví dụ ở dạng thuốc xịt mũi) hoặc trong trực tràng (ví dụ ở dạng thuốc đạn). Tuy nhiên, việc sử dụng cũng có thể bị ảnh hưởng ngoài đường tiêu hóa, như trong màng nhày hoặc trong tĩnh mạch (ví dụ ở dạng dung dịch thuốc tiêm).

Các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của chúng có thể được chế biến với các chất phụ trợ vô cơ hoặc hữu cơ, không có tác dụng dược lý để bào chế các viên nén, viên nén được bao, viên bao đường và viên nang gelatin cứng. Lactosa, tinh bột ngô hoặc các dẫn xuất của nó, bột talc, axit stearic hoặc các muối của nó v.v. có thể được sử dụng, ví dụ, như chất phụ trợ cho các viên nén, viên bao đường và viên nang gelatin cứng.

Các chất phụ trợ thích hợp cho các viên nang gelatin mềm là, ví dụ, dầu thực vật, sáp, chất béo, các chất bán rắn và rượu polyhydric lỏng, v.v..

Các chất phụ trợ thích hợp để bào chế dung dịch và sirô là, ví dụ, nước, rượu polyhydric, sacaroza, đường nghịch chuyển, glucoza, v.v.

Các chất phụ trợ thích hợp cho dung dịch tiêm là, ví dụ, nước, rượu, rượu polyhydric, glyxerol, dầu thực vật, v.v.

Các chất phụ trợ thích hợp cho viên đạn là, ví dụ, dầu tự nhiên hoặc hóa rắn, sáp, chất béo, rượu polyhydric bán rắn hoặc lỏng, v.v.

Ngoài ra, các chế phẩm thuốc có thể chứa các chất bảo quản, các chất hòa tan, các chất làm tăng độ nhớt, các chất làm ổn định, tác nhân tạo ẩm, các chất nhũ tương, các chất tạo ngọt, các chất màu, hương liệu, muối để làm thay đổi áp suất thẩm thấu, chất đệm, tác nhân che mùi hoặc các chất chống oxy hóa. Chúng cũng có thể chứa các chất có giá trị trị liệu khác.

Liều lượng có thể thay đổi trong khoảng rộng và tất nhiên sẽ phù hợp với từng yêu cầu trong từng trường hợp cụ thể. Nhìn chung, trong trường hợp sử dụng qua đường miệng liều hằng ngày trong khoảng từ 0,1 mg đến 20 mg cho mỗi kg thể trọng, tốt hơn là khoảng từ 0,5 mg đến 4 mg cho mỗi kg thể trọng (ví dụ khoảng từ 300 mg cho mỗi người), tốt hơn là được chia thành 1-3 liều đơn, mà có thể bao gồm, ví dụ, có cùng khối lượng, cần phải thích hợp. Tuy nhiên, sẽ rõ ràng rằng giới hạn trên được đưa ra ở đây có thể vượt quá khi giới hạn này khi cần.

Theo sáng chế, các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối và các este được dùng của chúng có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh qua trung gian aldosteron.

Các hợp chất có công thức (I) hoặc muối và các este được dùng của chúng trong bản mô tả là các chất ức chế của CYP11B2. Các hợp chất có công thức (I) hoặc muối và các este được dùng của chúng trong bản mô tả này cũng thể hiện mức độ ức chế thay đổi của CYP11B1. Các hợp chất này có thể được sử dụng để ức chế CYP11B2 kết hợp với sự ức chế thay đổi của CYP11B1. Các hợp chất này có thể được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa các tình trạng bệnh thể hiện sự sản sinh/các mức cortisol quá mức hoặc cả mức cortisol và aldosteron dư thừa (ví dụ hội chứng Cushing, những bệnh nhân chấn thương do bỏng, trầm cảm, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, căng thẳng mạn tính, u tuyến tác động vỏ thượng thận, Morbus Cushing).

Theo sáng chế, các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối và các este được dùng của chúng có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các tình trạng bệnh tim mạch (kể cả tăng huyết áp và suy tim), các tình trạng bệnh về mạch, loạn chức năng nội mô, loạn chức năng bộ phận nhận cảm áp, các tình trạng bệnh thận, các tình trạng bệnh gan, các bệnh xơ hóa, các tình trạng bệnh viêm, bệnh vông mạc, bệnh thần

kinh (như bệnh thần kinh ngoại vi), chứng đau, loạn tiết insulin, phù, các tình trạng bệnh phù, trầm cảm và các bệnh tương tự.

Các tình trạng bệnh tim mạch bao gồm suy tim xung huyết, bệnh tim mạch vành, chứng loạn nhịp, rung tâm nhĩ, tổn thương tim, phân xuất tổng máu giảm, loạn chức năng của tim tâm trương và tâm thu, hoại tử dạng fibrin của động mạch vành, xơ hóa tim, bệnh cơ tim phì đại, độ co giãn động mạch giảm, đổ đầy tâm trương giảm, chứng thiếu máu cục bộ, phì đại thất trái, xơ hóa cơ tim và mạch, nhồi máu cơ tim, tổn thương hoại tử cơ tim, chứng loạn nhịp tim, ngăn ngừa ngừng tim đột ngột, tái phát hẹp van tim, đột quy, tổn hại mạch.

Các tình trạng bệnh thận bao gồm suy thận cấp và mạn tính, bệnh thận, bệnh thận giai đoạn cuối, bệnh thận do tiểu đường, thanh thải creatinin giảm, tốc độ lọc tiểu cầu giảm, giãn màng nang cuộn mao mạch bị hoặc không bị tăng tế bào đáng kể, chứng huyết khối tiêu điểm của cuộn mao mạch, hoại tử dạng tơ huyết toàn bộ, xơ cứng tiểu cầu thận, tổn thương thiếu máu cục bộ, xơ hóa thận ác tính (như co do thiếu máu cục bộ, albumin niệu vi lượng, protein niệu, dòng máu ở thận giảm, bệnh động mạch thận, trương phình và tăng sinh các tế bào trong mao mạch (nội mô và màng nang) và/hoặc các tế bào ngoài mao mạch (tế bào hình liềm).

Các tình trạng bệnh thận còn bao gồm viêm thận tiểu cầu (như tăng sinh lan tỏa, tăng sinh cục bộ, tăng sinh màng nang cuộn mao mạch, tăng sinh màng, viêm thận tiểu cầu dạng màng thay đổi nhỏ), viêm thận luput, những bất thường màng đáy không miễn dịch (như hội chứng Alport), xơ hóa thận và xơ cứng tiểu cầu thận (như u nhỏ hoặc xơ cứng tiểu cầu thận phân đoạn hoàn toàn và cục bộ).

Các tình trạng bệnh gan bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thoái hóa mỡ gan, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, xơ gan, cổ trướng gan, xung huyết gan và các bệnh tương tự.

Các tình trạng bệnh về mạch bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh mạch huyết khối (như hoại tử dạng fibrin thành, thoát mạch và phân đoạn các tế bào hồng cầu, và chứng huyết khối khoang và/hoặc thành), bệnh động mạch tăng sinh (như các tế bào

nội mạng mạch bị phồng được bao quanh bởi chất cơ bản ngoại bào màng nhày và hạch nhỏ dày đặc), xơ động mạch, độ co giãn mạch giảm (như độ cứng, độ co giãn thất giảm và độ co giãn mạch giảm), loạn chức năng nội mô, và các tình trạng bệnh tương tự.

Các tình trạng bệnh viêm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, viêm khớp (ví dụ, viêm xương khớp), bệnh viêm đường khí đạo (ví dụ, bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính (COPD)), và các bệnh tương tự.

Các chứng đau bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chứng đau cấp tính, chứng đau mạn tính (ví dụ, đau khớp), và các chứng đau tương tự.

Các chứng phù bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phù mô ngoại vi, xung huyết gan, cổ trướng gan, xung huyết lá lách, xung huyết đường hô hấp hoặc phổi, và các chứng phù tương tự.

Các bệnh insulin bao gồm, nhưng không giới hạn ở, kháng insulin, đái tháo đường typ I, đái tháo đường typ II, miễn cảm glucoza, tình trạng tiền tiểu đường, bệnh tiền tiểu đường, hội chứng X, và các bệnh insulin tương tự.

Các bệnh xơ hóa bao gồm, nhưng không giới hạn ở xơ hóa cơ tim và trong thận, xơ hóa kẽ thận và xơ hóa gan.

Ngoài ra, các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối và các este được dụng của chúng như được mô tả trong bản mô tả cũng có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa tình trạng bệnh tim mạch được chọn từ nhóm bao gồm tăng huyết áp, suy tim (cụ thể là suy tim sau khi nhồi máu cơ tim), phì đại thất trái, và đột quy.

Theo một phương án khác nữa, bệnh tim mạch là tăng huyết áp.

Theo một phương án cụ thể khác nữa, bệnh tim mạch là bệnh tăng huyết áp kháng điều trị.

Theo một phương án khác nữa, bệnh tim mạch là suy tim.

Theo một phương án khác nữa, bệnh tim mạch là phì đại thất trái.

Theo một phương án khác nữa, bệnh tim mạch là suy tim xung huyết, cụ thể hơn ở những bệnh nhân mắc phân số tổng xuất tâm trái được bảo quản.

Theo một phương án khác nữa, bệnh tim mạch là đột quy.

Theo một phương án khác nữa, các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối và các este được dụng của chúng có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa tình trạng bệnh thận.

Theo một phương án khác nữa, tình trạng bệnh thận là bệnh thận.

Theo một phương án khác nữa, tình trạng bệnh thận là bệnh viêm thận tiểu cầu tự miễn.

Theo một phương án khác nữa, bệnh thận mạn tính là bệnh thận do tiểu đường.

Theo một phương án khác nữa, bệnh xơ hóa là xơ hóa thận hoặc tim.

Theo một phương án khác nữa, các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối và các este được dụng của chúng có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa đái tháo đường typ II.

Theo một phương án khác nữa, các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối và các este được dụng của chúng có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa đái tháo đường typ I.

Theo một phương án khác nữa, các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối và các este được dụng của chúng có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh võng mạc do tiểu đường.

Sáng chế được dùng làm ví dụ minh họa dưới đây bằng các ví dụ thực hiện, mà không làm giới hạn sáng chế.

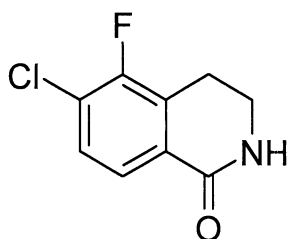
Trong trường hợp các ví dụ điều chế thu được dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết có thể được tách ra bằng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả hoặc bằng các phương pháp được biết bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực, ví dụ như sắc ký hoặc kết tinh không đối xứng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

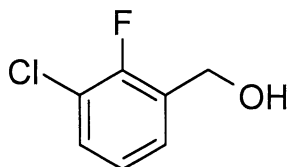
Tất cả các hợp chất ở ví dụ và các chất trung gian được điều chế trong môi trường argon nếu như không có quy định khác.

Chất trung gian A-1

6-clo-5-flo-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on

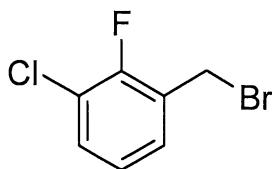


[A] (3-clo-2-flo-phenyl)-metanol



Bổ sung NaBH_4 (1,48 g, 40 mmol) vào dung dịch của 2-flo-3-clo-benzaldehyt (4,74 g, 30 mmol) trong THF (20 mL). Khuấy hỗn hợp tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút trước khi pha loãng bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối. Các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn mà không cần tinh chế thêm (4,8g, 100%). MS: 161,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

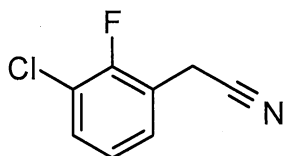
[B] 1-bromometyl-3-clo-2-flo-benzen



Bổ sung từng giọt PBr_3 (1 mL) vào dung dịch của (3-clo-2-flo-phenyl)-metanol (3,2 g, 20 mmol) trong DCM (20 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng

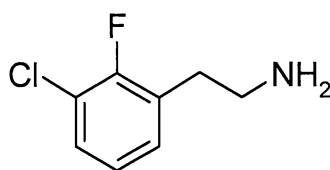
trong 1 giờ nữa trước khi ngừng bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn mà không cần tinh chế thêm (4,1 g, 92%). MS: 223,2 $(\text{M}+\text{H})^+$.

[C] (3-clo-2-flo-phenyl)-axetonitril



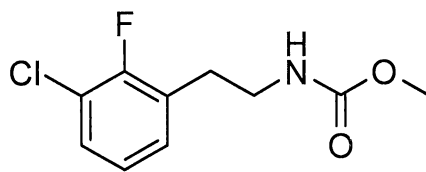
Bổ sung trimetylsilyl xyanua (1,5 mL) và TBAF (1M trong THF, 12 mmol, 12 mL) vào dung dịch của 1-clo-3-bromometyl-2-flo-benzen (2,22 g, 10 mmol) trong CH_3CN (30 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ hồi lưu trong 30 phút. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được phân cách giữa EtOAc và nước. Sau đó rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh tạo ra hợp chất ở đề mục (1,48 g, 88%). MS: 170,1 $(\text{M}+\text{H})^+$.

[D] 2-(3-clo-2-flo-phenyl)-etylamin



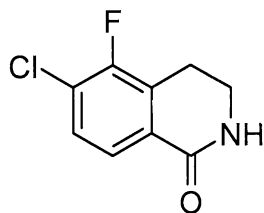
Bổ sung từng giọt dung dịch boran (20 mL, 1M trong THF) vào dung dịch của (3-clo-2-flo-phenyl)-axetonitril (1,48 g, 8,8 mmol) trong THF khan (20 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung MeOH và được khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút nữa. Sau khi loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm, thu được sản phẩm ở đề mục mong muốn (1,30 g, 90%) dưới dạng chất dầu. MS: 174,0 $(\text{M}+\text{H})^+$.

[E] Metyl este của axit [2-(3-clo-2-flo-phenyl)-etylamin]-carbamic



Bổ sung từng giọt methyl cloformat (1,04 g, 11 mmol) và Et_3N vào dung dịch của 2-(3-clo-2-flo-phenyl)-etylamin (1,30 g, 7,9 mmol) trong CH_2Cl_2 (25 mL) ở nhiệt độ 5°C cùng với khuấy mạnh. Sau đó dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng này được rót vào nước đá (50 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2x 25 mL). Rửa pha hữu cơ bằng H_2O (2x 25 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và bốc hơi tạo ra sản phẩm cuối cùng mà không cần tinh chế (1,78 g, 98%). MS: 232,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

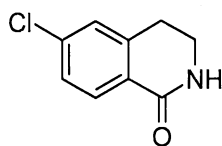
[F] 6-clo-5-flo-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on



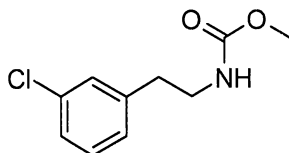
Metyl este của axit [2-(3-clo-2-flo-phenyl)-etylamin]-carbamic (890 mg, 3,85 mmol) và axit polyphosphoric (15 mL) được bổ sung vào bình đáy tròn dung tích 1L được lắp thanh khuấy từ và bình ngưng hồi lưu. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong bể dầu ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 140 đến 160°C trong 2 giờ trong khi giữ khuấy mạnh. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và rót vào H_2O (100 mL). Sau khi chiết bằng EtOAc, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng MgSO_4 khan, được lọc và được cô đặc tạo ra dầu màu vàng, dầu này được kết tinh từ Et_2O tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (30 mg, 4%). MS: 200,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Chất trung gian A-2

6-clo-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on

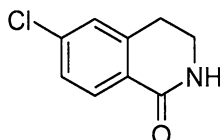


[A] Metyl este của axit [2-(3-clo-phenyl)-etyl]-carbamic



Ở 0°C, bổ sung từng giọt metyl cloformat (4,6 g, 48 mmol) vào dung dịch của 2-(3-clo-phenyl)-etylamin (5,0 g, 32 mmol) và Et₃N (6,4 g, 64 mmol) trong DCM (100 mL). Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Rửa lớp hữu cơ bằng nước (3 x 30 mL), 1N HCl (20 mL) và nước muối (30 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Sau khi làm khô trong chân không, thu được hợp chất ở đề mục (6,49 g, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 214,1 (M+H⁺).

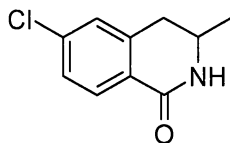
[B] 6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on



Trong điều kiện bảo vệ bằng N₂, hỗn hợp của metyl este của axit [2-(3-clo-phenyl)-etyl]-carbamic (5,0 g, 23,4 mmol) và PPA (axit polyphosphoric) (20 g) trong bình đáy tròn dung tích 250mL được khuấy mạnh ở nhiệt độ 120°C trong 2 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, xử lý hỗn hợp phản ứng bằng nước đá và điều chỉnh dung dịch nước amoniac đến độ pH = 8. Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc, và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và lọc. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, rửa tiếp sản phẩm thô thu được bằng etyl ete để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,66 g, 39%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 182,0 (M+H⁺).

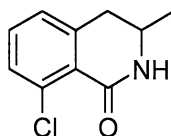
Chất trung gian A-3-1

6-clo-3-metyl-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on

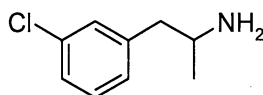


Chất trung gian A-3-2

8-clo-3-metyl-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on

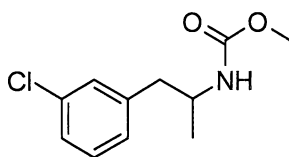


[A] 2-(3-clo-phenyl)-1-metyl-etylamin



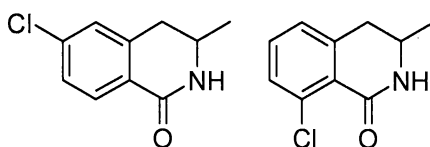
Bổ sung từng giọt axetonitril khan (4,1 g, 0,1 mol) vào dung dịch của 3-clobenzylmagie clorua (0,1 mol) trong ete khan (100 mL) (được điều chế từ 3-clobenzyl clorua (16,1 g, 0,1 mol) và chuyển hóa magie (2,4 g, 0,1 mol) trong ete khan (100 mL)) ở nhiệt độ trong phòng. Khi khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 3 giờ, hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0°C, tiếp theo là bổ sung THF (50 mL). Sau đó bổ sung cẩn thận lithi nhôm hydrua (4,2 g, 0,1 mol) vào hỗn hợp phản ứng ở trên và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Bổ sung nước đá để làm ngừng phản ứng. Sau khi phân cách giữa ete và H₂O, lớp hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Tách bằng sắc ký cột nhanh (silicagel, 180 g, 5% metanol trong DCM) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1,9 g, 11%). MS: 170,1 (M+H⁺).

[B] Metyl este của axit [2-(3-clo-phenyl)-1-metyl-etyl]-carbamic



Ở 0°C, bổ sung từng giọt methyl cloformat (0,67 g, 7,1 mmol) vào hỗn hợp của 2-(3-clophenyl)-1-methyl-etylamin (1,0 g, 5,9 mmol) và kali cacbonat (1,63 g, 11,8 mmol) trong THF (20 mL). Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi lọc và bốc hơi các chất dễ bay hơi, tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, 12 g, 50% hexan trong diclometan) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2 g, 90%). MS: 228,1 ($M+H^+$).

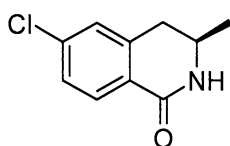
[C] 6-clo-3-metyl-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on và 8-clo-3-metyl-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on



Trong điều kiện bảo vệ bằng N_2 , khuấy hỗn hợp của methyl este của axit [2-(3-clophenyl)-1-metyl-etyl]-carbamic (1,2 g, 5,3 mmol) và PPA (axit polyphosphoric) (10 g) trong bình đáy tròn dung tích 100mL ở nhiệt độ 120°C trong 2 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, xử lý hỗn hợp phản ứng bằng nước đá và điều chỉnh dung dịch nước amoniac đến độ pH = 8. Sau đó được chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không. Rửa tiếp sản phẩm thô thu được bằng ete tạo ra 6-clo-3-metyl-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (0,27 g, 26%) (chất trung gian A-3-1) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 196,1 ($M+H^+$). Cô chất lọc ete dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra hợp chất 8-clo-3-metyl-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-3-2) (54 mg, 5,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 196,1 ($M+H^+$).

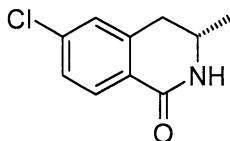
Chất trung gian A-3-1a

(R)-6-clo-3-metyl-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on



Chất trung gian A-3-1b

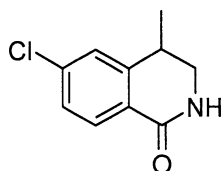
(S)-6-clo-3-metyl-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on



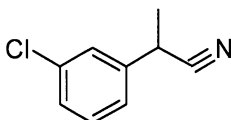
Tách HPLC không đối xứng 6-clo-3-metyl-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (0,4 g, 2,05 mmol, chất trung gian A-3-1) để tạo ra (R)-6-clo-3-metyl-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (0,15 g, 37,5%) và (S)-6-clo-3-metyl-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (0,12 g, 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 196,1 ($M+H^+$).

Chất trung gian A-4

6-clo-4-metyl-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on

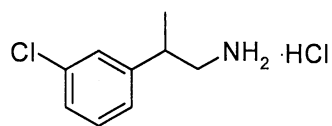


[A] 2-(3-clo-phenyl)-propionitril



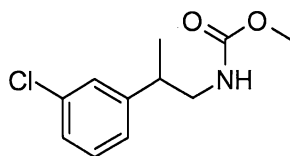
Bổ sung từng giọt lithi *bis*(trimetylsilyl)amit (100 mL, 1M trong THF, 0,1 mol) vào dung dịch của 3-clobenzylnitrit (15,2 g, 0,1 mol) trong THF (300 mL) ở nhiệt độ -78°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ, bổ sung từng giọt iodometan (14,2 g, 0,1 mol). Sau khi khuấy thêm ở nhiệt độ -78 °C trong 1 giờ và sau đó để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, phản ứng này được làm ngừng bằng nước và được chiết bằng ete. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không. Tách bằng sắc ký cột nhanh (silicagel, 180 g, 1% đến 4% ete trong hexan) sau đó tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất dầu (7,3 g, 44%).

[B] 2-(3-clo-phenyl)-propylamin hydroclorua



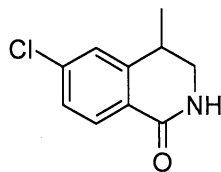
Bổ sung dung dịch phức boran-tetrahydrofuran (45 mL, 45,3 mmol) vào dung dịch của 2-(3-clo-phenyl)-propionitril (5,0 g, 30,2 mmol) trong THF (80 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó bổ sung ethanol (10 mL) vào hỗn hợp phản ứng; sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, bổ sung dung dịch của HCl trong ete (2 M, 12,5 mL). Sau khi khuấy trong 1 giờ nữa, bổ sung nước để làm kết tủa sản phẩm. Chất rắn màu trắng được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (3,6 g, 70%). MS (đối với amin tự do): 170,1 ($M+H^+$).

[C] Metyl este của axit [2-(3-clo-phenyl)-propyl]-carbamic



Bổ sung từng giọt metyl cloformat (4,28 g, 45 mmol) vào dung dịch của 2-(3-clo-phenyl)-etylamin hydroclorua (6,22 g, 30,2 mmol) và Et_3N (6,1 g, 60,4 mmol) trong DCM (20 mL) ở $0^\circ C$, và được khuấy hỗn hợp tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Sau đó rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước (3 x 10 mL), 1N HCl (10 mL) và nước muối (10mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tạo thành được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (5,5 g, 80%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: 228,1 ($M+H^+$).

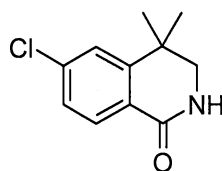
[D] [6-clo-4-metyl-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on



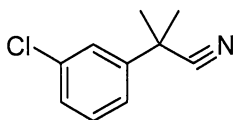
Trong điều kiện bảo vệ bằng N_2 , hỗn hợp của methyl este của axit [2-(3-clo-phenyl)-propyl]-carbamic (3,0 g, 13,2 mmol) và PPA (axit polyphosphoric) (10 g) trong bình dung tích 100 mL được khuấy ở nhiệt độ $120^\circ C$ trong 2 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, xử lý hỗn hợp phản ứng bằng nước đá và điều chỉnh dung dịch nước amoniac đến độ pH = 8. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc, và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tạo thành được rửa thêm bằng ete tạo ra hợp chất ở đề mục (0,52 g, 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 196,1 ($M+H^+$).

Chất trung gian A-5

6-clo-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on

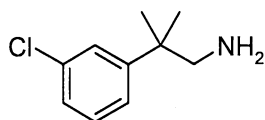


[A] 2-(3-clo-phenyl)-2-metyl-propionitril



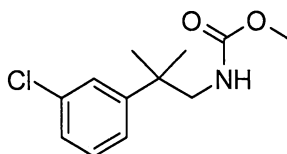
Bổ sung từng phần natri hydrua (6,0 g, 0,15 mol) vào dung dịch của 3-clobenzyl nitril (15,2 g, 0,1 mol) trong DMF (100 mL) ở $0^\circ C$. Sau khi khuấy ở nhiệt độ $0^\circ C$ trong 0,5 giờ, bổ sung từng giọt iometan (14,2 g, 0,1 mol). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ nữa trước khi làm ngừng bằng nước. Chiết hỗn hợp bằng ete và H_2O , được làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, 180 g, 1% đến 4% ete trong hexan) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất dầu (6,4 g, 36%).

[B] 2-(3-clo-phenyl)-2-metyl-propylamin



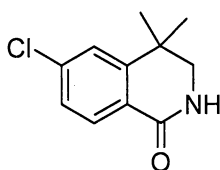
Bổ sung dung dịch phức boran-tetrahydrofuran (71,3 mL, 71,3 mmol) vào dung dịch của 2-(3-clo-phenyl)-2-metyl-propionitril (6,4 g, 35,7 mmol) trong THF (80 mL), và được gia nhiệt hỗn hợp tạo ra đến nhiệt độ hồi lưu trong 5 giờ. Sau khi làm lạnh xuống 0°C, bổ sung từng giọt dung dịch nước HCl (2 M, 10 mL) để ngừng phản ứng. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng trong chân không để tạo ra phần cặn rắn, phần này được xử lý bằng dung dịch nước amoniac (6M trong H₂O). Sau khi chiết bằng etyl axetat, được làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, 180 g, 5% metanol trong diclometan) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất dầu (2,8 g, 43%). MS: 184,1 (M+H⁺).

[C] Metyl este của axit [2-(3-clo-phenyl)-2-metyl-propyl]-carbamic



Bổ sung từng giọt metyl cloformat (1,08 g, 11,4 mmol) vào dung dịch của 2-(3-clo-phenyl)-2-metyl-propylamin (1,4 g, 7,63 mmol) và Et₃N (1,54 g, 15,26 mmol) trong DCM (20 mL) ở 0°C. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Sau đó rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước (3x 10 mL), 1N HCl (10 mL) và nước muối (10 mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn hình thành được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,84 g, 100%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: 242,1 (M+H⁺).

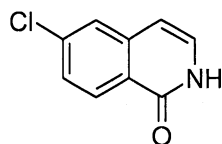
[D] 6-clo-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on



Trong điều kiện bảo vệ bằng N₂, hỗn hợp của metyl este của axit [2-(3-clo-phenyl)-2-methyl-propyl]-carbamic (1,84 g, 7,63 mmol) và PPA (axit polyphosphoric) (8 g) trong bình đáy tròn dung tích 100mL được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 2 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được xử lý bằng nước đá và dung dịch nước amoniac để điều chỉnh độ pH = 8. Sau khi chiết bằng etyl axetat, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tạo thành được rửa thêm bằng ete tạo ra hợp chất ở đề mục (0,32 g, 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 210,1 (M+H⁺).

Chất trung gian A-6

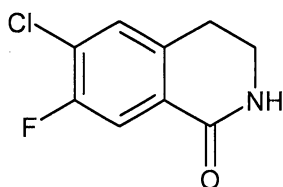
6-clo-2*H*-isoquinolin-1-on



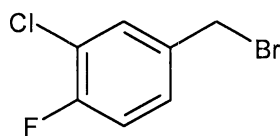
Hỗn hợp của 6-clo-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (181,5 mg, 1 mmol, chất trung gian A-2) và DDQ (227 mg, 1 mmol) trong dioxan (3 mL) được hồi lưu qua đêm. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, và sau đó được chiết bằng etyl axetat (2 x 10 mL). Làm khô các lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, được lọc, và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này sau đó được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel tạo ra hợp chất ở đề mục (108 mg, 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 180,0 (M+H⁺).

Chất trung gian A-7

6-clo-7-flo-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on

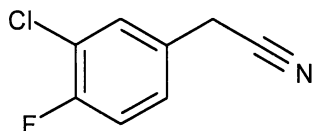


[A] 4-bromometyl-2-clo-1-flo-benzen



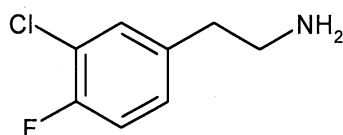
Bổ sung PBr_3 (1 mL) vào dung dịch của (3-clo-4-flo-phenyl)-metanol (4,3 g, 26,8 mmol) trong DCM (20 mL) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi hỗn hợp này được làm ngừng bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Rửa dung dịch hữu cơ bằng nước, nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn (3,7 g, 61,9%). Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

[B] (3-clo-4-flo-phenyl)-axetonitril



Bổ sung trimethylsilyl xyanua (2,1 mL) và TBAF (4,8 g, 18,4 mmol) vào dung dịch của 4-bromometyl-2-clo-1-flo-benzen (3,7 g, 16,5 mmol) trong CH_3CN (30 mL). Gia nhiệt hỗn hợp tạo ra ở nhiệt độ hồi lưu trong 30 phút. Sau khi làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, nó được chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh silicagel tạo ra hợp chất ở đề mục (1,7 g, 60,7%) dưới dạng chất dầu.

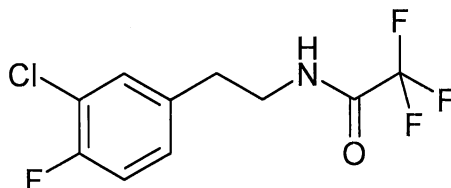
[C] 2-(3-clo-4-flo-phenyl)-etylamin



Bổ sung từ từ $\text{BH}_3\text{-THF}$ (8,26 ml) vào dung dịch của (3-clo-4-flo-phenyl)-axetonitril (1 g, 5,9 mmol) trong THF (30 mL). Sau khi bổ sung, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Bổ sung MeOH để ngừng phản ứng và loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm. Đầu tiên sản phẩm thô được hòa tan trong dung dịch nước HCl (30 mL) và loại bỏ các tạp chất bằng cách chiết bằng EtOAc (2x 30 mL). Điều

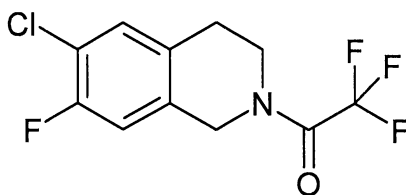
chỉnh độ pH của dung dịch nước đến 8 bằng cách sử dụng K_2CO_3 và sau đó được chiết hỗn hợp này bằng DCM (3 x 30 mL). Các lớp hữu cơ được thu gom sau đó được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (570 mg, 55,8%) dưới dạng chất dầu.

[D] *N*-[2-(3-clo-4-flo-phenyl)-ethyl]-2,2,2-triflo-axetamit



Bổ sung từng giọt anhydrit trifloaxetic (761 mg, 3,6 mmol) vào dung dịch của 2-(3-clo-4-flo-phenyl)-etylamin (570 mg, 3,3 mmol) và Et_3N (1 mL) trong CH_2Cl_2 (25 mL) ở nhiệt độ $5^\circ C$ và cùng với khuấy mạnh. Sau đó, dung dịch này được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trước khi nó được rót vào nước đá (50 mL) và được chiết bằng DCM (2x 25 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng H_2O (2x 25 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (700 mg, 78,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

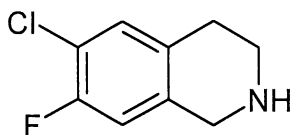
[E] 1-(6-clo-7-flo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-2,2,2-triflo-etanon



Bổ sung lần lượt *N*-[2-(3-clo-4-flo-phenyl)-ethyl]-2,2,2-triflo-axetamit (400 mg, 1,48 mmol) và paraformaldehyt (89 mg, 2,96 mmol) ở $0^\circ C$ vào dung dịch của axit axetic (3 mL) trong axit sulfuric (2 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, rót dung dịch không màu trong vào nước đá (20 mL). Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (2x 30 mL) và rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL), H_2O (2x 25 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô

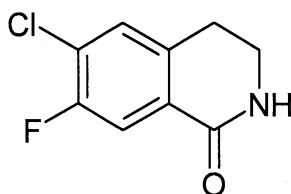
trong chân không để tạo ra sản phẩm ở đề mục thô cùng với chất đồng phân vị trí (400 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng.

[F] 6-clo-7-flo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin



Bổ sung K_2CO_3 (572 mg, 4 mmol) trong H_2O (10 mL) vào dung dịch của 1-(6-clo-7-flo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-2,2,2-trifloetanon (400 mg) trong MeOH (15 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi nó được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH = 8. Sau đó hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc và rửa lớp hữu cơ bằng H_2O (2 x 25 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm ở đề mục thô cùng với chất đồng phân vị trí (170 mg). Tách bằng TLC điều chế (EtOAc 30% trong ete dầu mỏ) sau đó tạo ra hợp chất mong muốn ở đề mục (130 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng.

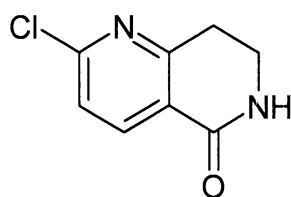
[G] 6-clo-7-flo-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on



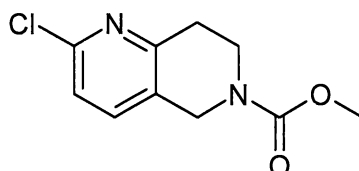
Hỗn hợp của 6-clo-7-flo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin (130 mg, 0,7 mmol), kali bromua (83,5 mg, 0,7 mmol) và iodoso benzen (0,46 g, 2,1 mmol) trong nước (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó được chiết hỗn hợp này bằng EtOAc và làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô. Tách bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, 12 g, EtOAc 30% trong hexan) để tạo ra hợp chất ở đề mục (58 mg, 41%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian A-8

2-clo-7,8-dihydro-6*H*-[1,6]naphtyridin-5-on

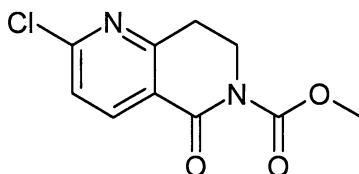


[A] Metyl este của axit 2-clo-7,8-dihydro-5H-[1,6]naphtyridin-6-cacboxylic



Bổ sung Et_3N (3,1 mL, 22 mmol) vào dung dịch của 2-clo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]naphtyridin hydroclorua (1,54 g, 7,5 mmol) trong DCM (25 mL). Sau khi bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, làm lạnh dung dịch này xuống nhiệt độ 0°C , tiếp theo là bổ sung metylcloformat (0,85 mL, 11 mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo ra sau đó được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó nó được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô. Tách bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, 40 g, EtOAc 30% trong hexan) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,53 g, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 227,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

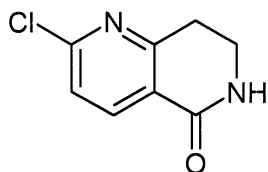
[B] Metyl este của axit 2-clo-5-oxo-7,8-dihydro-5H-[1,6]naphtyridin-6-cacboxylic



Metyl este của axit 2-clo-7,8-dihydro-5H-[1,6]naphtyridin-6-cacboxylic (226,7 mg, 1 mmol) được hòa tan trong CCl_4 (3,57 mL) và MeCN (0,357 mL) ở nhiệt độ trong phòng trước khi bổ sung NaIO_4 (0,643 g) trong 1 mL H_2O , tiếp theo là $\text{RuCl}_3 \cdot \text{hydrat}$ (62,2 mg). Khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi pha loãng bằng DCM, nó được lọc qua Celite và rửa bánh lọc ba lần bằng DCM. Dung dịch hữu cơ được thu gom được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô. Tách

bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, 12 g, EtOAc 20% trong hexan) để tạo ra hợp chất ở
đề mục (143 mg, 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 241,1 ($M+H^+$).

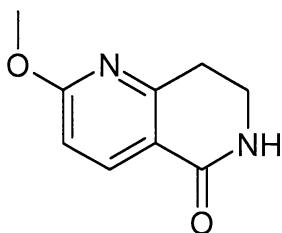
[C] 2-clo-7,8-dihydro-6*H*-[1,6]naphtyridin-5-on



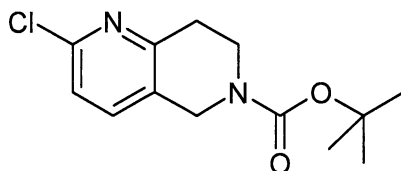
Hỗn hợp của metyl este của axit 2-clo-5-oxo-7,8-dihydro-5*H*-[1,6]naphtyridin-6-
cacboxylic (60 mg, 0,25 mmol) và natri metoxit (40 mg, 0,75 mmol) trong 2 mL 1,4-
dioxan được cho qua phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 110°C trong 30 phút. Sau khi loại bỏ
1,4-dioxan, hòa tan phần cặn trong DCM và rửa dung dịch DCM bằng nước và nước
muối. Sau đó lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong
chân không để tạo ra sản phẩm thô. Tách bằng TLC điều chế (EtOAc 30% trong
hexan) để tạo ra hợp chất ở đề mục (28 mg, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS:
183,1 ($M+H^+$).

Chất trung gian A-9

2-metoxy-7,8-dihydro-6*H*-[1,6]naphtyridin-5-on



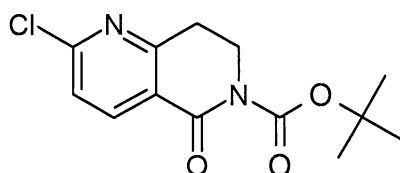
[A] tert-butyl este của axit 2-clo-7,8-dihydro-5*H*-[1,6]naphtyridin-6-cacboxylic



Bổ sung Et_3N (2 mL, 15 mmol) vào dung dịch của 2-clo-5,6,7,8-tetrahydro-
[1,6]naphtyridin hydroclorua (1,54 g, 7,5 mmol) trong DCM (25 mL). Sau khi bổ sung

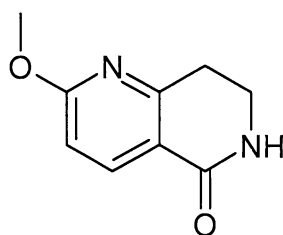
và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, làm lạnh dung dịch này xuống nhiệt độ 0°C, tiếp theo là bổ sung (Boc)₂O (1,88 g, 8,63 mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo ra sau đó được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp này được rửa bằng H₂O và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,87 g, 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 269,1 (M+H⁺). Chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

[B] tert-butyl este của axit 2-clo-5-oxo-7,8-dihydro-5H-[1,6]naphtyridin-6-carboxylic



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế các chất trung gian A-8 [B], tert-butyl este của axit 2-clo-7,8-dihydro-5H-[1,6]naphtyridin-6-carboxylic được sử dụng tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 283,1 (M+H⁺).

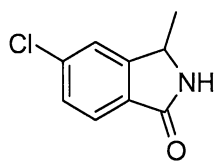
[C] 2-metoxi-7,8-dihydro-6H-[1,6]naphtyridin-5-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế các chất trung gian A-8 [C], tert-butyl este của axit 2-clo-5-oxo-7,8-dihydro-5H-[1,6]naphtyridin-6-carboxylic được sử dụng tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 179,2 (M+H⁺).

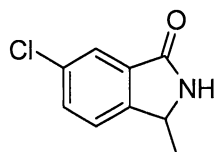
Chất trung gian A-10

5-clo-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on

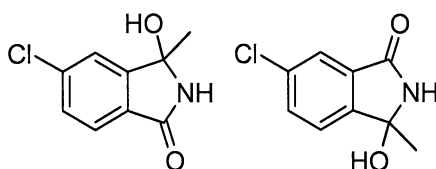


Chất trung gian A-11

6-clo-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on

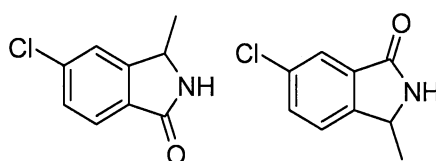


[A] 5-clo-3-hydroxy-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 6-clo-3-hydroxy-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Bổ sung từng giọt metylmagie clorua (3 M trong THF, 20 mL) vào dung dịch của 5-clo-isoindol-1,3-dion (3,63 g, 20 mmol) trong DCM (150 mL) ở 0°C. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 3 giờ trước khi nó được làm ngừng bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa. Sau khi chiết bằng DCM, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô chứa hỗn hợp của hai chất đồng phân vùng (3,95 g, 100%). MS: 198,1 (M+H⁺).

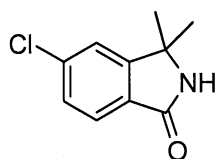
[B] 5-clo-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 6-clo-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



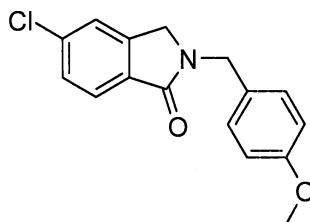
Trong điều kiện bảo vệ bằng N_2 , bổ sung liên tiếp triethylsilan (23 g, 200 mmol) và triflobo eterat (8,51 g, 60 mmol) ở nhiệt độ $-15^\circ C$ vào hỗn hợp của 5-clo-3-hydroxy-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 6-clo-3-hydroxy-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (3,95 g, 20 mmol) trong DCM khô (100 mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và bổ sung dung dịch nước bão hòa của $NaHCO_3$ (30 mL). Sau đó được chiết hỗn hợp này bằng DCM và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra hỗn hợp thô của các sản phẩm. Hai chất đồng phân vùng được tách ra bằng HPLC điều chế tạo ra các hợp chất ở đề mục, hợp chất 5-clo-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (0,4 g, 11%) và hợp chất 6-clo-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (0,35 g, 9,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 182,0 ($M+H^+$).

Chất trung gian A-12

5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



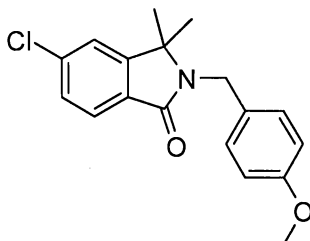
[A] 5-clo-2-(4-metoxy-benzyl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Bổ sung từng giọt natri bis(trimetylsilyl) amit (2 mL, 2 M trong THF, 2 mmol) ở $0^\circ C$ vào dung dịch của 5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on (0,34 g, 2 mmol) trong THF (10 mL). Sau khi khuấy trong 10 phút, bổ sung từng giọt 1-bromometyl-4-metoxy-benzen (0,52 g, 2,6 mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ trước khi làm ngừng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Sau khi chiết bằng EtOAc, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (0,6 g, 100%) dưới dạng

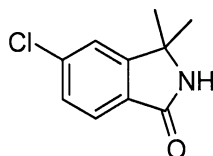
dầu màu vàng. MS: 288,0 ($M+H^+$). Nó được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

[B] 5-clo-2-(4-metoxi-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Bổ sung natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 0,17 g, 4,2 mmol) vào dung dịch của 5-clo-2-(4-metoxi-benzyl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on (0,6 g, 2,0 mmol) trong THF (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra trong 30 phút trước khi bổ sung iometan (0,60 g, 4,2 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp này được làm ngừng bằng nước muối và được chiết bằng EtOAc. Sau đó rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel 14 g, etyl axetat 5% đến 20% trong DCM). Thu được hợp chất ở đề mục (0,38 g, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 316,2 ($M+H^+$).

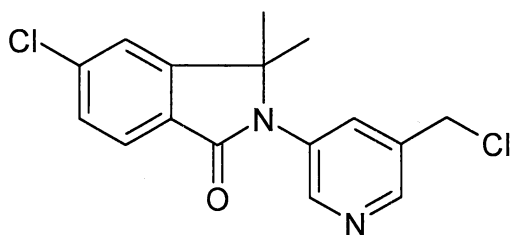
[C] 5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



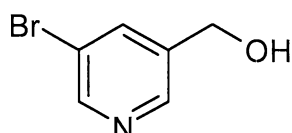
Dung dịch của 5-clo-2-(4-metoxi-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (0,38 g, 1,2 mmol) trong axit trifloaxetic (5 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 20 giờ. Sau khi loại bỏ axit trifloaxetic dưới áp suất giảm, tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (silica gel 14 g, etyl axetat 5% đến 50% trong DCM) để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,20 g, 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 196,1 ($M+H^+$).

Chất trung gian A-12-1

5-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on

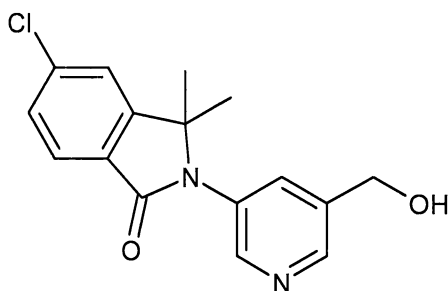


[A] (5-bromo-pyridin-3-yl)-metanol



Bổ sung natri bohydrua (2,2 g, 59,1 mmol) vào huyền phù của 5-bromo-pyridin-3-carbaldehyt (10,0 g, 53,7 mmol) trong MeOH (100 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ trước khi nó được làm ngừng bằng cách bổ sung nước (5,0 mL). Bốc hơi dung môi tạo ra dầu có màu vàng nhạt, dầu này được tái hòa tan trong EtOAc và được rửa bằng nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất ở thể mục (9,6 g, 95%) dưới dạng dầu không màu. MS: 188,0 & 190,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

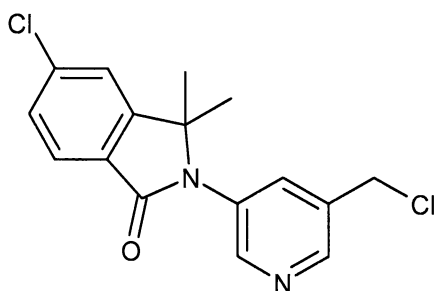
[B] 5-clo-2-(5-hydroxymetyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoinđol-1-on



Trong ống được gắn kín dung tích 25mL, hòa tan (5-bromo-pyridin-3-yl)-metanol (900 mg, 4,8 mmol), 5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoinđol-1-on (chất trung gian A-12 [C], 858 mg, 4,4 mmol), CuI (200 mg, 1,1 mmol), Cs_2CO_3 (3,0 g, 9,2 mmol) và (+)-(S,S)-1,2-diaminoxyclohexan (0,4 mL, 3,2 mmol) trong dioxan (8,0 mL). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C trong 3 giờ trước khi hỗn hợp này được rót vào H_2O (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 125 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo

ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel (gradien EtOAc 30-100%-hexan) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,2 g, 90%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 303,2 ($M+H^+$).

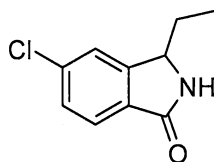
[C] 5-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



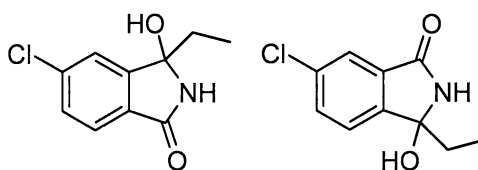
Bổ sung từ từ thionyl clorua (1,4 mL, 19,0 mmol) ở 0°C vào dung dịch của 5-clo-2-(5-hydroxymetyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (1,14 g, 3,8 mmol) trong DCM (50 mL). Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 5°C trong 2 giờ trước khi hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 150 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (1,42 g, 92%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 322,1 ($M+H^+$).

Chất trung gian A-13

5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on

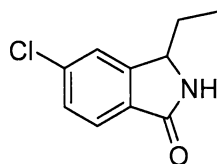


[A] 5-clo-3-etyl-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 6-clo-3-etyl-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Bổ sung etylmagie clorua (2 M trong THF, 41,3 mL) từng giọt vào dung dịch của 5-clo-isoindol-1,3-dion (5,0 g, 27,5 mmol) trong DCM (200 mL) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được để khuấy ở 0°C trong 3 giờ trước khi nó được làm ngừng bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa. Sau khi chiết bằng DCM, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô chứa hỗn hợp của hai chất đồng phân vùng (5,82 g, 100%). MS: 212,0 (M+H⁺).

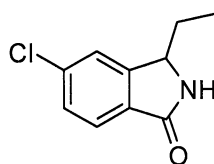
[B] 5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Trong điều kiện bảo vệ bằng N₂, bổ sung liên tiếp triethylsilan (19,3 g, 166 mmol) và TFA (20 mL) vào hỗn hợp của 5-clo-3-etyl-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 6-clo-3-etyl-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (3,52 g, 16,6 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Xử lý phần cặn bằng dung dịch nước bão hòa của NaHCO₃ (30 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 30 mL). Rửa các lớp hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra hỗn hợp thô của các sản phẩm. Chất đồng phân vùng mong muốn, 5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on thu được bằng cách tách HPLC điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng (0,65 g, 20%). MS: 196,1 (M+H⁺).

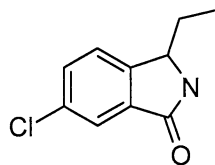
Chất trung gian A-13-1

5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on

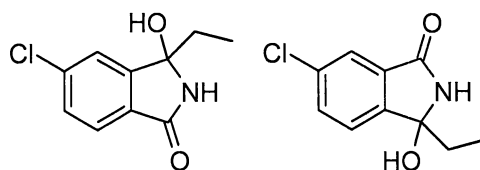


Chất trung gian A-13-2

6-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on

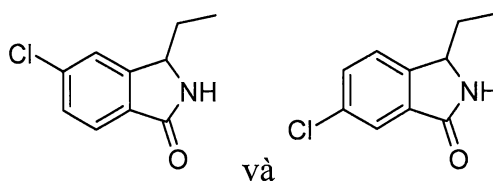


[A] 5-clo-3-etyl-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 6-clo-3-etyl-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Bổ sung từng giọt etylmagie clorua (2 M trong THF, 41,3 mL) vào dung dịch của 5-clo-isoindol-1,3-dion (5,0 g, 27,5 mmol) trong DCM (200 mL) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được để khuấy ở 0°C trong 3 giờ trước khi nó được làm ngừng bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa. Sau khi chiết bằng DCM, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô chứa hỗn hợp của hai chất đồng phân vùng (5,82 g, 100%). MS: 212,0 (M+H⁺).

[B] 5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 6-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on

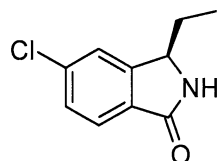


Trong điều kiện bảo vệ bằng N₂, bổ sung liên tiếp trietylsilan (19,3 g, 166 mmol) và TFA (20 mL) vào hỗn hợp của 5-clo-3-etyl-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 6-clo-3-etyl-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (3,52 g, 16,6 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Xử lý phần cặn bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (30 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 30 mL). Rửa các lớp hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra hỗn hợp thô của các sản phẩm.

Cả hai hợp chất 5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (0,65 g, 20%) MS: 196,1 ($M+H^+$) và 6-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (0,62 g, 19%) MS: 196,1 ($M+H^+$) thu được bằng cách tách HPLC điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng.

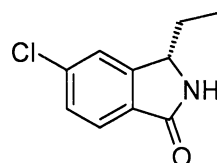
Chất trung gian A-13-1a

(R hoặc S)-5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



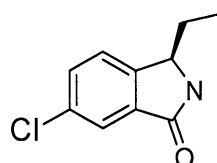
Chất trung gian A-13-1b

(S hoặc R)-5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



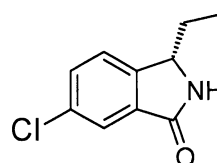
Chất trung gian A-13-2a

(R hoặc S)-6-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Chất trung gian A-13-2b

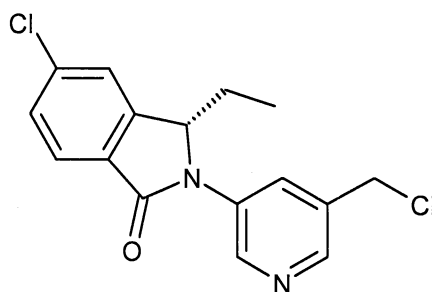
(S hoặc R)-6-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Hỗn hợp của 5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 6-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on phải qua tách SFC (IC 250 mm x 50 mm, 5 um, pha động A: CO₂ siêu tới hạn, B: IPA (NH₃H₂O 0,05%), A: B = 60: 40 ở 140 mL/phút) để tạo ra (R hoặc S)-5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-13-1a) và (S hoặc R)-5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on là một cặp của các chất đồng phân đối ảnh và (R hoặc S)-6-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on và (S hoặc R)-6-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on là cặp khác của các chất đồng phân đối ảnh.

Chất trung gian A-13-3

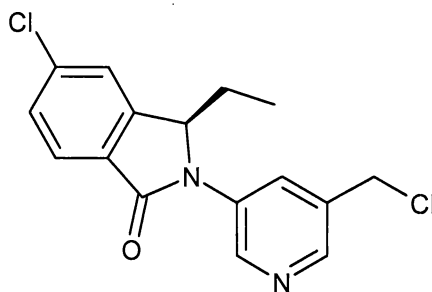
(S hoặc R)-5-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế chất trung gian A-12-1, (S hoặc R)-5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on được dùng để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 322,1 (M+H⁺).

Chất trung gian A-13-4

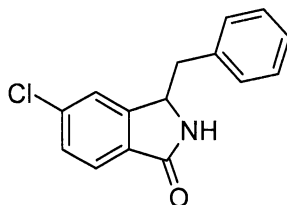
(R hoặc S)-5-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



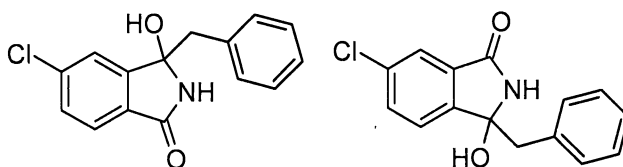
Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế chất trung gian A-12-1, (R hoặc S)-5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on được dùng để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 322,1 (M+H⁺).

Chất trung gian A-14

3-Benzyl-5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on

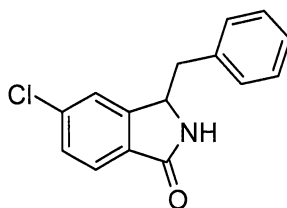


[A] 3-Benzyl-5-clo-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 3-benzyl-6-clo-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Bổ sung từng giọt benzylmagie clorua (2 M trong THF, 30 mL) vào dung dịch của 5-clo-isoindol-1,3-dion (3,63 g, 20 mmol) trong DCM (150 mL) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được để khuấy ở 0°C trong 3 giờ trước khi nó được làm ngừng bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa. Sau khi chiết bằng DCM, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô chứa hỗn hợp của hai chất đồng phân vùng (5,47 g, 100%). MS: 274,1 (M+H⁺).

[B] 3-Benzyl-5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on

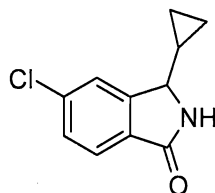


Trong điều kiện bảo vệ bằng N₂, bổ sung liên tiếp trietylsilan (23 g, 200 mmol) và TFA (10 mL) vào hỗn hợp của 3-benzyl-5-clo-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 3-benzyl-6-clo-3-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (5,47 g, 20 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Phần cặn

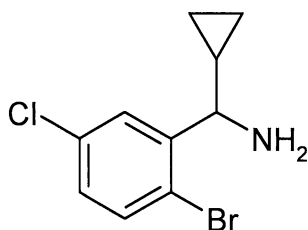
được xử lý bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (30 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 30 mL). Rửa các lớp hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra hỗn hợp thô của các sản phẩm. Chất đồng phân vùng mong muốn, 3-benzyl-5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on thu được bằng cách tách HPLC điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng (1,03 g, 20%). MS: 258,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Chất trung gian A-15

5-clo-3-xyclopropyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on

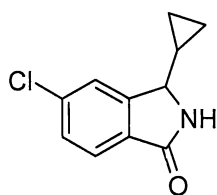


[A] (2-bromo-5-clophenyl)(xyclopropyl)metanamin



Bổ sung xyclopropylmagiebromua (558 mL, 279 mmol) vào dung dịch của 2-bromo-5-clobenzonitril (20 g, 93 mmol) trong THF (200 mL) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong 5 giờ trước khi bổ sung MeOH (100 mL) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau đó, bổ sung NaBH_4 (7,1 g, 186 mmol) và được khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng AcOEt (300 mL x 3). Các lớp hữu cơ được thu gom được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm thô này sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký tạo ra (2-bromo-5-clophenyl)(xyclopropyl) metanamin (8,2 g, hiệu suất 34%).

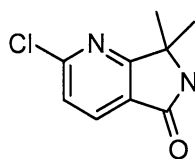
[B] 5-clo-3-xyclopropyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



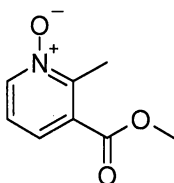
Hỗn hợp của (2-bromo-5-clophenyl)(xyclopropyl)metanamin (2 g, 7,7 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,2 g), DIPEA (3 g, 23,1 mmol) trong 20 mL DMF được gia nhiệt trong nồi hấp ở nhiệt độ 130°C dưới áp suất 2 MPa CO (g) trong 16 giờ. Sau phản ứng, pha loãng hỗn hợp này bằng AcOEt (150 mL) và được rửa bằng nước muối (30 mL x 3). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, được lọc, và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký tạo ra hợp chất ở đề mục (1,1 g, hiệu suất 68,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: 207,9 (M+H⁺, 1Cl).

Chất trung gian A-16

2-clo-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrololo[3,4-b]pyridin-5-on

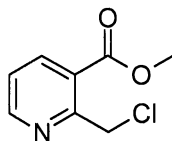


[A] 3-(Metoxycacbonyl)-2-metylpyridin 1-oxit



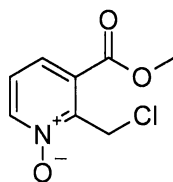
Bổ sung m-CPBA (119 g, 692 mmol) vào dung dịch được khuấy của metyl-2-metylnicotinat (95 g, 629 mmol) trong DCM (1,5 L) ở 0°C. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng hỗn hợp của dung dịch nước Na₂SO₃ bão hòa và dung dịch NaHCO₃. Sau đó lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc, và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (60 g, hiệu suất 57%), sản phẩm này được sử dụng trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

[B] Metyl 2-(clometyl)nicotinat



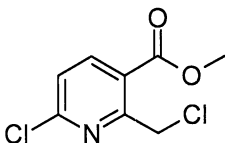
Bổ sung một phần nhỏ sản phẩm thô 3-(metoxycarbonyl)-2-metylpyridin-1-oxit (35 g, 210 mmol) vào POCl_3 (300 g) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu trong 3 giờ trước khi nó cô trong chân không. Phần cặn được rót vào nước đá, trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO_3 và được chiết bằng AcOEt (125 mL x 3). Rửa các lớp hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm thô này sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột tạo ra hợp chất ở đề mục (12 g, hiệu suất 30%).

[C] 2-(Clometyl)-3-(metoxycarbonyl)pyridin 1-oxit



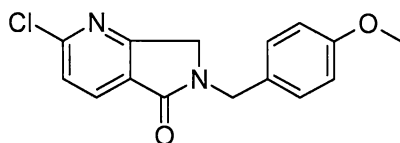
Bổ sung m-CPBA (20,5 g, 119 mmol) vào dung dịch được khuấy của metyl-2-(clometyl)nicotinat (20 g, 108 mmol) trong DCM (300 mL) ở 0°C . Sau đó nó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, rửa hỗn hợp phản ứng này bằng hỗn hợp của dung dịch nước Na_2SO_3 bão hòa và dung dịch NaHCO_3 . Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm ở đề mục thô (20 g, hiệu suất 92%), sản phẩm này được sử dụng trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

[D] Metyl 6-clo-2-(clometyl)nicotinat



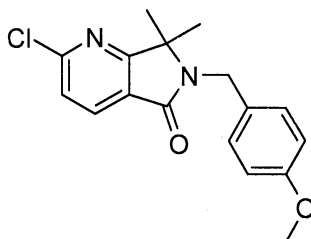
Bổ sung một phần nhỏ sản phẩm thô của 2-(clometyl)-3-(metoxycacbonyl)pyridin-1-oxit (20 g, 99,5 mmol) vào POCl_3 (200 g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được hồi lưu trong 3 giờ trước khi nó cô trong chân không. Phần cặn được rót vào nước đá, trung hòa bằng dung dịch NaHCO_3 , và được chiết bằng AcOEt (125 mL x 3). Các lớp hữu cơ được thu gom được cô tạo ra sản phẩm thô ở đề mục (17 g, hiệu suất 78%), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

[E] 2-clo-6-(4-metoxybenzyl)-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,4-b]pyridin-5-on



Bổ sung PMBNH_2 (15,5 g, 113,5 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất metyl 6-clo-2-(clometyl)nicotinat thô (10 g, 45,4 mmol) trong THF (150 mL) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ trước khi nó được cô dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô. Sau khi rửa bằng MTBE (100 mL x 3), thu được hợp chất ở đề mục (8,8 g, hiệu suất 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 288,8 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1Cl).

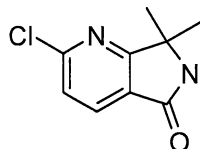
[F] 2-clo-6-(4-metoxy-benzyl)-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrido[3,4-b]pyridin-5-on



Bổ sung natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 1,7 g, 42,0 mmol) vào dung dịch của 2-clo-6-(4-metoxy-benzyl)-6,7-dihydro-pyrido[3,4-b]pyridin-5-on (5,8 g, 20,0 mmol) trong THF (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra trong 30 phút trước khi bổ sung iometan (6,0 g, 42,0 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp này được làm ngừng bằng nước và được chiết bằng EtOAc . Sau đó rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này sau đó được tinh chế

bằng sắc ký cột nhanh (silica gel 20 g, etyl axetat 5% đến 20% trong DCM). Thu được hợp chất ở đề mục (3,8 g, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 316,2 ($M+H^+$).

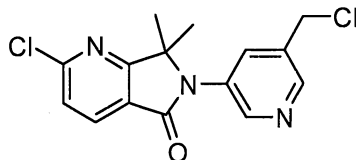
[G] 2-clo-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrido[3,4-b]pyridin-5-on



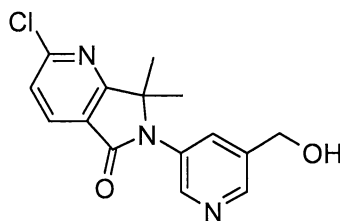
Bổ sung xeri amoni nitrat (8,2 g, 15,0 mmol) vào dung dịch của 2-clo-6-(4-metoxi-benzyl)-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrido[3,4-b]pyridin-5-on (1,58 g, 5,0 mmol) trong CH_3CN (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trước khi bổ sung nước và EtOAc vào hỗn hợp này. Tách lớp hữu cơ, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm thô này sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel tạo ra hợp chất ở đề mục (617 mg, 63%) dưới dạng chất rắn. MS: 197,2 ($M+H^+$).

Chất trung gian A-16-1

2-clo-6-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrido[3,4-b]pyridin-5-on



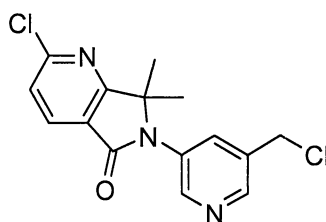
[A] 2-clo-6-(5-hydroxymetyl-pyridin-3-yl)-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrido[3,4-b]pyridin-5-on



2-clo-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrido[3,4-b]pyridin-5-on (chất trung gian A-16 [G], 39,2 mg, 0,2 mmol), (5-bromo-pyridin-3-yl)-metanol (ví dụ 3 [A], 74,8 mg, 0,4 mmol), CuI (3,8 mg, 0,02 mmol), (1S, 2S)-xyclohexan-1,2-diamin (4,5 mg, 0,04 mmol) và

Cs_2CO_3 (130 mg, 0,4 mmol) được hòa tan trong dioxan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được cho qua phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong 1 giờ trước khi nó được rót vào H_2O (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2x 25 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (55,7 mg, 92%) dưới dạng chất rắn. MS: 304,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

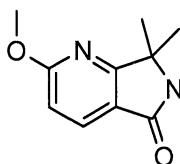
[B] 2-clo-6-(5-clo-metyl-pyridin-3-yl)-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrolo[3,4-b]pyridin-5-on



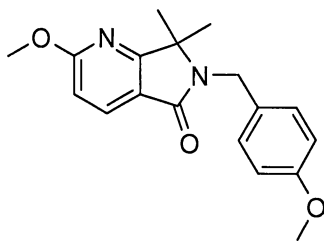
Bổ sung từ từ thionyl clorua (0,14 mL, 1,9 mmol) ở 0°C vào dung dịch của 2-clo-6-(5-hydroxymetyl-pyridin-3-yl)-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrolo[3,4-b]pyridin-5-on (55,7 mg, 0,18 mmol) trong DCM (10 mL). Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 5°C trong 0,5 giờ trước khi nó được rót vào dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (10 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 15 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (58 mg 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 322,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Chất trung gian A-17

2-metoxy-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrolo[3,4-b]pyridin-5-on

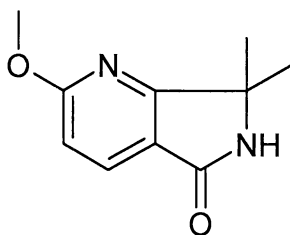


[A] 2-metoxy-6-(4-metoxy-benzyl)-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrolo[3,4-b]pyridin-5-on



Bổ sung natri metanolat (0,813 g, 15 mmol) vào dung dịch của 2-clo-6-(4-metoxi-benzyl)-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on (chất trung gian A-16 [F], 3,15 g, 10 mmol) trong DMF (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ trước khi nó được làm ngừng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (2,8 g, 90%) dưới dạng chất rắn. MS: 313,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

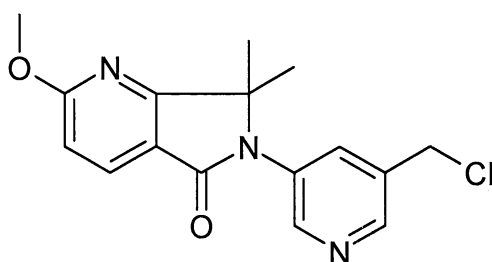
[B] 2-metoxi-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on



Bổ sung xeri amoni nitrat (1,64 g, 3,0 mmol) vào dung dịch của 2-metoxi-6-(4-metoxi-benzyl)-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on (0,31 g, 1,0 mmol) trong CH_3CN (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trước khi bổ sung nước và EtOAc vào hỗn hợp này. Tách lớp hữu cơ, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm thô này sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel tạo ra hợp chất ở đề mục (0,12 g, 63%) dưới dạng chất rắn. MS: 193,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Chất trung gian A-17-1

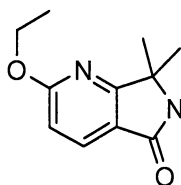
6-(5-Clometyl-pyridin-3-yl)-2-metoxi-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on



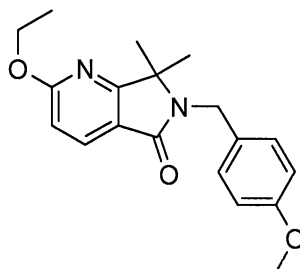
Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế chất trung gian A-12-1, thu được hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 318,3 ($M+H^+$).

Chất trung gian A-18

2-etoxy-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-on

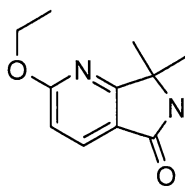


[A] 2-etoxy-6-(4-metoxy-benzyl)-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-on



Bổ sung natri etoxit (1,02 g, 15 mmol) vào dung dịch của 2-clo-6-(4-metoxy-benzyl)-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-on (chất trung gian A-16 [F], 3,15 g, 10 mmol) trong DMF (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ trước khi nó được làm ngừng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm ở đề mục (2,9g, 89%) dưới dạng chất rắn. MS: 327,2 ($M+H^+$).

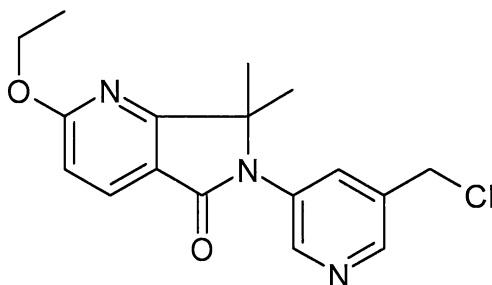
[B] 2-etoxy-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-on



Bổ sung xeri amoni nitrat (1,64 g, 3,0 mmol) vào dung dịch của 2-metoxi-6-(4-metoxi-benzyl)-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrido[3,4-b]pyridin-5-on (0,33 g, 1,0 mmol) trong CH₃CN (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trước khi bổ sung nước và EtOAc vào hỗn hợp này. Tách lớp hữu cơ, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm thô này sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,15 g, 72%) dưới dạng chất rắn. MS: 207,1 (M+H⁺).

Chất trung gian A-18-1

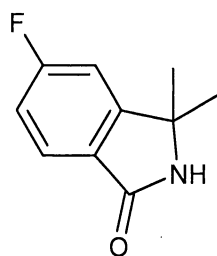
6-(5-Clometyl-pyridin-3-yl)-2-etoxi-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrido[3,4-b]pyridin-5-on



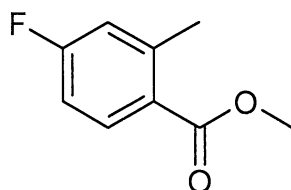
Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế chất trung gian A-12-1, thu được hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 332,1 (M+H⁺).

Chất trung gian A-19

5-flo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on

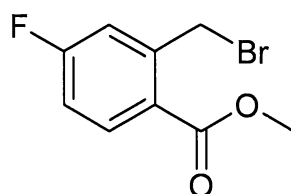


[A] Metyl este của axit 4-flo-2-metyl-benzoic



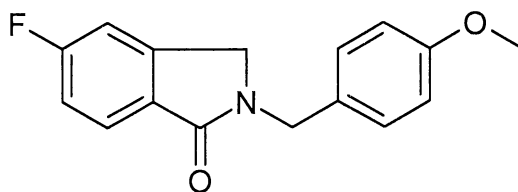
Bổ sung từng giọt SOCl_2 (20 g, 168 mmol) vào dung dịch được khuấy của axit 4-flo-2-metyl-benzoic (13 g, 84 mmol) trong MeOH (500 mL) ở 0°C . Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Khi TLC chỉ ra không còn nguyên liệu ban đầu, cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô (12,7 g, hiệu suất 90,7%), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

[B] Metyl este của axit 2-bromometyl-4-flo-benzoic



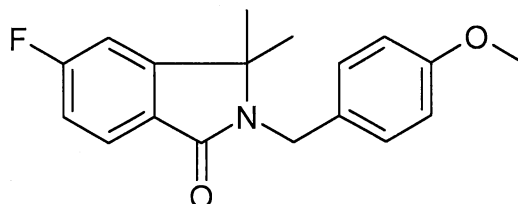
Hỗn hợp của metyl este của axit 4-flo-2-metyl-benzoic (12,7 g, 75,5 mmol), NBS (13,4 g, 75,5 mmol), và di-benzoyl peroxit (BPO) (0,85 g, 3,5 mmol) trong CCl_4 (200 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ cho đến khi tất cả các nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ hết. Sau khi lọc trong chân không, cô phần dịch lọc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (17 g, hiệu suất 91%), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

[C] 5-flo-2-(4-metoxi-benzyl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on



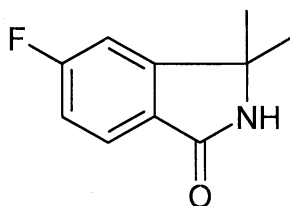
Bổ sung PMBNH₂ (23,6 g, 172 mmol) vào dung dịch được khuấy của metyl este của axit 2-bromometyl-4-flo-benzoic (17 g, 68,8 mmol) trong THF (200 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, cô hỗn hợp phản ứng trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm thô này sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột tạo ra hợp chất ở đề mục (13 g, hiệu suất 69%) dưới dạng chất rắn.

[D] 5-flo-2-(4-metoxi-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Bổ sung từ từ NaH (4,42 g, 110 mmol) vào dung dịch của 5-flo-2-(4-metoxi-benzyl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on (6 g, 22 mmol) trong THF (30 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 0°C trong 30 phút, bổ sung từng giọt MeI (18,8 g, 132 mmol) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt đến 70°C trong 5 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch nước NH₄Cl và được chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và sau đó cô tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm thô này sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột tạo ra sản phẩm ở đề mục (4,8 g, hiệu suất 72,5%) dưới dạng chất rắn.

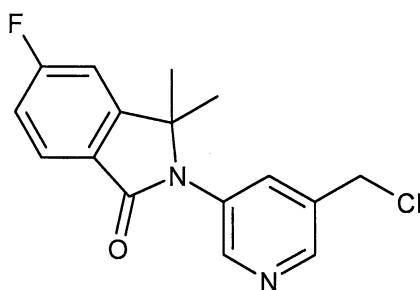
[E] 5-flo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Bổ sung CAN (20,9 g, 38,1 mmol) vào dung dịch được khuấy của 5-flu-2-(4-metoxi-benzyl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (3,8 g, 12,7 mmol) trong MeCN (80 ml) và H₂O (40 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở 0°C, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước muối. Làm khô các lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột tạo ra sản phẩm ở đề mục (1,03 g, hiệu suất 45%) dưới dạng chất rắn.

Chất trung gian A-19-1

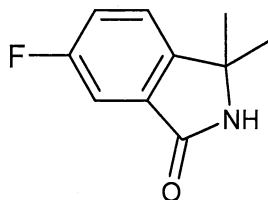
2-(5-Clometyl-pyridin-3-yl)-5-flu-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



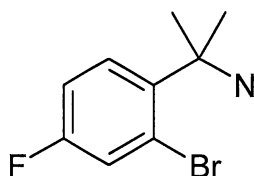
Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế chất trung gian A-12-1, thu được hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 305,1 (M+H⁺).

Chất trung gian A-20

6-flu-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on

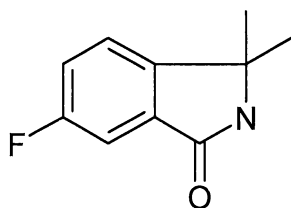


[A] 1-(2-bromo-4-flu-phenyl)-1-metyl-etylamin



Bổ sung MeMgBr (25 mL, 75 mmol) vào dung dịch được khuấy của 2-bromo-4-flobenzonitril (5 g, 25 mmol) trong ete (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ trước khi bổ sung $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ (41 mL, 25 mmol) và được gia nhiệt hỗn hợp tạo ra đến nhiệt độ hồi lưu trong 6 giờ. Dung dịch nước NaOH (10%, 200 mL) sau đó được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng này ở 0°C và được khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút nữa. Sau khi pha loãng bằng dung dịch nước Na_2CO_3 (5%, 400 mL), nó được chiết bằng t-BuOMe (100 mL x 3). Các lớp hữu cơ được thu gom được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được pha loãng bằng dung dịch nước HCl (5%) và rửa lớp nước bằng t-BuOMe (50 mL x 2) và được bazơ hóa bằng dung dịch nước NaOH 20% đến độ pH ~ 10. Lớp nước tạo ra được chiết thêm bằng t-BuOMe (100 mL x 3). Các lớp hữu cơ được thu gom sau đó được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột tạo ra sản phẩm ở đề mục (3,0 g, hiệu suất 51,7%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 231,7 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1Br)

[B] 6-fluoro-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on

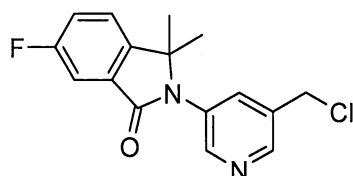


Hỗn hợp của 1-(2-bromo-4-flu-phenyl)-1-metyl-etylamin (1,5 g, 6,52 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,15 g), DIPEA (2,52 g, 19,6 mmol) trong DMF (20 mL) được khuấy trong nồi hấp trong 2 MPa CO (g) ở nhiệt độ 130°C trong 16 giờ. Sau khi nó được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (300 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm tạo

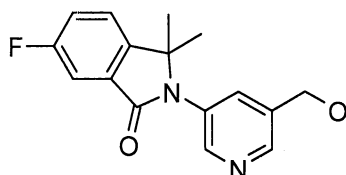
ra sản phẩm thô, sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký tạo ra hợp chất ở đề mục (100 mg, hiệu suất 8,6%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Chất trung gian A-20-1

2-(5-Clometyl-pyridin-3-yl)-6-flo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on

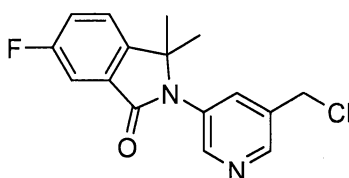


[A] 6-flo-2-(5-hydroxymetyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Hỗn hợp của 6-flo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-20 [B], 35,8 mg, 0,2 mmol), (5-bromo-pyridin-3-yl)-metanol (74,8 mg, 0,4 mmol), CuI (3,8 mg, 0,02 mmol), (1S, 2S)-xyclohexan-1,2-diamin (4,5 mg, 0,04 mmol) và Cs₂CO₃ (130 mg, 0,4 mmol) được hòa tan trong dioxan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được cho qua phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong 1 giờ trước khi nó được rót vào H₂O (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2x 25 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (52 mg, 92%) dưới dạng chất rắn. MS: 287,1 (M+H⁺).

[B] 2-(5-Clometyl-pyridin-3-yl)-6-flo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on

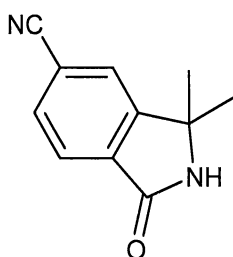


Bổ sung từ từ thionyl clorua (0,14 mL, 1,9 mmol) vào dung dịch của 6-flo-2-(5-hydroxymetyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (52 mg) trong DCM (10 mL) ở 0°C. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng

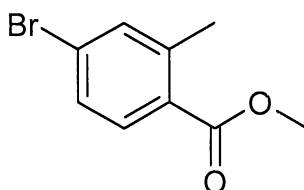
từ 2 đến 5°C trong 0,5 giờ trước khi nó được rót vào dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (10 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 15 mL). Rửa các lớp hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (58 mg 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 322,1 (M+H⁺).

Chất trung gian A-21

3,3-Dimethyl-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-cacbonitril

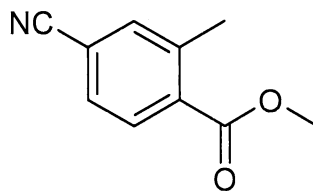


[A] Metyl este của axit 4-bromo-2-metyl-benzoic



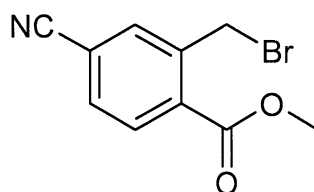
Bổ sung từ từ thionyl clorua (20,25 mL, 0,28 mol) vào dung dịch của axit 4-bromo-2-metyl-benzoic (30,0 g, 0,14mol) trong 115 mL metanol và được khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70°C trong 2 giờ trước khi nó được cô tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm thô này sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột tạo ra hợp chất ở đề mục (30,03 g, 93,6%) dưới dạng chất rắn.

[B] Metyl este của axit 4-xyano-2-metyl-benzoic



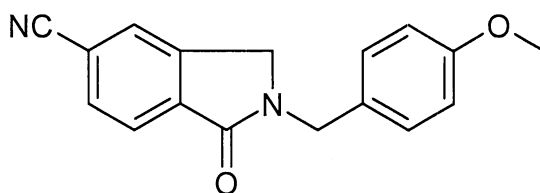
Hỗn hợp của methyl este của axit 4-bromo-2-metyl-benzoic (26,0 g, 113,5 mmol) và CuCN (12,48 g, 140,7 mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 180°C trong 5 giờ trước khi hỗn hợp được rót vào nước đá. Chất kết tủa rắn được thu gom bằng cách lọc chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm thô này sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột tạo ra hợp chất ở đề mục (12,53 g, 63%) dưới dạng chất rắn.

[C] Metyl este của axit 2-bromometyl-4-xyano-benzoic



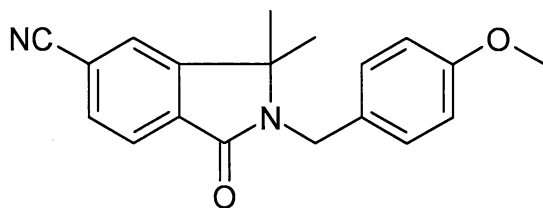
Hỗn hợp của methyl este của axit 4-xyano-2-metyl-benzoic (12,5 g, 71,35 mmol), NBS (12,7 g, 71,35 mmol) và di-benzoyl peroxit (BPO) (0,8 g, 3,28 mmol) trong CCl₄ (200 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi nó được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được lọc. Phần dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (18,2 g), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

[D] 2-(4-metoxi-benzyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-cacbonitril



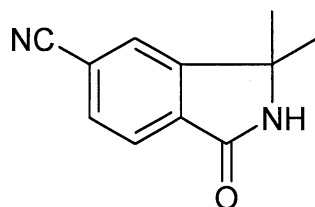
Bổ sung PMBNH₂ (23,4 g, 178,1 mmol) vào dung dịch của methyl este của axit 2-bromometyl-4-xyano-benzoic (18,1 g, 71,24 mmol) trong THF (300 mL) ở 0°C và được khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi lọc trong chân không, phần dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn thu được được tái hòa tan trong EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, được lọc, và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký cột (11,69 g, 56,0%) dưới dạng chất rắn.

[E] 2-(4-metoxy-benzyl)-3,3-dimethyl-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-cacbonitril



Bổ sung NaH (8,34 g, 208,4 mmol, 60% trong dầu khoáng) vào dung dịch của 2-(4-metoxy-benzyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-cacbonitril (11,6 g, 41,7 mmol) trong THF (300 mL) và được khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi bổ sung iodometan (35,5 g, 250,1 mmol). Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70°C trong 2 giờ cho đến khi tất cả các nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ hết. Sau khi hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung dung dịch nước NH₄Cl bão hòa và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (200 mL×3). Các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng MgSO₄ khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký cột tạo ra hợp chất ở đề mục (7,22 g, 56,5%) dưới dạng chất rắn.

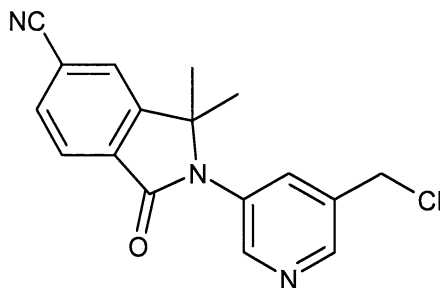
[F] 3,3-Dimethyl-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-cacbonitril



Bổ sung CAN (18,79 g, 34,27 mmol) trong 30 mL nước vào dung dịch của 2-(4-metoxy-benzyl)-3,3-dimethyl-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-cacbonitril (3,5 g, 11,42 mmol) trong MeCN (70 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ cho đến khi tất cả các nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ hết. Hỗn hợp phản ứng này được chiết từ nước và EtOAc và các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng MgSO₄ khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký cột tạo ra hợp chất ở đề mục (1,06 g, 49,8%) dưới dạng chất rắn.

Chất trung gian A-21-1

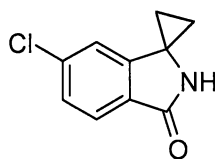
2-(5-Clometyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-cacbonitril



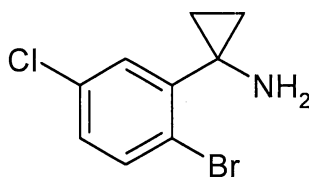
Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế chất trung gian A-12-1, thu được hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 312,1 ($M+H^+$).

Chất trung gian A-22

6'-Clospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-3'-on



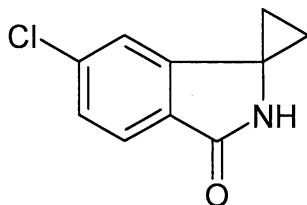
[A] 1-(2-bromo-5-clophenyl)xyclopropanamin



Bổ sung từng giọt EtMgBr (138 mL, 138 mmol) vào dung dịch được khuấy của 2-bromo-5-clobenzonitril (10 g, 46 mmol) và $Ti(Oi-Pr)_4$ (16,64 mL, 55 mmol) trong THF (200 mL) ở $-78^\circ C$. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ. Bổ sung $BF_3 \cdot Et_2O$ (17,2 mL), và dung dịch này được khuấy trong 16 giờ nữa trước khi nó được làm ngừng bằng dung dịch nước HCl và được rửa bằng EtOAc. Pha nước được điều chỉnh đến độ pH ~ 10 bằng dung dịch nước NaOH, và được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các lớp hữu cơ được thu gom được cô tạo ra sản

phẩm thô, sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký tạo ra hợp chất ở đề mục (2 g, hiệu suất 17,6%). MS: 246,7 ($M+H^+$, 1Cl) dưới dạng chất dầu.

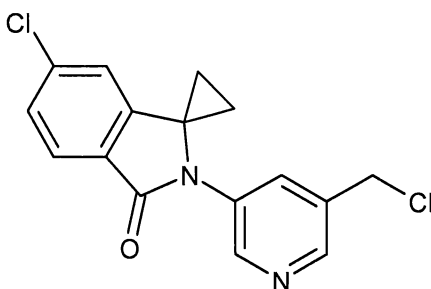
[B] 6'-Clospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-3'-on



Hỗn hợp của 1-(2-bromo-5-clophenyl)xyclopropanamin (2 g, 8,1 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,2 g), DIPEA (3,1 g, 24,3 mmol) trong DMF (20 mL) được khuấy trong nồi hấp trong 2 MPa CO (g) ở 130°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (300 mL), và được rửa bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký tạo ra hợp chất ở đề mục (700 mg, hiệu suất 44,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: 193,8 ($M+H^+$, 1Cl).

Chất trung gian A-22-1

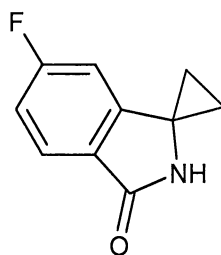
6'-clo-2'-(5-(clometyl)pyridin-3-yl)spiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-3'-on



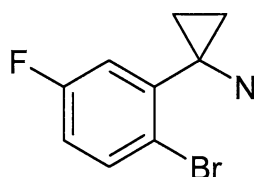
Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế chất trung gian A-12-1, hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 320,1 ($M+H^+$).

Chất trung gian A-23

6'-flospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-3'-on

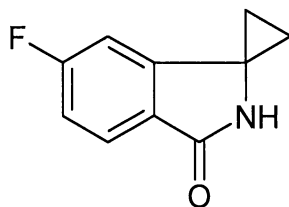


[A] 1-(2-bromo-5-fluorophenyl)-cyclopropylamine



Bổ sung EtMgBr (3,67 mL, 11 mmol) vào dung dịch được khuấy của 2-bromo-5-fluorobenzonitril (1 g, 5 mmol) và $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (1,81 mL, 5,5 mmol) trong ete (20 mL) ở -78°C . Sau khi khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 10 phút, dung dịch này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ. Bổ sung $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (1,25 mL) trước khi nó được khuấy trong 1 giờ nữa. Sau khi bổ sung dung dịch nước HCl 1 N (15 mL) và ete (30 mL), bổ sung dung dịch nước NaOH (10%, 45 mL) để tạo ra hai pha trong. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (30 mL x 5). Các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột (PE:EA = 5:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (800 mg, 70%) dưới dạng chất dầu.

[B] 6'-flospiro[cyclopropan-1,1'-isoindolin]-3'-on

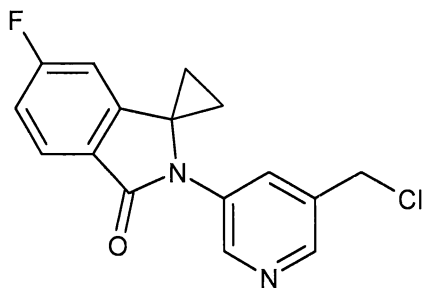


Dung dịch của 1-(2-bromo-5-fluorophenyl)-cyclopropylamine (4,2 g, 18,3 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,42 g), DIPEA (7 g, 54,8 mmol) trong 40 mL DMF được gia nhiệt ở nhiệt độ 130°C trong 2 MPa CO trong 12 giờ. Sau khi nó được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung EtOAc, dung dịch này được rửa bằng nước muối. Làm khô lớp

hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột tạo ra hợp chất ở đề mục (0,3 g, hiệu suất 65,2%) dưới dạng chất rắn, trong khi thu hồi được 3,3 g nguyên liệu ban đầu.

Chất trung gian A-23-1

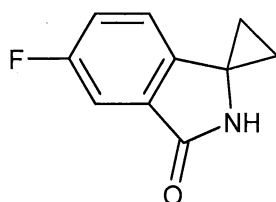
2'-(5-(Clometyl)pyridin-3-yl)-6'-flospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-3'-on



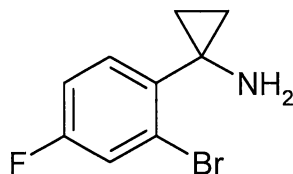
Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế chất trung gian A-12-1, thu được hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 303,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Chất trung gian A-24

5'-flospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-3'-on



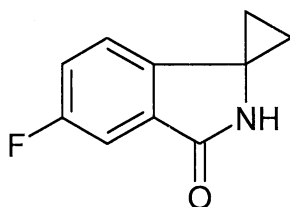
[A] 1-(2-bromo-4-flophenyl)xyclopropanamin



Bổ sung từng giọt EtMgBr (18,3 mL, 55 mmol) vào dung dịch được khuấy của 2-bromo-4-flobenzonitril (5 g, 25 mmol) và $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ (9,05 mL, 27,5 mmol) trong ete (100 mL) ở -78°C . Dung dịch này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy

trong 1 giờ trước khi bổ sung $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (6,25 mL) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ nữa. Dung dịch phản ứng được làm ngừng bằng dung dịch 1 N HCl, và được rửa bằng EtOAc. Lớp nước được điều chỉnh đến độ pH~10 bằng dung dịch nước NaOH (2 N) và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn này sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột tạo ra hợp chất ở đề mục (3,0 g, hiệu suất 52,2%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

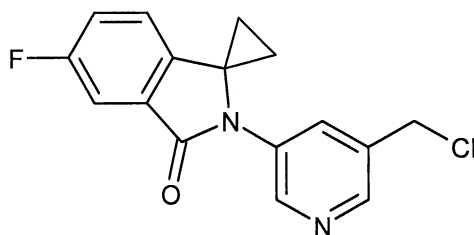
[B] 5'-flospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-3'-on



Hỗn hợp của 1-(2-bromo-4-flophenyl)xyclopropanamin (3,0 g, 17,4 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,4 g), DIPEA (5,05 g, 39,1 mmol) trong DMF (40 mL) được khuấy trong nồi hấp trong 2 MPa CO (g) ở nhiệt độ 130°C trong 16 giờ. Sau đó hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (300 mL) và được rửa bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký tạo ra hợp chất ở đề mục (600 mg, hiệu suất 26%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Chất trung gian A-24-1

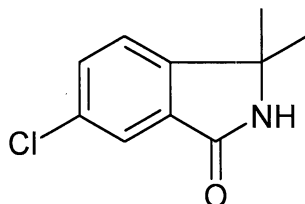
2'-(5-(Clometyl)pyridin-3-yl)-6'-flospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-3'-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế chất trung gian A-12-1, thu được hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 303,1 ($M+H^+$).

Chất trung gian A-25

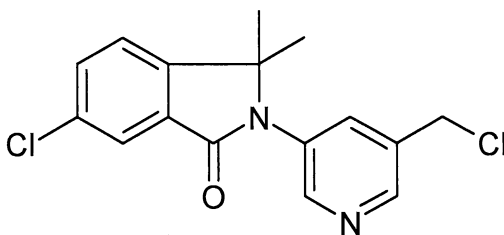
6-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế chất trung gian A-20, sử dụng 2-bromo-4-clo-benzonitril (bước A) và 1-(2-bromo-4-clo-phenyl)-1-metyl-etylamin (bước B) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn (hiệu suất 40%). MS: 196,1 ($M+H^+$).

Chất trung gian A-25-1

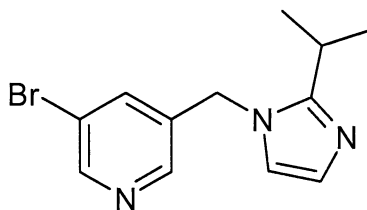
6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



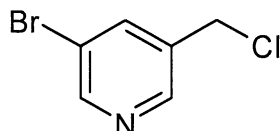
Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế chất trung gian A-12-1, thu được hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 322,1 ($M+H^+$).

Chất trung gian B-1

3-bromo-5-(2-isopropyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin

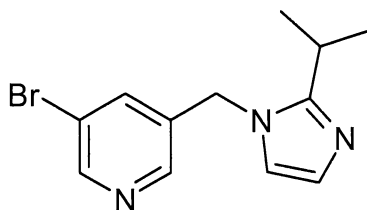


[A] 3-bromo-5-chloromethyl-pyridin



Bổ sung từng giọt thionylclorua (7,59 g, 63,8 mmol) vào dung dịch của (5-bromopyridin-3-yl)metanol (3 g, 16,0 mmol) trong DCM (15 mL) đã được làm lạnh xuống 0°C và được khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được rót lên trên đá/nước (20 mL), được bazơ hóa bằng NaOH đặc (8 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, được rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0 đến 40%-heptan tạo ra hợp chất ở đề mục (3,08 g, 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 206,0, 207,9 (M+H⁺).

[B] 3-bromo-5-(2-isopropyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin

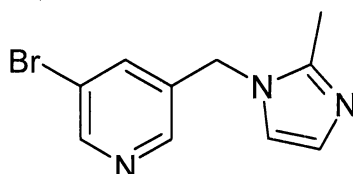


Bổ sung 2-isopropyl-1H-imidazol (0,173 g, 1,57 mmol) vào huyền phù của natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 0,073 g, 1,82 mmol) trong DMF (3 mL) và được khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Sau đó, bổ sung 3-bromo-5-chlorometyl-pyridin (0,25 g, 1,21 mmol) và huyền phù tạo ra được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp này được làm ngừng bằng nước (2 mL) và được chiết bằng EtOAc (2x 10 mL). Các chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh

silicagel, được rửa giải bằng gradien MeOH từ 0 đến 5%-DCM tạo ra hợp chất ở đề mục (0,275 g, 81%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 280,0, 282,0 ($M+H^+$).

Chất trung gian B-2

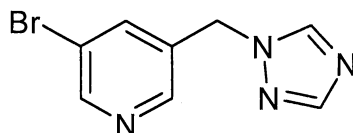
3-bromo-5-(2-metyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế các chất trung gian B-1 [B], 2-metyl-imidazol được kết hợp với 3-bromo-5-clometyl-pyridin (chất trung gian B-1 [A]) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS: 251,9, 254,0 ($M+H^+$).

Chất trung gian B-3

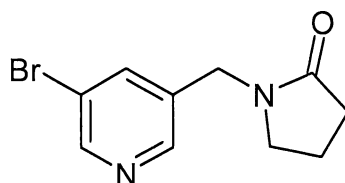
3-bromo-5-[1,2,4]triazol-1-ylmetyl-pyridin



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế các chất trung gian B-1 [B], 1H-1,2,4-triazol được kết hợp với 3-bromo-5-clometyl-pyridin (chất trung gian B-1 [A]) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 238,9, 241,3 ($M+H^+$).

Chất trung gian B-4

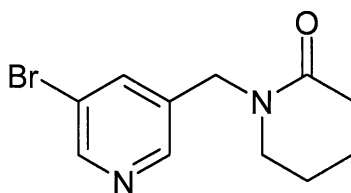
1-(5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-pyrolidin-2-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế các chất trung gian B-1 [B], pyrrolidin-2-on được kết hợp với 3-bromo-5-clomethyl-pyridin (chất trung gian B-1 [A]) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 251,1, 257,1 ($M+H^+$).

Chất trung gian B-5

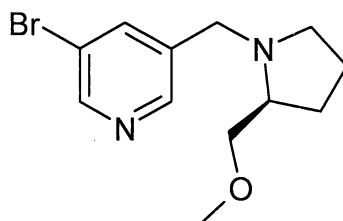
1-(5-bromo-pyridin-3-ylmethyl)-piperidin-2-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế các chất trung gian B-1 [B], piperidin-2-on được kết hợp với 3-bromo-5-clomethyl-pyridin (chất trung gian B-1 [A]) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu không màu. MS: 269,2, 271,2 ($M+H^+$).

Chất trung gian B-6

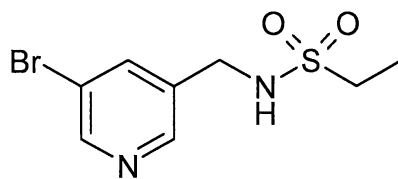
3-bromo-5-((S)-2-metoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế các chất trung gian B-1 [B], (S)-2-(metoxymethyl)pyrrolidin được kết hợp với 3-bromo-5-clomethyl-pyridin (chất trung gian B-1 [A]) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng. MS: 285,0, 286,9 ($M+H^+$).

Chất trung gian B-7

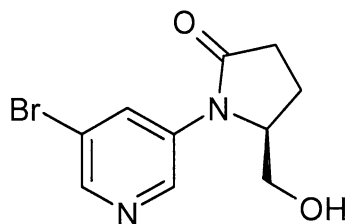
(5-bromo-pyridin-3-ylmethyl)-amit của axit etansulfonic



Bình được nạp 5-bromonicotinaldehyt (2,55 g, 13,7 mmol), etansulfonamit (2,99 g, 27,4 mmol) và toluen (250 mL), sau đó bổ sung từng giọt titan isopropoxit (5,84 g, 20,6 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 115°C qua đêm và sau đó cô trong chân không. Phần cặn được hấp phụ trong DCM (200 mL) và bổ sung từng phần MeOH (200 mL) và NaBH₄ (1,04 g, 27,4 mmol) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 30 phút và sau đó được rót vào nước (100 mL) và huyền phù tạo ra được lọc qua tấm dicalit. Rửa lớp dicalit bằng DCM (3x 100 mL). Tách lớp chứa nước tạo ra và được chiết bằng DCM (500 mL). Các chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được hấp phụ trước trên silicagel. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, được rửa giải bằng gradien MeOH từ 0 đến 5% -DCM tạo ra hợp chất ở đề mục (3,01 g, 79%) dưới dạng chất rắn màu cam. MS: 279,0, 281,0 (M+H⁺).

Chất trung gian B-8

(S)-1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-5-hydroxymetyl-pyrrolidin-2-on

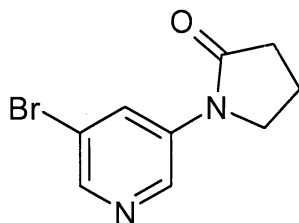


Trong ống được gắn kín, 3,5-dibromopyridin (0,5 g, 2,11 mmol) được kết hợp với (S)-5-(hydroxymetyl)pyrrolidin-2-on (0,243 g, 2,11 mmol), đồng (I) iodua (0,040 g, 0,021 mmol), kali cacbonat (0,583 g, 4,22 mmol) và *N,N'*-dimetyletylendiamin (0,037g, 0,042 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được lọc qua dicalit và được rửa bằng DCM. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh

silicagel, được rửa giải bằng gradien MeOH từ 0 đến 10% - DCM tạo ra hợp chất ở đề mục (0,140 g, 25%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 271,1, 273,1 ($M+H^+$).

Chất trung gian B-9

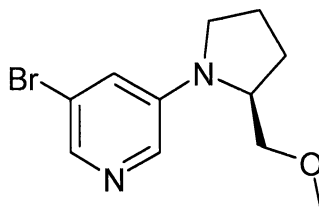
1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-2-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế chất trung gian B-8, pyrrolidin-2-on được kết hợp với 3,5-dibromopyridin tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 241,0, 243,0 ($M+H^+$).

Chất trung gian B-10

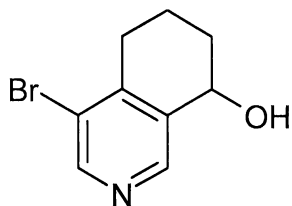
3-bromo-5-((S)-2-metoxymetyl-pyrrolidin-1-yl)-pyridin



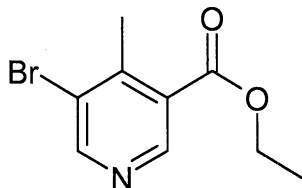
Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 135 [B], (S)-2-metoxymetyl-pyrrolidin được phản ứng với 3,5-dibromopyridin với sự có mặt của $Pd_2(dba)_3$, *rac*-BINAP và natri *tert*-butoxit để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng. MS: 271,1, 273,1 ($M+H^+$).

Chất trung gian B-11

4-bromo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-ol

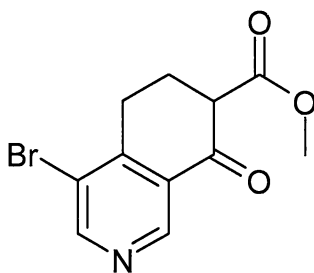


[A] Ethyl 5-bromo-4-metylnicotinat



Bổ sung EDCI (10,9 g, 55,5 mmol) và DMAP (566 mg, 4,63 mmol) vào huyền phù màu nâu nhạt đã được khuấy của axit 5-bromo-4-metylnicotinic (10,00 g, 46,3 mmol) và etanol (2,97 mL) trong DCM (231 mL) ở 0°C trong môi trường argon; tiếp tục khuấy qua đêm và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được rót lên trên dung dịch nước KH_2PO_4 10%, tiếp theo chiết bằng AcOEt (3 lần). Pha hữu cơ được rửa một lần bằng dung dịch nước KH_2PO_4 10%, bằng NaHCO_3 bão hòa và bằng dung dịch nước NaCl bão hòa. Các pha hữu cơ được thu gom được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất ở đề mục (9,49 g, 84%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS: 244,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1Br).

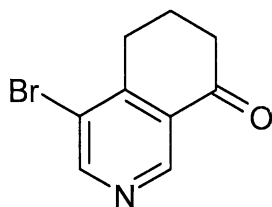
[B] Metyl 4-bromo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-7-cacboxylat



Bổ sung ethyl 5-bromo-4-metylnicotinat (7,04 g, 28,8 mmol) trong THF (28,8 mL) trong khoảng thời gian 20 phút vào dung dịch của LDA (31,7 mmol) [được tạo ra từ *N,N*-diisopropylamin (4,52 ml, 31,7 mmol) và *n*-butyllithi (19,8 mL, 31,7 mmol, 1,6M trong hexan) trong 144 mL THF] ở -78°C. Dung dịch màu đỏ sẫm tạo ra được khuấy

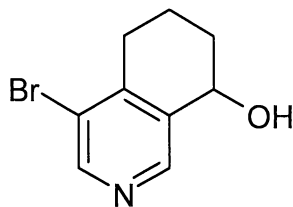
trong 20 phút, sau đó bổ sung methyl acrylat (6,21 g, 72,1 mmol) trong THF (28,8 mL) trong 15 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ nữa, sau đó bổ sung dung dịch nước AcOH 10% (tạo ra độ pH = 4-5) và phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi làm bay hơi, phần cặn được rót lên trên dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô (Na₂SO₄) và cô tạo ra hợp chất ở đề mục (7,80 g, 95% với độ tinh khiết 70% với 30% nguyên liệu ban đầu) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS: 284,0 (M+H⁺, 1Br).

[C] 4-bromo-6,7-dihydroisoquinolin-8(5H)-on



Hòa tan sản phẩm thô methyl 4-bromo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-7-carboxylat (7,79 g, 27,4 mmol) (một lượng nhỏ nguyên liệu không được hòa tan) trong dung dịch nước HCl 6M (84,1 mL, 505 mmol) và được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 2,5 giờ. Cô dung dịch axit này trong chân không, được tạo huyền phù trong nước (khoảng 25 mL), được làm lạnh trong đá và được bazơ hóa bằng KOH 6,0 M. Dung dịch nước được chiết bằng ete (2 lần) và CH₂Cl₂ (3 lần), các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc tạo ra hợp chất ở đề mục (4,30 g, 69%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS: 226,0 (M+H⁺, 1Br).

[D] 4-bromo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-ol

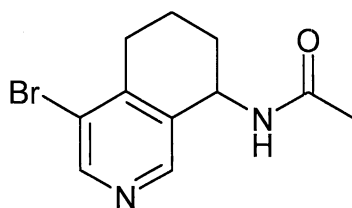


4-bromo-6,7-dihydroisoquinolin-8(5H)-on (2,135 g, 9,44 mmol) được tạo huyền phù trong MeOH (18,9 mL), được làm lạnh xuống 0°C và được xử lý bằng NaBH₄ (357 mg, 9,44 mmol) thành 5 phần trong hơn 30 phút; sau đó, phản ứng này được khuấy

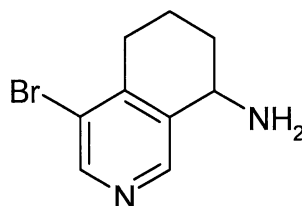
trong 3/4 giờ ở 0 °C (TLC sau 30 phút cho thấy không còn nguyên liệu ban đầu). AcOH sau đó được bổ sung từng giọt cho đến khi độ pH ~ 5-6 và hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi. Phần cặn được pha loãng bằng nước và được rót lên trên dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa tiếp theo chiết bằng EtOAc (3 lần). Rửa các lớp hữu cơ một lần bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và dung dịch nước NaCl 10%, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn được tái hòa tan trong CH₂Cl₂, được làm bay hơi với n-pentan (3 lần), mỗi lần đến khoảng 20 ml, trong khi sản phẩm kết tủa; sau đó, dung môi được gạn ra và rửa phần cặn bằng n-pentan và làm khô trong môi trường chân không cao tạo ra hợp chất ở đề mục (1,98 g, 92%) dưới dạng dầu nhớt màu nâu đậm. MS: 227 (M⁺, 1Br).

Chất trung gian B-12

N-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-yl)propionamit



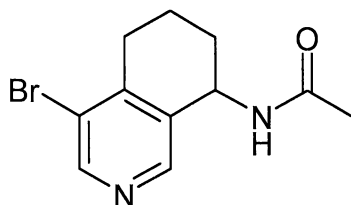
[A] 4-bromo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-amin



4-bromo-6,7-dihydroisoquinolin-8(5*H*)-on (chất trung gian B-11 [C]) (4,81g, 21,3 mmol), titan (IV) isopropoxit (12,1 g, 42,6 mmol) và amoniac, dung dịch 2,0 M trong MeOH (53,2 mL, 106 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C và bổ sung từng phần NaBH₄ (1,21 g, 31,9 mmol) trong hơn 10 phút; khuấy hỗn hợp tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ nữa. Phản ứng này được làm ngừng bằng cách rót nó vào dung dịch nước amoni hydroxit 25%, chất kết tủa được lọc và được rửa bằng EtOAc (3 lần, mỗi lần được tạo huyền phù trong

AcOEt và được khuấy trong 5 phút). Tách lớp hữu cơ và lớp nước còn lại được chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được thu gom được chiết bằng HCl 1M. Rửa các chất chiết axit chứa nước bằng etyl axetat (1 lần), sau đó được xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit (2 M) để tạo ra pH 10-12 và được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất chiết hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4), và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (4,11 g, 85%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS: 225 (M^+ , 1Br).

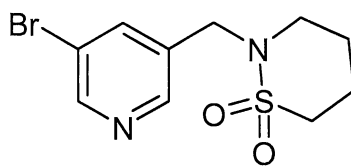
[B] N-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-yl)propionamit



Bổ sung EDCI (63,3 mg, 0,330 μmol) vào dung dịch màu nâu đã được khuấy của 4-bromo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-amin (318 mg, 1,4 mmol) và axit propionic (114 mg, 1,54 mmol) trong CH_2Cl_2 (7,0 mL) ở 0°C trong môi trường argon. Tiếp tục khuấy qua đêm và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên dung dịch nước KH_2PO_4 10%, tiếp theo chiết bằng AcOEt (3 lần). Pha hữu cơ được rửa một lần bằng dung dịch nước KH_2PO_4 10%, dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và bằng dung dịch nước NaCl bão hòa; các pha hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Hòa tan phần cặn trong CH_2Cl_2 , được làm bay hơi với n-pentan (3 lần) mỗi lần đến khoảng 10ml, trong khi sản phẩm kết tủa; sau đó, dung môi được gạn ra và phần cặn được rửa hai lần bằng n-pentan để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,365 g, 92%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS: 283,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1Br).

Chất trung gian B-13

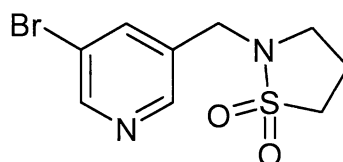
2-(5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-[1,2]thiazinan 1,1-dioxit



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế các chất trung gian B-1 [B], [1,2]thiazinan 1,1-dioxit được kết hợp với 3-bromo-5-clometyl-pyridin (chất trung gian B-1 [A]) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS: 305,1, 307,1 ($M+H^+$).

Chất trung gian B-14

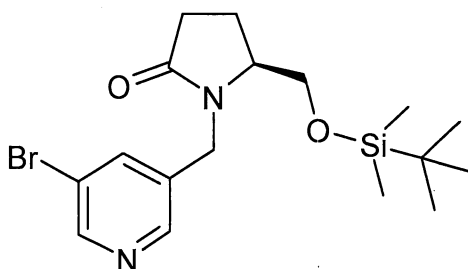
3-bromo-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isothiazolidin-2-ylmetyl)-pyridin



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế các chất trung gian B-1 [B], isothiazolidin 1,1-dioxit được kết hợp với 3-bromo-5-clometyl-pyridin (chất trung gian B-1 [A]) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 290,9, 292,8 ($M+H^+$).

Chất trung gian B-15

(S)-1-(5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-5-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-pyrrolidin-2-on

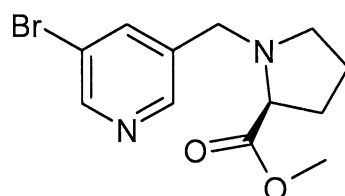


Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế các chất trung gian B-1 [B], (S)-5-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-pyrrolidin-

2-on được kết hợp với 3-bromo-5-clometyl-pyridin (chất trung gian B-1 [A]) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu không màu. MS: 399,2, 401,2 ($M+H^+$).

Chất trung gian B-16

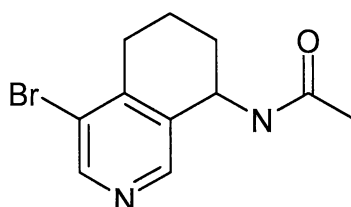
Metyl este của axit (S)-1-(5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-pyrrolidin-2-cacboxylic



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế các chất trung gian B-1 [B], metyl este của axit (S)-pyrrolidin-2-cacboxylic được kết hợp với 3-bromo-5-clometyl-pyridin (chất trung gian B-1 [A]) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 299,2, 301,1 ($M+H^+$).

Chất trung gian B-17

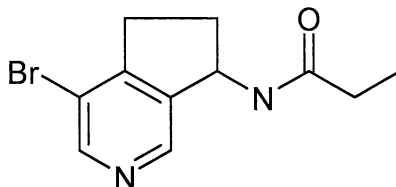
N-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl)-axetamit



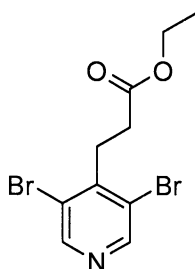
Bổ sung axetyl clorua (0,106 mL, 1,4 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 4-bromo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-amin (chất trung gian B-12 [A], 318 mg, 1,4 mmol) và Et_3N (3,0 mL) trong DCM (10 mL) ở $0^\circ C$ và tiếp tục khuấy ở $0^\circ C$ trong 1 giờ. Hỗn hợp tạo ra được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, được rửa giải bằng gradien EtOAc 0 đến 50% - heptan tạo ra hợp chất ở đề mục (346 mg, 92%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 269,1 & 271,1 ($M+H^+$).

Chất trung gian B-18

N-(4-bromo-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl)-propionamit

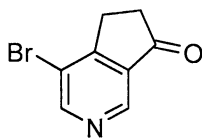


[A] Ethyl 3-(3,5-dibromopyridin-4-yl)propanoat



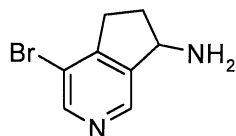
Bổ sung dung dịch của 3,5-dibromo-4-methylpyridin (20 g, 0,08 mol) trong THF (50 mL) trong khoảng thời gian 1 giờ vào dung dịch của LDA (0,088 mol) [được tạo ra từ N,N-diisopropylamin (8,9 g, 0,088 mol) và n-butyllithi (35 mL, 0,088 mol, 2,5 M trong hexan) trong 400 mL THF] ở -78°C . Dung dịch màu đỏ sẫm tạo ra được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút trước khi bổ sung etylbromoacetat (33,4 g, 0,2 mol) trong THF (50 mL) trong khoảng thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2,5 giờ nữa ở nhiệt độ -78°C trước khi bổ sung AcOH 10% (tạo ra ở độ pH = 4-5). Hỗn hợp phản ứng này sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi làm bay hơi các dung môi, phần cặn được rót vào dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và được chiết bằng EtOAc (100 mL x 3). Các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột tạo ra hợp chất ở đề mục (9 g, 33,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: 337,7($\text{M}+\text{H}^+$, 2Br).

[B] 4-bromo-5H-xyclopenta[c]pyridin-7(6H)-on



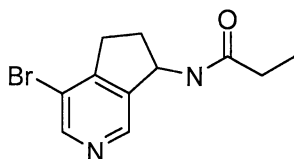
Bổ sung từ từ n-BuLi (9,52 mL, 23,8 mmol, 2,5 M trong hexan) vào dung dịch của ethyl 3-(3,5-dibromopyridin-4-yl)propanoat (4 g, 11,9 mmol) trong THF (60 mL) trong khi giữ nhiệt độ bên trong dưới -70°C . Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ dưới -65°C trong 2 giờ nữa. Phản ứng này được làm ngừng bằng nước và sau đó được chiết bằng EtOAc (100 mL x 3). Các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn này sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột tạo ra hợp chất ở đề mục (1,2 g, 47,6%) dưới dạng chất rắn. MS: 213,7 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1Br).

[C] 4-bromo-6,7-dihydro-5H-[2]pyridin-7-ylamin



Bổ sung $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ (4,8 g, 62 mmol), NaCNBH_3 (315 mg, 5 mmol) và 4-bromo-5H-xyclopenta[c]pyridin-7(6H)-on (1,0 g, 4,15 mmol) trong EtOH (10 mL) vào lọ vi sóng được gắn kín. Hỗn hợp này phải qua bức xạ vi sóng ở nhiệt độ 130°C trong 4 phút. Sau khi phần lớn EtOH được làm bay hơi dưới áp suất giảm, nó được xử lý bằng dung dịch nước NaOH 2 N cho đến khi độ pH >10 và được chiết bằng EtOAc (50 mL x2). Các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô ở đề mục (800 mg), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: 212,9 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1Br).

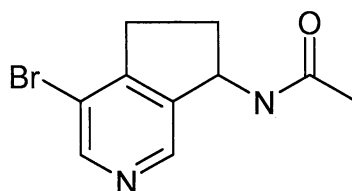
[D] N-(4-bromo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[c]pyridin-7-yl)propionamit



Bổ sung propionyl clorua (219 mg, 2,38 mmol) vào dung dịch của 4-bromo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[c]pyridin-7-amin (650 mg, 3,05 mmol, độ tinh khiết 65%) và Et₃N (400 mg, 3,97 mmol) trong THF (20 mL) ở 0°C và tiếp tục khuấy trong 2 giờ. Bổ sung nước (10 mL) và EtOAc (10 mL) và lớp chứa nước được chiết bằng EtOAc (10 mL x3). Các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký cột tạo ra hợp chất ở đề mục (200 mg, 37,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 270,9 (M+H⁺, 1Br).

Chất trung gian B-19

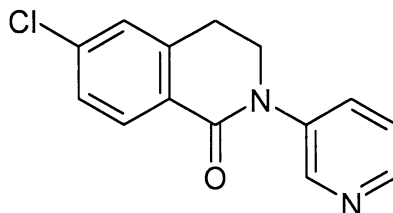
N-(4-bromo-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl)-axetamit



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều trị chất trung gian B-18 (bước D), thu được hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axetyl clorua làm nguyên liệu ban đầu. MS: 256,9 (M+H⁺, 1Br).

Ví dụ 1

6-clo-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on

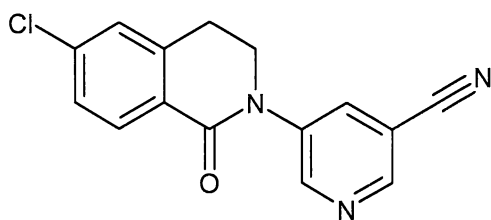


Trong ống được gắn kín, 3-bromopyridin (0,1 g, 0,633 mmol) được kết hợp với 6-clo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (chất trung gian A-2) (0,115 g, 633 mmol), đồng (I) iodua (0,012 g, 0,063 mmol), kali cacbonat (0,175 g, 1,27 mmol) và N,N'-dimetyletylendiamin (0,013g, 0,127 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL). Hỗn hợp phản

ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được lọc qua dicalit và được rửa bằng DCM. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, được rửa giải bằng gradien EtOAc 5 đến 100% - heptan tạo ra hợp chất ở đề mục (0,107 g, 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 259,1 (M+H⁺).

Ví dụ 2

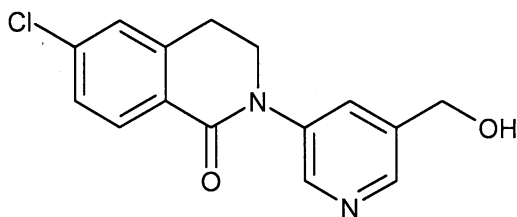
5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-nicotinonitril



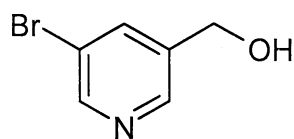
6-clo-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) (36 mg, 0,2 mmol), 5-bromo-nicotinonitril (73 mg, 0,4 mmol), CuI (3,8 mg, 0,02 mmol), (1*S*, 2*S*)-xyclohexan-1,2-diamin (4,5 mg, 0,04 mmol) và Cs₂CO₃ (130 mg, 0,4 mmol) được hòa tan trong dioxan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được cho qua phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 2,5 giờ trước khi nó được rót vào H₂O (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2x 25 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (15 mg, 26%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 284,1 (M+H⁺).

Ví dụ 3

6-clo-2-(5-hydroxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on

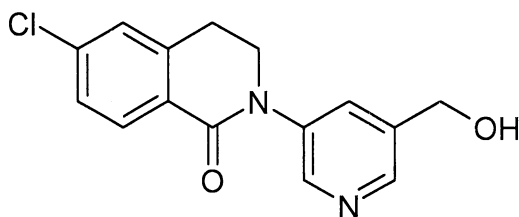


[A] (5-bromo-pyridin-3-yl)-metanol



Bổ sung natri bohýdrua (2,2 g, 59,1 mmol) ở 0°C vào huyền phù của 5-bromo-pyridin-3-carbaldehyt (10,0 g, 53,7 mmol) trong MeOH (100 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ trước khi nó được làm ngừng bằng cách bổ sung nước (5,0 mL). Làm bay hơi dung môi tạo ra dầu có màu vàng nhạt, dầu này được tái hòa tan trong EtOAc và được rửa bằng nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (9,6 g, 95%) dưới dạng dầu không màu. MS: 188,0 & 190,0 (M+H⁺).

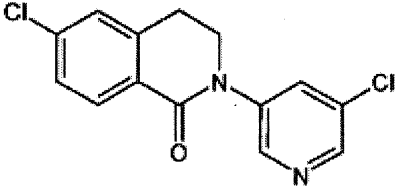
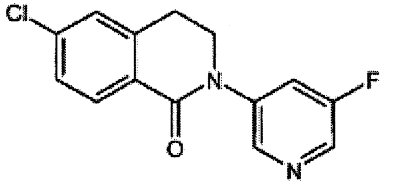
[B] 6-clo-2-(5-hydroxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on

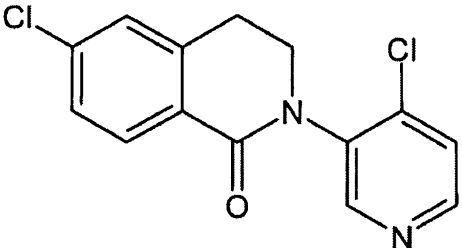
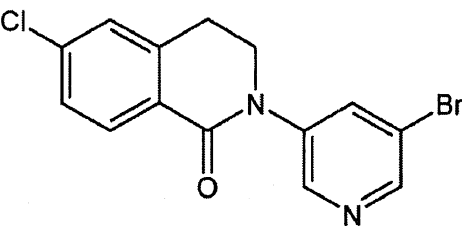


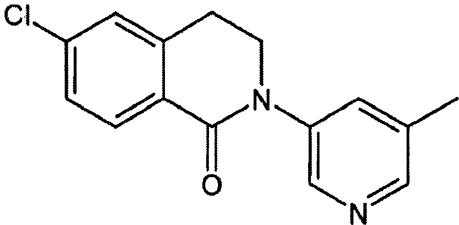
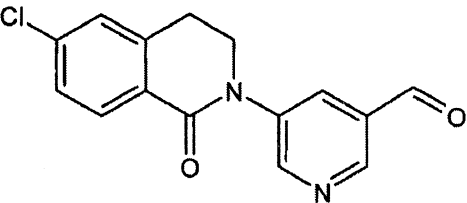
Trong ống được đậy kín dung tích 25mL, (5-bromo-pyridin-3-yl)-metanol (900 mg, 4,8 mmol), 6-clo-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) (800 mg, 4,4 mmol), CuI (200 mg, 1,1 mmol), Cs₂CO₃ (3,0 g, 9,2 mmol) và (+)-(S,S)-1,2-diaminoxyclohexan (0,4 mL, 3,2 mmol) được hòa tan trong dioxan (8,0 mL). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C trong 3 giờ trước khi nó rót vào H₂O (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 125 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel (gradient EtOAc 30-100% -hexan) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,1 g, 90%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 289,2 (M+H⁺).

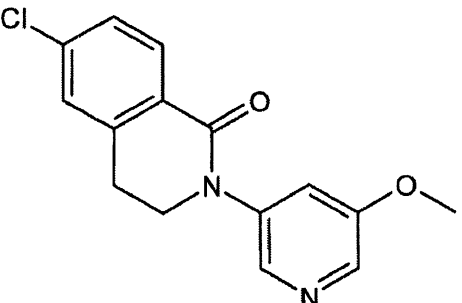
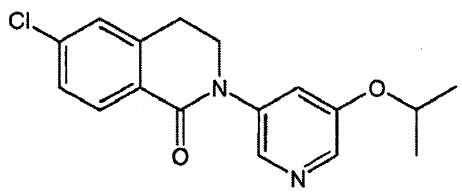
Các hợp chất dưới đây được liệt kê trong Bảng 1 được điều chế tương tự với các quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở các ví dụ 1, 2 hoặc 3[B] bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp.

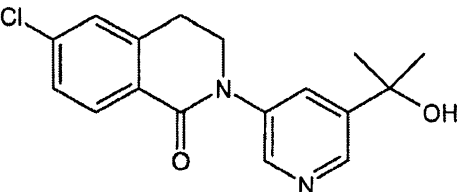
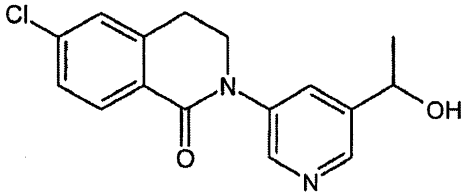
Bảng 1

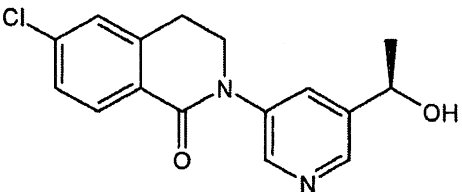
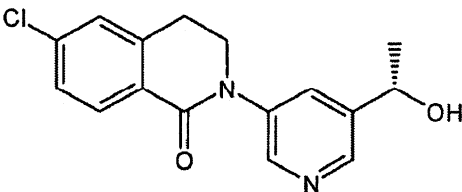
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
4	6-clo-2-(5-clo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  293,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 1-bromo-3-clo-benzen	2
5	6-clo-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  277,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-5-flo-pyridin	3[B]

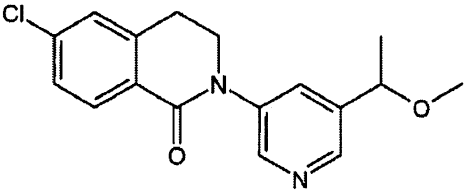
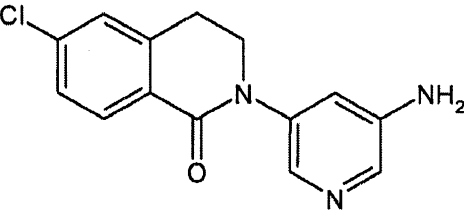
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
6	6-clo-2-(4-clo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  293,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-4-clo-pyridin	2
7	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  337,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-5-iodo-pyridin	2

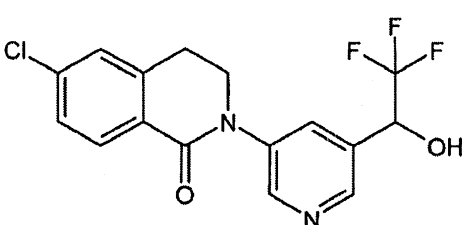
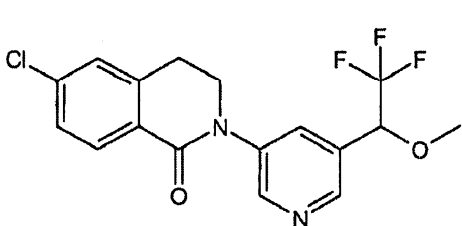
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
8	6-clo-2-(5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  273,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-5-metyl-pyridin	3[B]
9	5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-carbaldehyt  287,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 5-bromo-pyridin-3-carbaldehyt	2

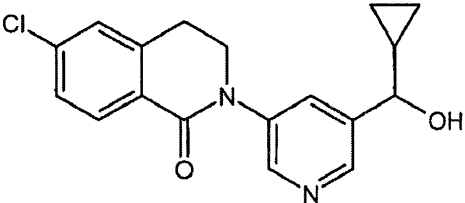
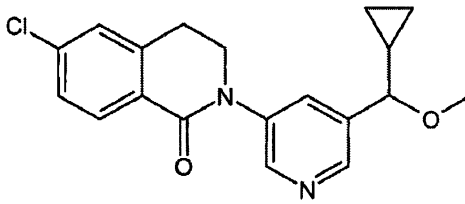
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
10	6-clo-2-(5-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on 	6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-5-metoxypyridin	1
11	6-clo-2-(5-isopropoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  317,2	6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-5-isopropoxy-pyridin	2

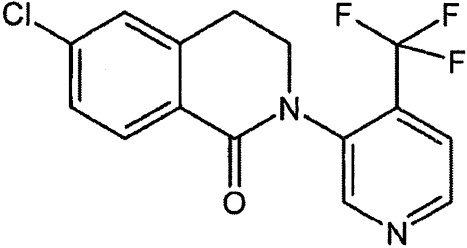
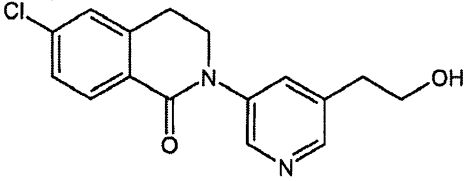
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
12	6-clo-2-[5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  317,2	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-propan-2-ol	2
13	6-clo-2-[5-(1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  303,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-etanol	2

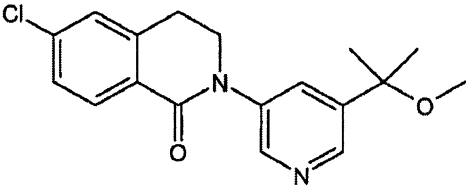
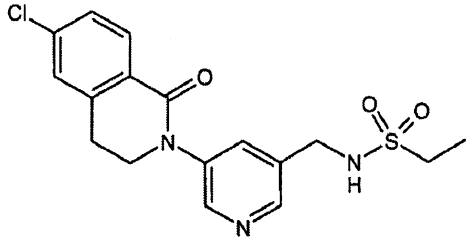
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
14	6-clo-2-[5-((R)-1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  303,1	6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và (R)-1-1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-etanol	2
15	6-clo-2-[5-((S)-1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  303,1	6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và (S)-1-1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-etanol	2

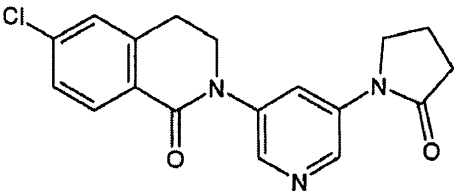
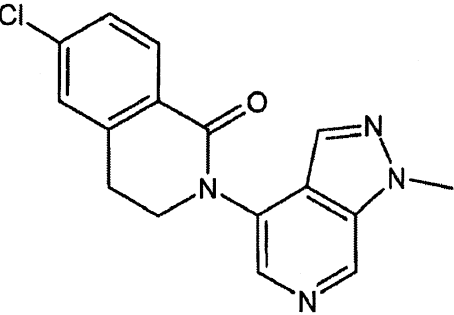
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
16	6-clo-2-[5-(1-metoxi-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  317,2	6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-5-(1-metoxi-etyl)-pyridin	2
17	2-(5-aminopyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  274,1	6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 5-bromo-pyridin-3-ylamin	2

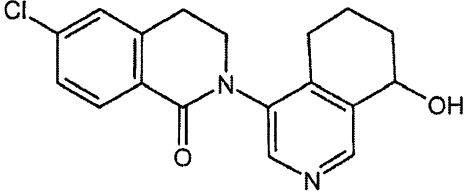
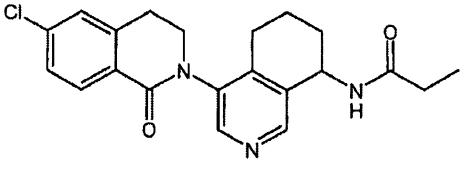
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
18	6-clo-2-[5-(2,2,2-triflo-1-hydroxy-ethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  357,2	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-2,2,2-triflo-etanol	2
19	6-clo-2-[5-(2,2,2-triflo-1-metoxi-ethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  371,2	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-5-(2,2,2-triflo-1-metoxi-ethyl)-pyridin	2

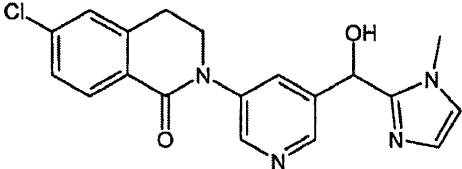
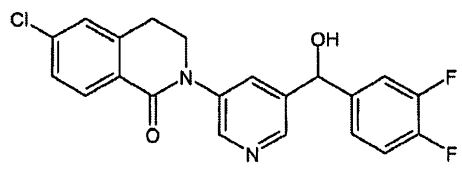
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
20	6-clo-2-[5-(xyclopropyl-hydroxymetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  329,2	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và (5-bromo-pyridin-3-yl)-xyclopropyl-metanol	2
21	6-clo-2-[5-(xyclopropyl-metoxymetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  343,2	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-5-(xyclopropyl-metoxymetyl)-pyridin	2

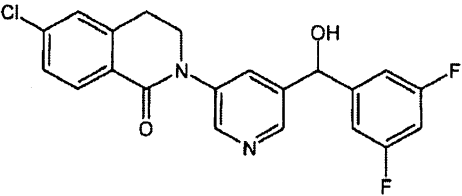
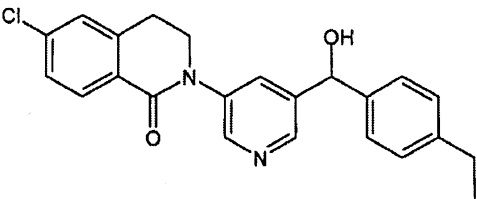
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
22	6-clo-2-(4-triflometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  327,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-4-triflometyl-pyridin	3[B]
23	6-clo-2-[5-(2-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  303,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-etanol	2

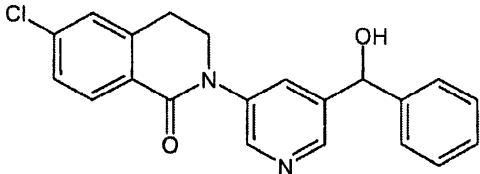
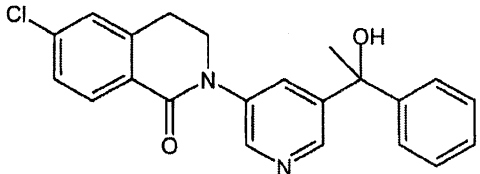
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
24	6-clo-2-[5-(1-metoxý-1-metyl-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  331,2	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-5-(1-metoxý-1-metyl-etyl)-pyridin	2
25	[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic  380,1	6-clo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2<i>H</i>)-on (chất trung gian A-2) và (5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-amit của axit etansulfonic (chất trung gian B-7)	1

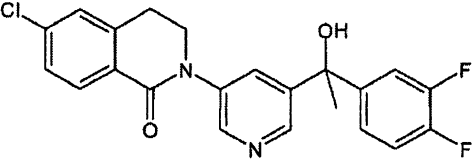
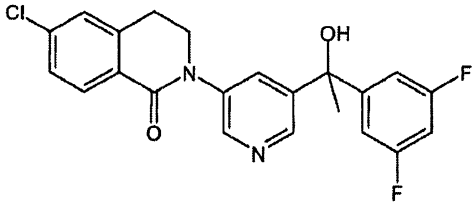
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
26	6-clo-2-[5-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  342.0	6-clo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2<i>H</i>)-on (chất trung gian A-2) và 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-2-on (chất trung gian B-9)	1
27	6-clo-2-(1-metyl-1<i>H</i>-pyrazolo[3,4-<i>c</i>]pyridin-4-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  313,2	6-clo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2<i>H</i>)-on (chất trung gian A-2) và 4-bromo-1-metyl-1<i>H</i>-pyrazolo[3,4-<i>c</i>]pyridin	1

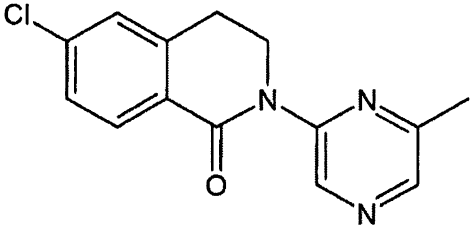
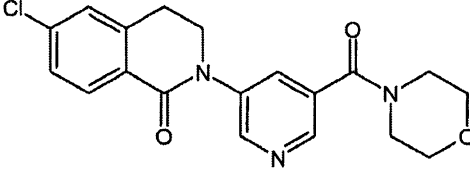
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
28	6-clo-8'-hydroxy-3,4,5',6',7',8'-hexahydro-[2,4']biisoquinolinyll-1-on  329,1	6-clo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2<i>H</i>)-on (chất trung gian A-2) và 4-bromo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-ol (chất trung gian B-11)	1
29	<i>N</i>-(6-clo-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahydro-1<i>H</i>-[2,4']biisoquinolinyll-8'-yl)-propionamit  384,1	6-clo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2<i>H</i>)-on (chất trung gian A-2) và <i>N</i>-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-yl)propionamit (chất trung gian B-12)	1

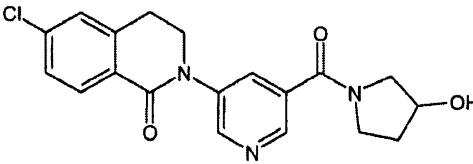
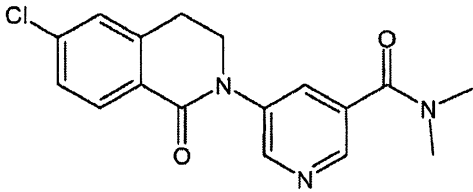
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
30	6-clo-2-{5-[hydroxy-(1-metyl-1<i>H</i>-imidazol-2-yl)-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  369,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và (5-bromo-pyridin-3-yl)-(1-metyl-1<i>H</i>-imidazol-2-yl)-metanol	3[B]
31	6-clo-2-{5-[(3,4-diflo-phenyl)-hydroxy-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  401,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và (5-bromo-pyridin-3-yl)-(3,4-diflo-phenyl)-metanol	3[B]

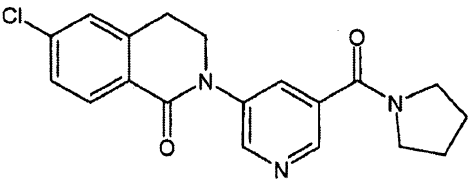
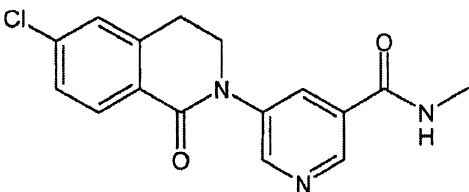
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
32	6-clo-2-{5-[(3,5-diflo-phenyl)-hydroxy-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  401,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và (5-bromo-pyridin-3-yl)-(3,5-diflo-phenyl)-metanol	3[B]
33	6-clo-2-{5-[(4-etyl-phenyl)-hydroxy-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  393,2	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và (5-bromo-pyridin-3-yl)-(4-etyl-phenyl)-metanol	3[B]

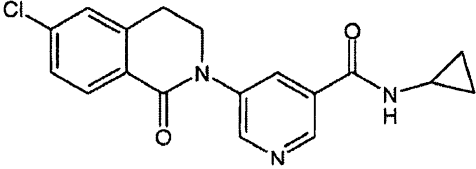
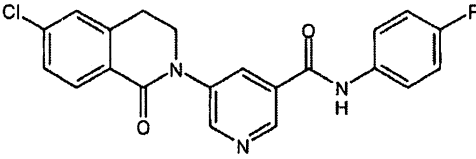
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
34	6-clo-2-[5-(hydroxy-phenyl-metyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  365,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và (5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl-metanol	3[B]
35	6-clo-2-[5-(1-hydroxy-1-phenyl-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  379,2	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-1-phenyl-etanol	3[B]

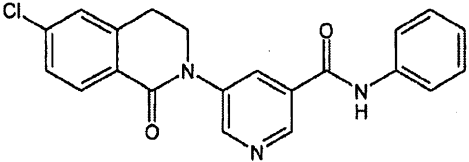
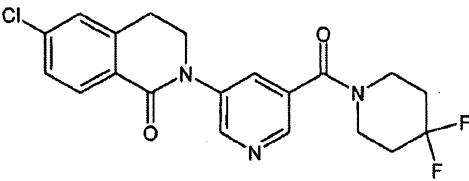
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
36	6-clo-2-{5-[1-(3,4-diflo-phenyl)-1-hydroxy-etyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  415,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-1-(3,4-diflo-phenyl)-etanol	3[B]
37	6-clo-2-{5-[1-(3,5-diflo-phenyl)-1-hydroxy-etyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  415,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-1-(3,5-diflo-phenyl)-etanol	3[B]

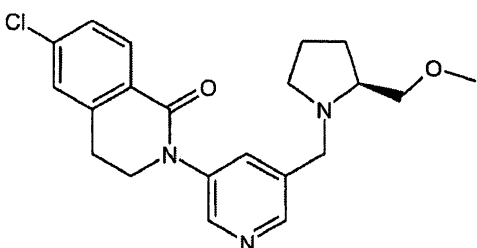
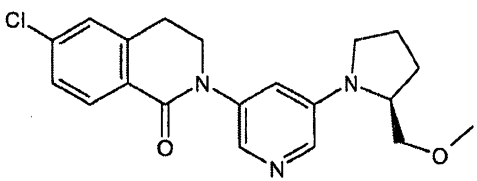
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
38	6-clo-2-(6-metyl-pyrazin-2-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  274,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 2-bromo-6-metyl-pyrazin	3[B]
39	6-clo-2-[5-(morpholin-4-cacbonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  372,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và (5-bromo-pyridin-3-yl)-morpholin-4-yl-metanon	2

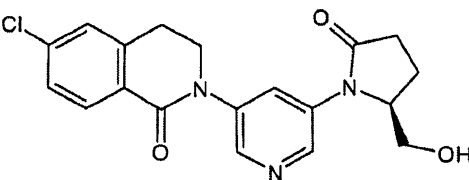
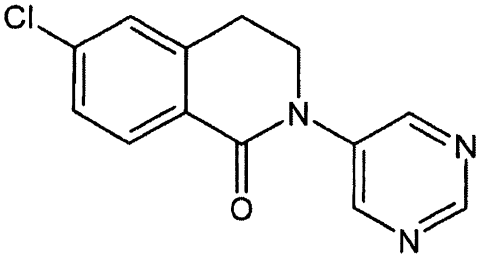
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
40	6-clo-2-[5-(3-hydroxy-pyrolidin-1-cacbonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  372,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và (5-bromo-pyridin-3-yl)-(3-hydroxy-pyrolidin-1-yl)-metanon	2
41	5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-<i>N,N</i>-dimetyl-nicotinamit  330,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 5-bromo-<i>N,N</i>-dimetyl-nicotinamit	2

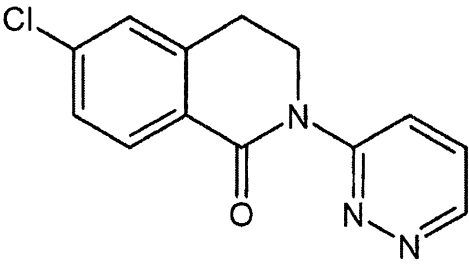
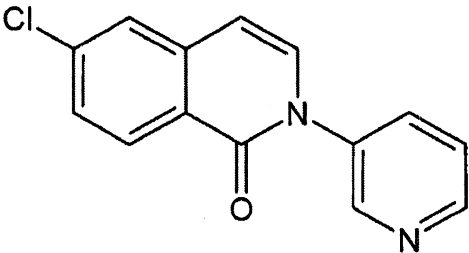
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
42	6-clo-2-[5-(pyrolidin-1-cacbonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  356,2	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và (5-bromo-pyridin-3-yl)-pyrolidin-1-yl-metanon	2
43	5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-<i>N</i>-metyl-nicotinamit  316,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 5-bromo-<i>N</i>-metyl-nicotinamit	2

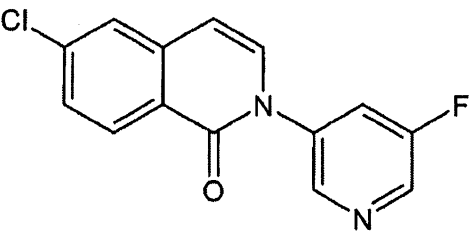
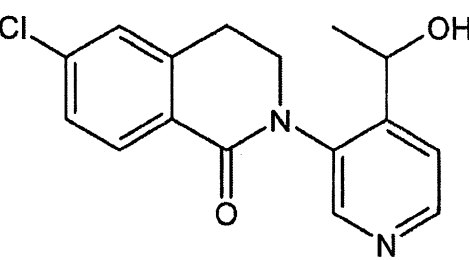
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
44	5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-<i>N</i>-xyclopropyl-nicotinamit  342,2	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 5-bromo-<i>N</i>-xyclopropyl-nicotinamit	2
45	5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-<i>N</i>-(4-flo-phenyl)-nicotinamit  396,0	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 5-bromo-<i>N</i>-(4-flo-phenyl)-nicotin amit	2

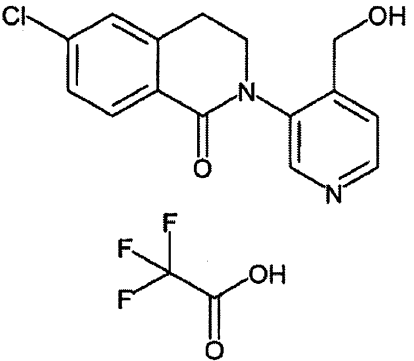
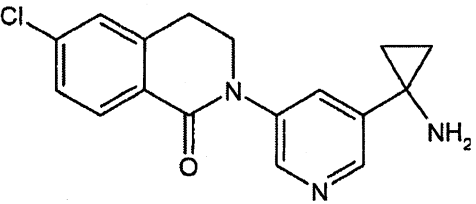
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
46	5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-<i>N</i>-phenyl-nicotinamit  378,2	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 5-bromo-<i>N</i>-phenyl-nicotinamit	2
47	6-clo-2-[5-(4,4-diflo-piperidin-1-cacbonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  406,2	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và (3-bromo-phenyl)-(4,4-diflo-piperidin-1-yl)-metanon	2

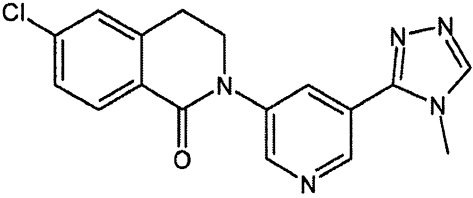
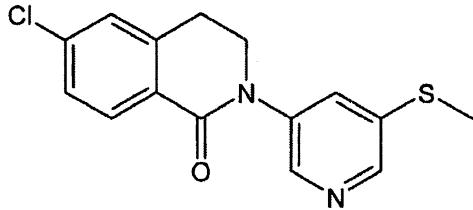
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
48	6-clo-2-[5-((S)-2-metoxymetyl-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  386,3	6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-5-((S)-2-metoxymetyl-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin (chất trung gian B-6)	1
49	6-clo-2-[5-((S)-2-metoxymetyl-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  372,0	6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-5-((S)-2-metoxymetyl-pyrolidin-1-yl)-pyridin (chất trung gian B-10)	1

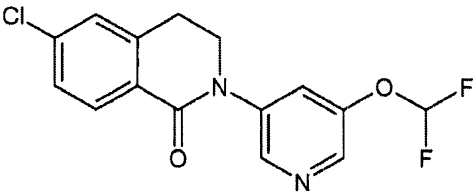
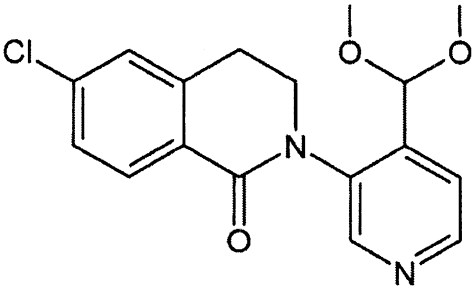
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
50	6-clo-2-[5-((S)-2-hydroxymethyl-5-oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  372,0	6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và (S)-1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-5-hydroxymethyl-pyrrolidin-2-on (chất trung gian B-8)	1
51	6-clo-2-pyrimidin-5-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  260,1	6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 5-bromo-pyrimidin	3[B]

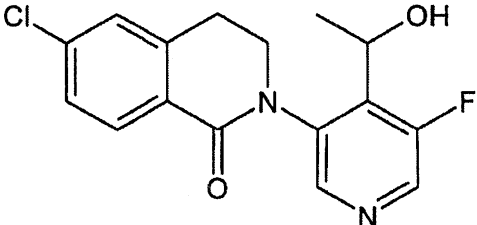
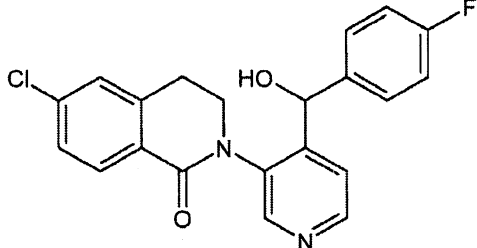
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
52	6-clo-2-pyridazin-3-yl-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  260,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-pyridazin	2
53	6-clo-2-pyridin-3-yl-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  257,1	6-clo-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-6) và 3-bromo-pyridin	3[B]

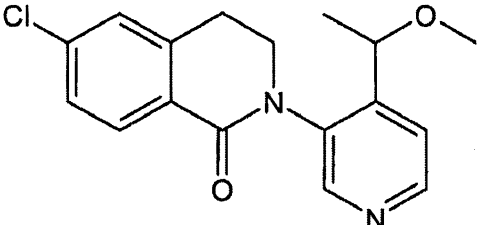
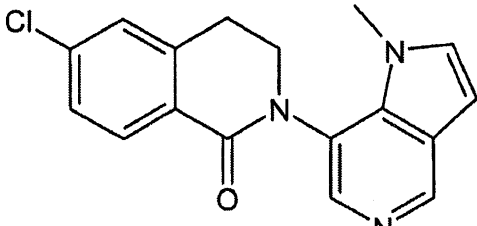
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
54	6-clo-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  275,1	6-clo-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-6) và 3-bromo-5-flo-pyridin	3[B]
55	6-clo-2-[4-(1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  303,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 1-(3-bromo-pyridin-4-yl)-etanol	2

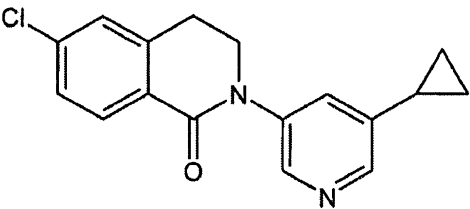
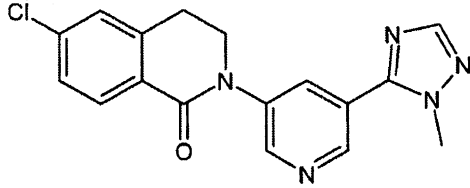
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
56	6-clo-2-(4-hydroxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on; hợp chất với axit triflo-axetic  289,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và (3-bromo-4-pyridin-4-yl)-metanol	2
57	2-[5-(1-amino-xyclopropyl)-pyridin-3-yl]-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  314,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-xyclopropylamin	2

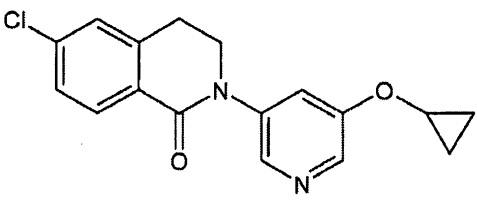
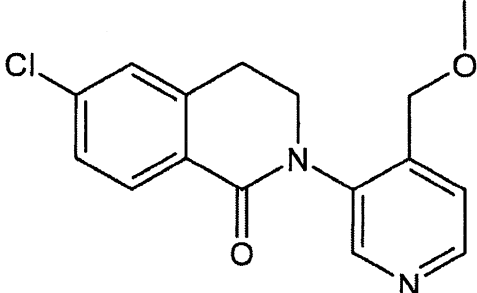
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
58	6-clo-2-[5-(4-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  339,2	6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-5-(4-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridin	2
59	6-clo-2-(5-metylsulfanyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  305,1	6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-5-metylsulfanyl-pyridin	2

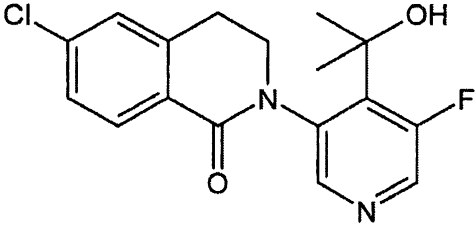
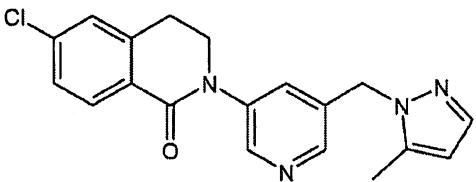
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
60	6-clo-2-(5-diflometoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  325,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-5-diflometoxy-pyridin	2
61	6-clo-2-(4-dimetoxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  333,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-4-dimetoxymetyl-pyridin	2

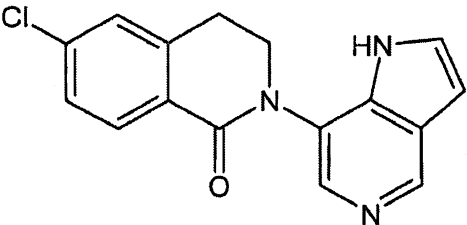
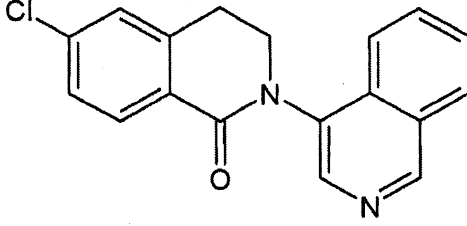
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
62	6-clo-2-[5-flo-4-(1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  321,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 1-(3-bromo-5-flo-pyridin-4-yl)-etanol	2
63	6-clo-2-{4-[(4-flo-phenyl)-hydroxy-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  383,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và (3-bromo-pyridin-4-yl)-(4-flo-phenyl)-metanol	2

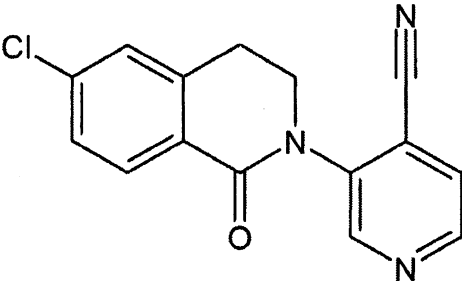
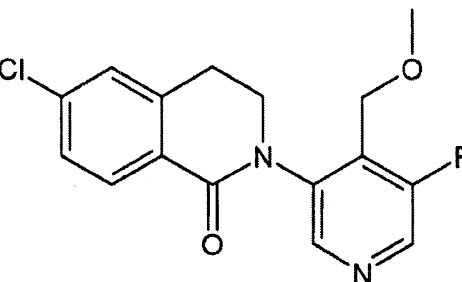
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
64	6-clo-2-[4-(1-metoxi-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  317,1	6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-4-(1-metoxi-etyl)-pyridin	2
65	6-clo-2-(1-metyl-1H-pyrololo[3,2-c]pyridin-7-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  312,1	6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 7-bromo-1-metyl-1H-pyrololo[3,2-c]-pyridin	2

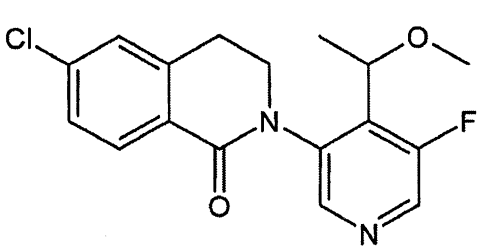
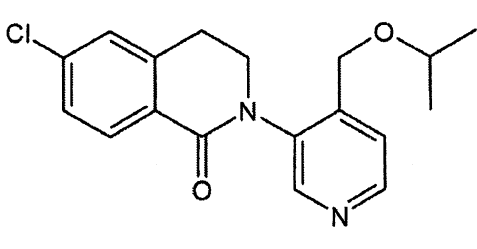
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
66	6-clo-2-(5-xyclopropyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  299,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-5-xyclopropyl-pyridin	2
67	6-clo-2-[5-(2-metyl-2<i>H</i>-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  340,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-5-(2-metyl-2<i>H</i>-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridin	3[B]

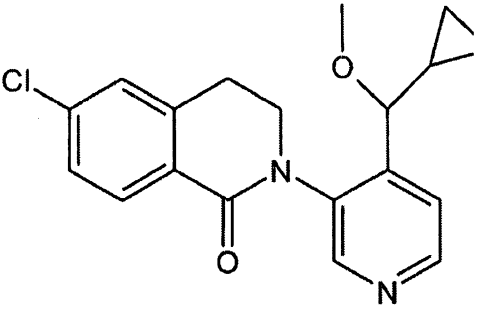
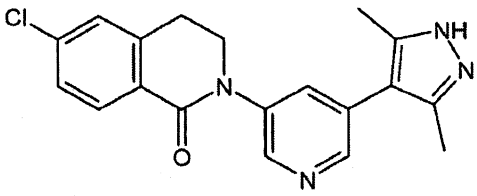
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
68	6-clo-2-(5-xyclopropoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  315,1	6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-5-xyclopropoxy-pyridin	2
69	6-clo-2-(4-metoxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  303,1	6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-4-metoxymetyl-pyridin	2

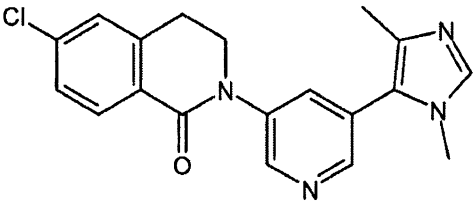
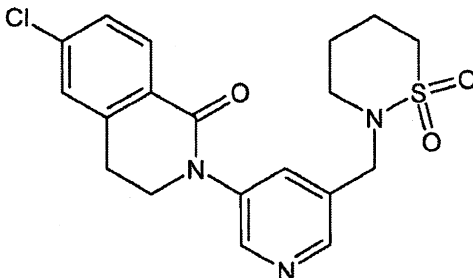
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
70	6-clo-2-[5-flo-4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  335,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 2-(3-bromo-5-flo-pyridin-4-yl)-propan-2-ol	2
71	6-clo-2-[5-(5-metyl-pyrazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  353,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-5-(5-metyl-pyrazol-1-ylmetyl)-pyridin	3[B]

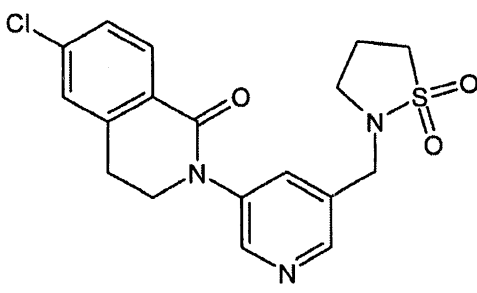
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
72	6-clo-2-(1<i>H</i>-pyrolo[3,2-<i>c</i>]pyridin-7-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  298,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 7-bromo-1<i>H</i>-pyrolo[3,2-<i>c</i>]pyridin	2
73	6-clo-3,4-dihydro-[2,4']biisoquinoliny-1-on  309,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 4-bromo-isoquinolin	3[B]

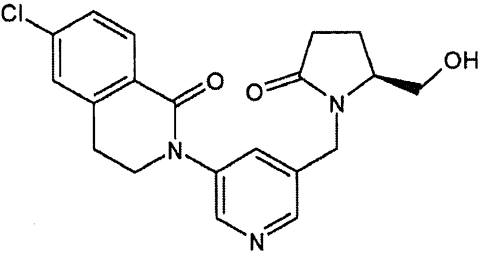
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
74	3-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-isonicotinonitril  284,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-isonicotinonitril	2
75	6-clo-2-(5-flo-4-metoxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  321,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-5-flo-4-metoxymetyl-pyridin	2

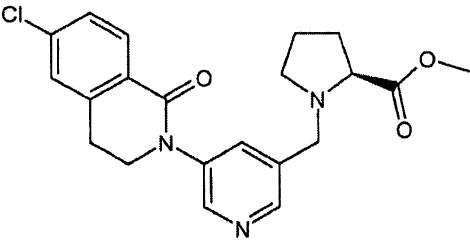
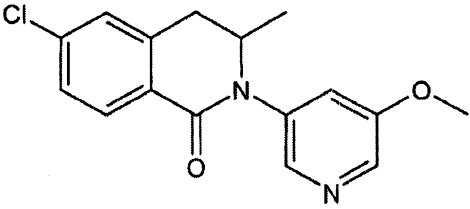
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
76	6-clo-2-[5-flo-4-(1-metoxi-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  335,1	6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-5-flo-4-(1-metoxi-etyl)-pyridin	2
77	6-clo-2-(4-isopropoxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  333,1	6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-4-isopropoxymetyl-pyridin	2

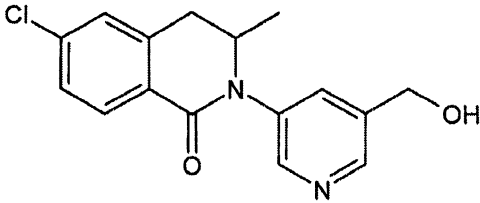
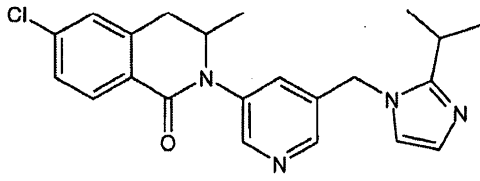
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
78	6-clo-2-[4-(xyclopropyl-metoxymetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  343,1	6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-4-(xyclopropyl-metoxymetyl)-pyridin	2
79	6-clo-2-[5-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  353,1	6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-5-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin	3[B]

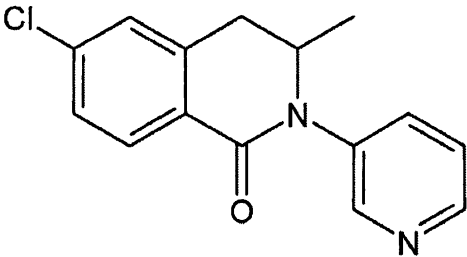
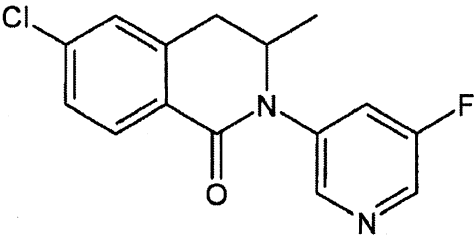
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
80	6-clo-2-[5-(3,5-dimetyl-3<i>H</i>-imidazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  353,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-5-(3,5-dimetyl-3<i>H</i>-imidazol-4-yl)-pyridin	3[B]
81	6-clo-2-[5-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2]thiazinan-2-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  406,3	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 2-(5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-[1,2]thiazinan 1,1-dioxit (chất trung gian B-13)	1

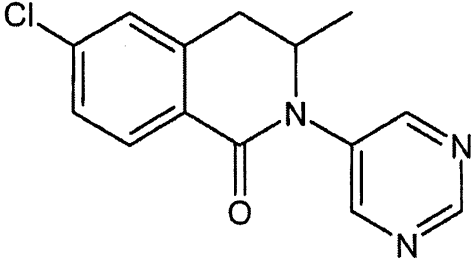
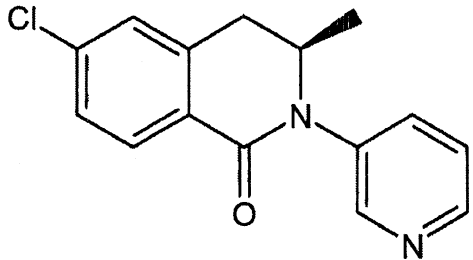
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
82	6-clo-2-[5-(1,1-dioxo-1^λ6-isothiazolidin-2-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  392,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 3-bromo-5-(1,1-dioxo-1^λ6-isothiazolidin-2-ylmetyl)-pyridin (chất trung gian B-14)	1

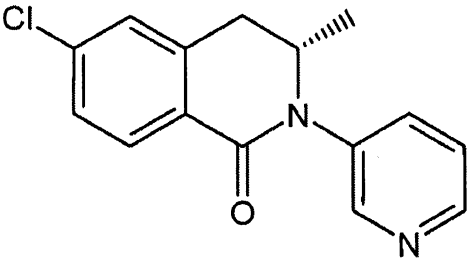
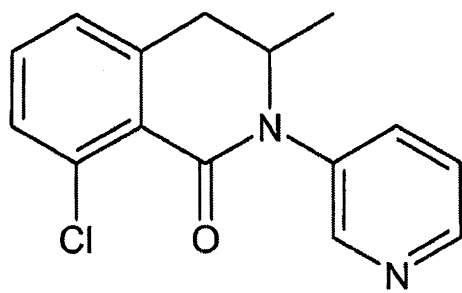
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
83	6-clo-2-[5-((S)-2-hydroxymethyl-5-oxo-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  386,0	6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và (S)-1-(5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-5-(<i>tert</i>-butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-pyrolidin-2-on (chất trung gian B-15) to 2-{5-[(S)-2-(<i>tert</i>-butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-5-oxo-pyrolidin-1-ylmetyl]-pyridin-3-yl}-6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất rắn vô định hình màu nâu nhạt, MS: 500,3, 502,3 (M+H⁺)) và sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ (HCl 4M trong dioxan, MeOH 2H, nhiệt độ trong phòng).	1

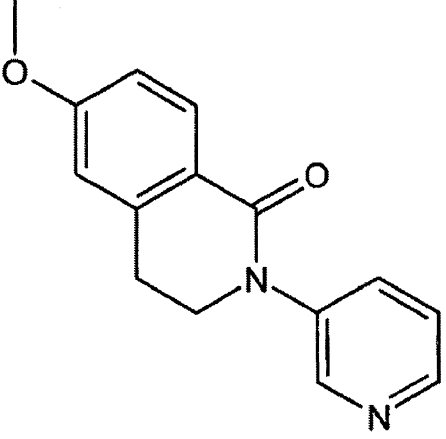
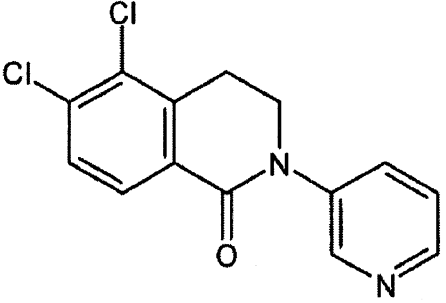
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
84	Metyl este của axit (S)-1-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-pyrrolidin-2-cacboxylic  400,0	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và metyl este của axit (S)-1-(5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-pyrrolidin-2-cacboxylic (chất trung gian B-16)	1
85	6-clo-2-(5-metoxi-pyridin-3-yl)-3-metyl-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  303,1	6-clo-3-metyl-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-3-1) và 3-bromo-5-metoxi-pyridin	3[B]

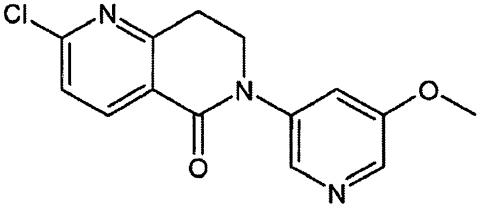
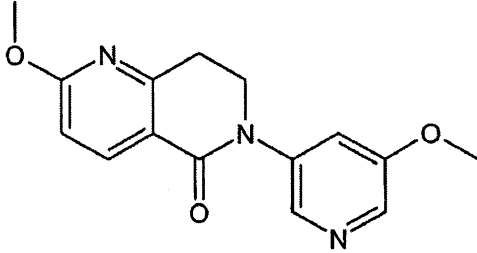
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
86	6-clo-2-(5-hydroxymetyl-pyridin-3-yl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  303,1	6-clo-3-metyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-3-1) và (5-bromo-pyridin-3-yl)-metanol	3[B]
87	6-clo-2-[5-(2-isopropyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3-metyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  395,3	6-clo-3-metyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-3-1) và 3-bromo-5-(2-isopropyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin (chất trung gian B-1)	3[B]

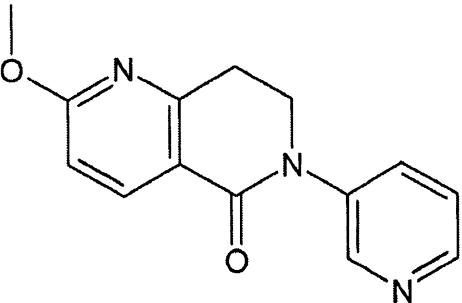
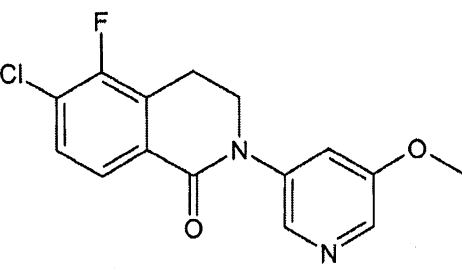
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
88	6-clo-3-metyl-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  273,1	6-clo-3-metyl-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-3-1) và 3-bromo-pyridin	3[B]
89	6-clo-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-3-metyl-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  291,1	6-clo-3-metyl-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-3-1) và 3-bromo-5-flo-pyridin	3[B]

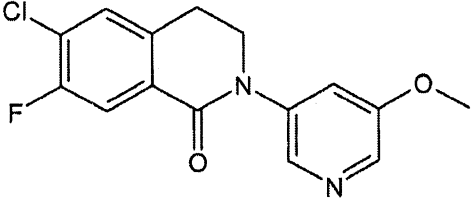
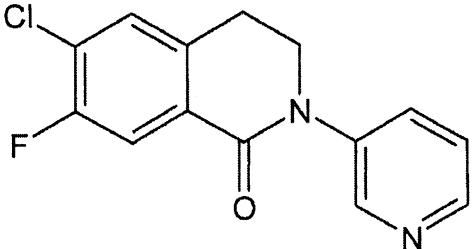
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
90	6-clo-3-metyl-2-pyrimidin-5-yl-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  274,1	6-clo-3-metyl-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-3-1) và 5-bromo-pyrimidin	3[B]
91	(R)-6-clo-3-metyl-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  273,1	(R)-6-clo-3-metyl-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-3-1a) và 3-bromo-pyridin	3[B]

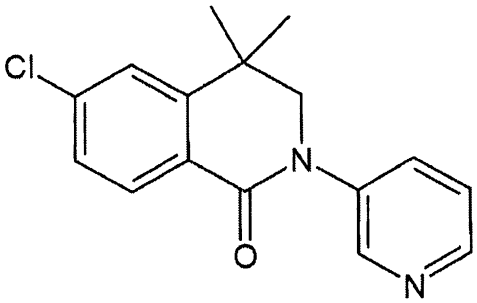
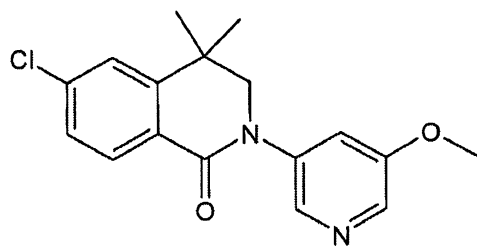
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
92	(S)-6-clo-3-metyl-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  273,1	(S)-6-clo-3-metyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-3-1b) và 3-bromo-pyridin	3[B]
93	8-clo-3-metyl-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  273,1	8-clo-3-metyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-3-2) và 3-bromo-pyridin	3[B]

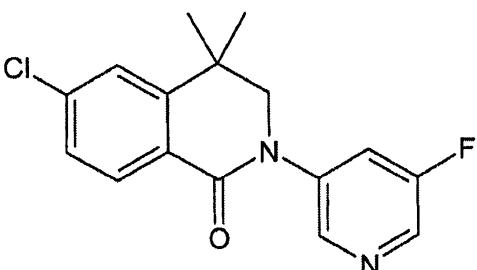
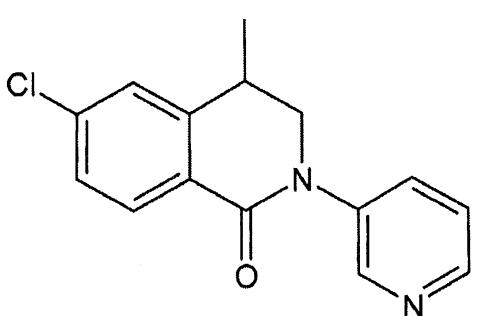
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
94	6-metoxi-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  255,2	6-metoxi-3,4-dihydroisoquinolin-1(2<i>H</i>)-on và 3-bromopyridin	1
95	5,6-diclo-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  293,0	5,6-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2<i>H</i>)-on và 3-iodopyridin	1

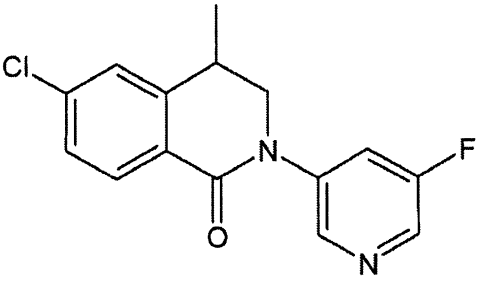
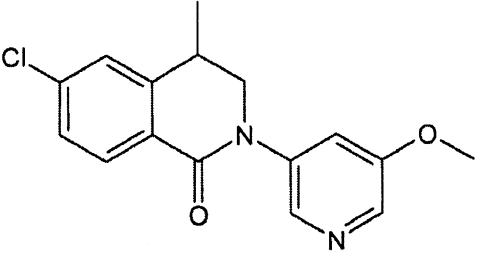
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
96	2-clo-6-(5-metoxi-pyridin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-[1,6]naphtyridin-5-on  290,2	2-clo-7,8-dihydro-6H-[1,6]naphtyridin-5-on (chất trung gian A-8) và 3-bromo-5-metoxi-pyridin	2
97	2-metoxi-6-(5-metoxi-pyridin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-[1,6]naphtyridin-5-on  286,2	2-metoxi-7,8-dihydro-6H-[1,6]naphtyridin-5-on (chất trung gian A-9) và 3-bromo-5-metoxi-pyridin	2

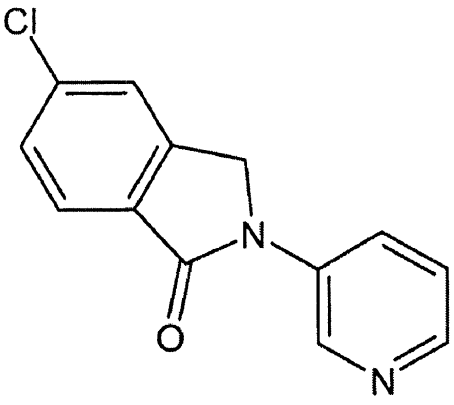
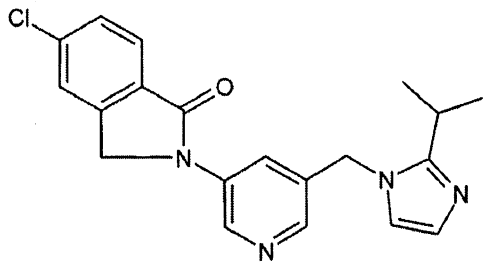
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
98	2-metoxi-6-pyridin-3-yl-7,8-dihydro-6H-[1,6]naphtyridin-5-on  256,1	2-metoxi-7,8-dihydro-6H-[1,6]naphtyridin-5-on (chất trung gian A-9) và 3-bromo-pyridin	3[B]
99	6-clo-5-flo-2-(5-metoxi-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  307,1	6-clo-5-flo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-1) và 3-bromo-5-metoxi-pyridin	2

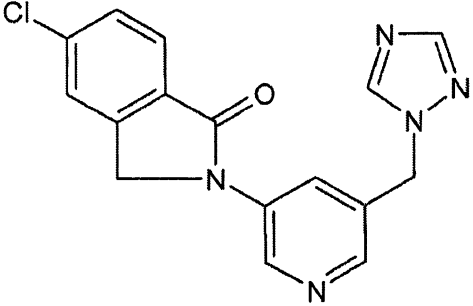
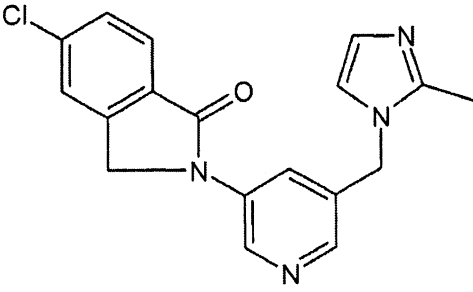
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
100	6-clo-7-flo-2-(5-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  307,1	6-clo-7-flo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-7) và 3-bromo-5-metoxypyridin	2
101	6-clo-7-flo-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  277,1	6-clo-7-flo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-7) và 3-bromopyridin	2

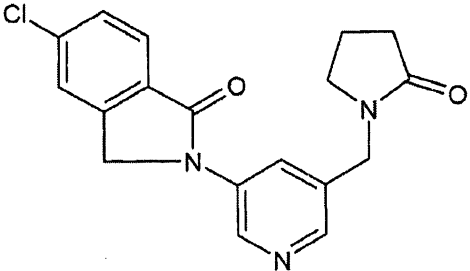
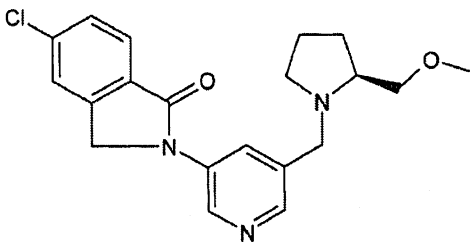
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
102	6-clo-4,4-dimetyl-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  287,2	6-clo-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-5) và 3-bromo-pyridin	3[B]
103	6-clo-2-(5-metoxi-pyridin-3-yl)-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  317,2	6-clo-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-5) và 3-bromo-5-metoxi-pyridin	3[B]

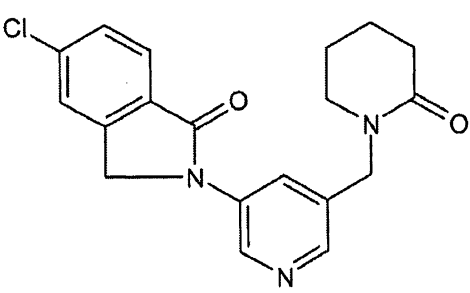
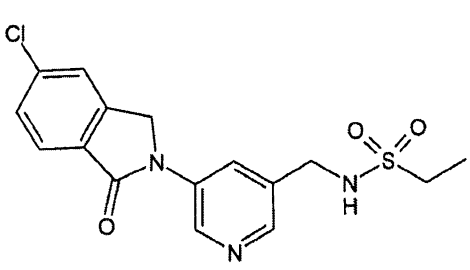
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
104	6-clo-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  305,2	6-clo-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-5) và 3-bromo-5-flo-pyridin	3[B]
105	6-clo-4-metyl-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  273,1	6-clo-4-metyl-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-4) và 3-bromopyridin	3[B]

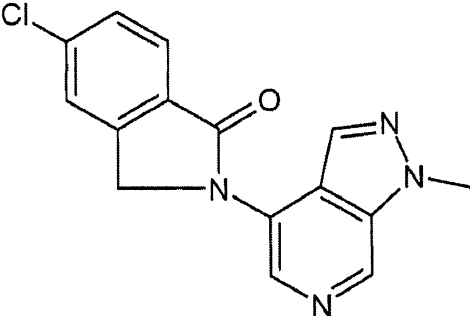
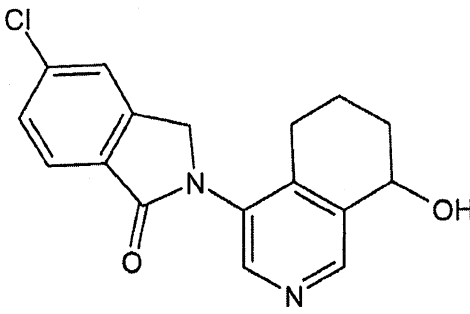
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
106	6-clo-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  291,1	6-clo-4-metyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-4) và 3-bromo-5-flo-pyridin	3[B]
107	6-clo-2-(5-metoxi-pyridin-3-yl)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  303,2	6-clo-4-metyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-4) và 3-bromo-5-metoxi-pyridin	3[B]

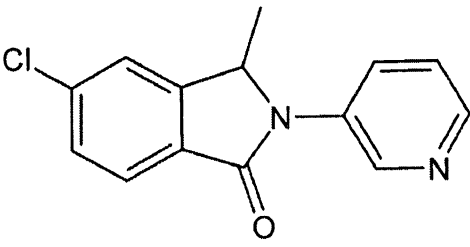
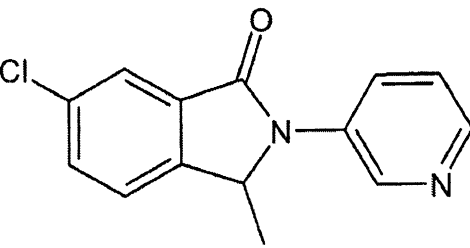
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
108	5-clo-2-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-isoindol-1-on  245,1	5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 3-iodopyridin	1
109	5-clo-2-[5-(2-isopropyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on  367,0	5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 3-bromo-5-(2-isopropyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin (chất trung gian B-1)	1

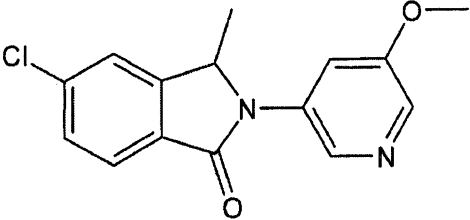
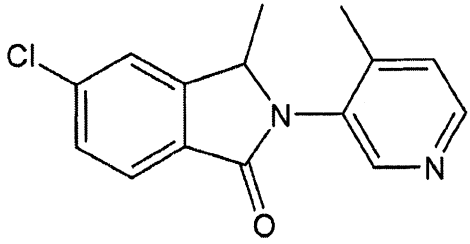
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
110	5-clo-2-(5-[1,2,4]triazol-1-ylmetyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on  326,2	5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 3-bromo-5-[1,2,4]triazol-1-ylmetyl-pyridin (chất trung gian B-3)	1
111	5-clo-2-[5-(2-metyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on  339,1	5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 3-bromo-5-(2-metyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin (chất trung gian B-2)	1

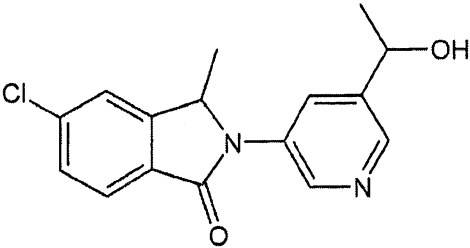
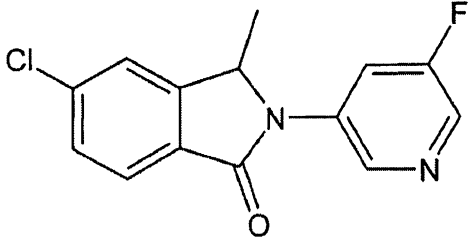
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
112	5-clo-2-[5-(2-oxo-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on  342,1	5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 1-(5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-pyrolidin-2-on (chất trung gian B-4)	1
113	5-clo-2-[5-((S)-2-metoxymetyl-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on  372,2	5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 3-bromo-5-((S)-2-metoxymetyl-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin (chất trung gian B-6)	1

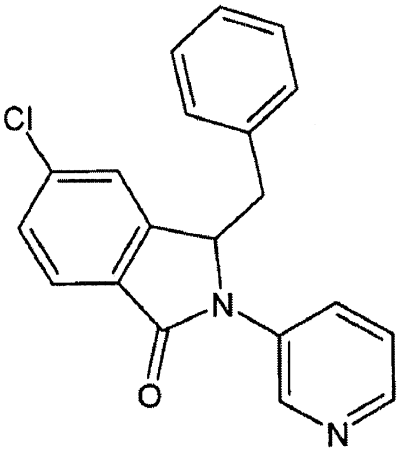
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
114	5-clo-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on  356,3	5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 1-(5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-piperidin-2-on (chất trung gian B-5)	1
115	[5-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic  366,0	5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on và (5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-amit của axit etansulfonic (chất trung gian B-7)	1

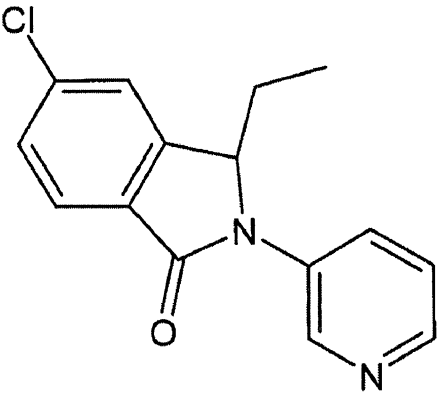
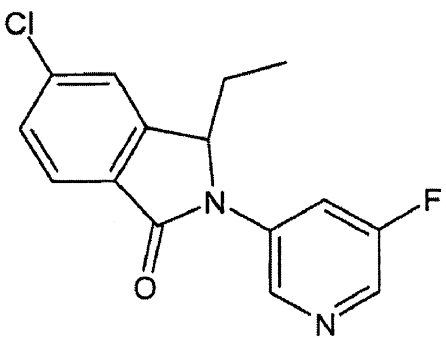
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
116	5-clo-2-(1-metyl-1<i>H</i>-pyrazolo[3,4-<i>c</i>]pyridin-4-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on  299,2	5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 4-bromo-1-metyl-1<i>H</i>-pyrazolo[3,4-<i>c</i>]pyridin	1
117	5-clo-2-(8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on  315,0	5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 4-bromo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-ol (chất trung gian B-11)	1

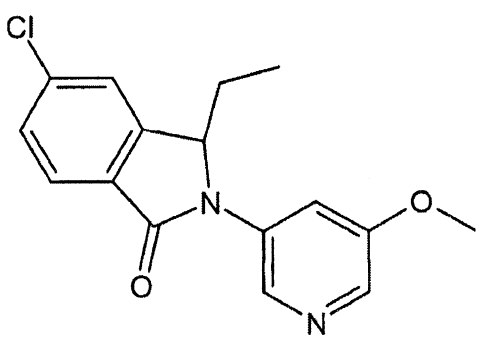
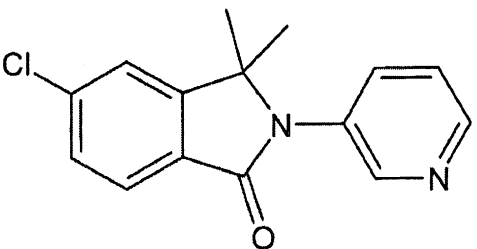
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
118	5-clo-3-metyl-2-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-isoindol-1-on  259,1	5-clo-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-10) và 3-bromopyridin	3[B]
119	6-clo-3-metyl-2-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-isoindol-1-on  259,1	6-clo-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-11) và 3-bromopyridin	3[B]

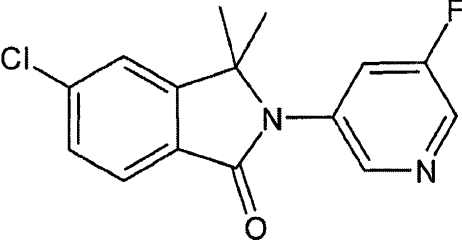
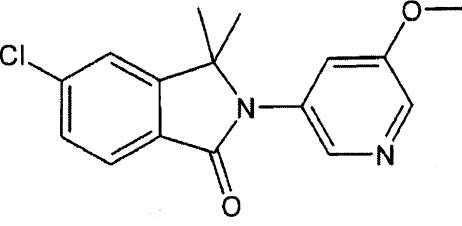
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
120	5-clo-2-(5-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on  289,1	5-clo-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-10) và 3-bromo-5-metoxypyridin	2
121	5-clo-3-metyl-2-(4-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on  273,1	5-clo-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-10) và 3-bromo-5-metylpyridin	2

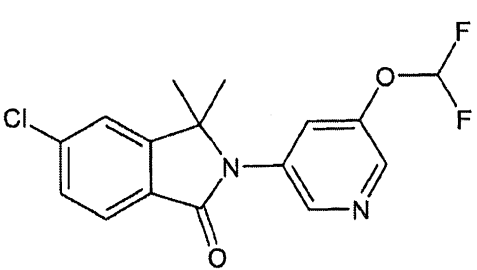
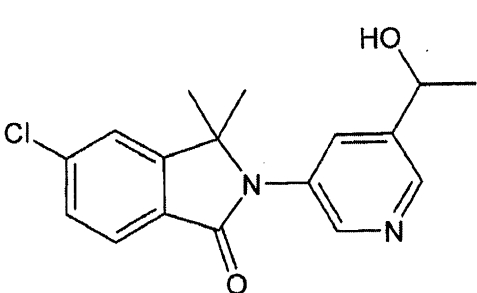
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
122	5-clo-2-[5-(1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on  303,1	5-clo-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-10) và 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-etanol	2
123	5-clo-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on  277,1	5-clo-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-10) và 3-bromo-5-flo-pyridin	2

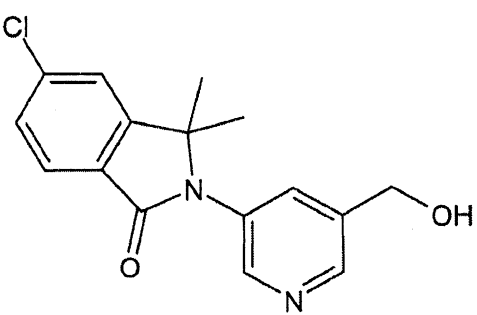
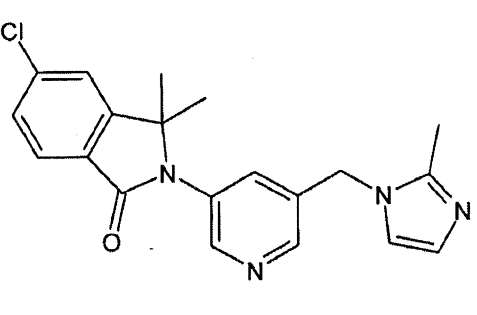
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
124	3-Benzyl-5-clo-2-pyridin-3-yl- 2,3-dihydro-isoindol-1-on  335,1	3-Benzyl-5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-14) và 3-bromo-pyridin	2

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
125	5-clo-3-etyl-2-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-isoindol-1-on  273,2	5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-13) và 3-bromo-pyridin	2
126	5-clo-3-etyl-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on  291,2	5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-13) và 3-bromo-5-flo-pyridin	2

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
127	5-clo-3-etyl-2-(5-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on  303,2	5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-13) và 3-bromo-5-metoxypyridin	2
128	5-clo-3,3-dimetyl-2-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-isoindol-1-on  273,1	5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12) và 3-bromopyridin	3[B]

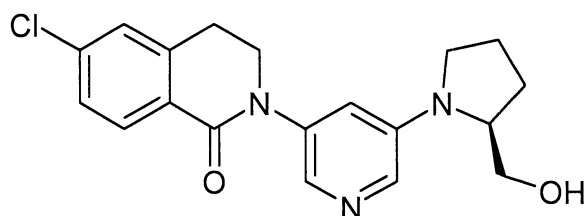
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
129	5-clo-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on  291,1	5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12) và 3-bromo-5-flo-pyridin	3[B]
130	5-clo-2-(5-metoxy-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on  303,1	5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12) và 3-bromo-5-metoxy-pyridin	3[B]

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
131	5-clo-2-(5-diflometoxy-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on  339,2	5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12) và 3-bromo-5-diflometoxy-pyridin	2
132	5-clo-2-[5-(1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on  317,2	5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12) và 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-etanol	2

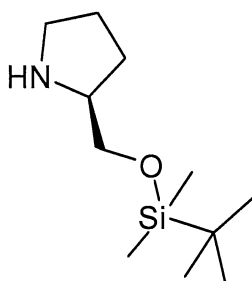
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong ví dụ
133	5-clo-2-(5-hydroxymetyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on  303,2	5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12) và (5-bromo-pyridin-3-yl)-metanol	2
134	5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(2-metyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on  367,1	5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12) và 3-bromo-5-(2-metyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin (chất trung gian B-2)	3[B]

Ví dụ 135

6-clo-2-[5-((S)-2-hydroxymetyl-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on

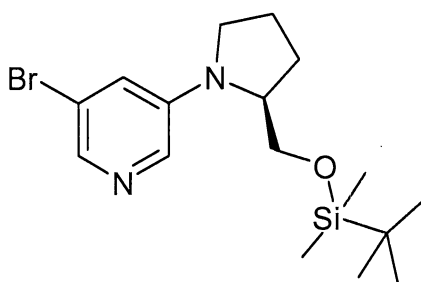


[A] (S)-2-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-pyrolidin



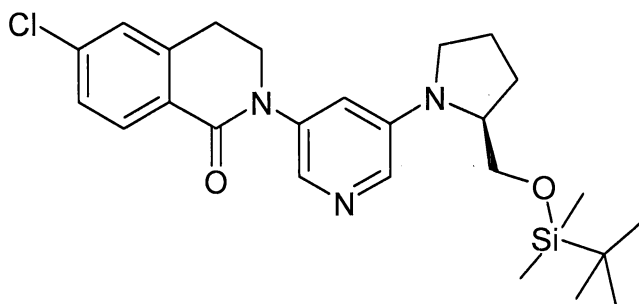
Bổ sung TEA (1,38 g, 13,6 mmol) vào dung dịch của (S)-pyrrolidin-2-ylmetanol (0,69 g, 6,82 mmol) trong DCM (3 mL) được làm lạnh xuống 0°C, tiếp theo là bổ sung TBDMS-Cl (1,03 g, 6,82 mmol) trong DCM (3 mL). Hỗn hợp phản ứng này sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và được rót vào NH₄Cl (20 mL). Lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2 x 50 mL). Rửa các chất hữu được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô tạo ra hợp chất ở đề mục (1,11g, 76%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: 216,2 (M+H⁺).

[B] 3-bromo-5-[(S)-2-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin



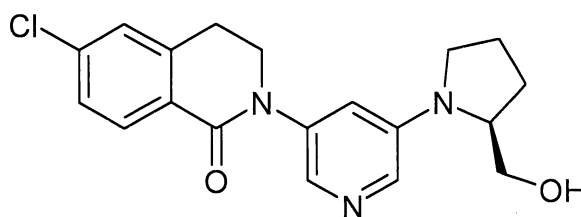
Bổ sung $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,039 g, 0,042 mmol) và *rac*-BINAP (0,066 g, 0,106 mmol) vào dung dịch của hợp chất (S)-2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)pyrrolidin thô (0,455 g, 2,11 mmol) trong toluen (20 mL). Dung dịch này được sục bằng argon và được gia nhiệt đến 85°C trong 10 phút. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung natri *tert*-butoxit (0,406 g, 4,22 mmol) và 3,5-dibromopyridin (0,5 g, 2,11 mmol) và hỗn hợp phản ứng này sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 85°C qua đêm. Rót hỗn hợp này vào dung dịch NH_4Cl bão hòa (20 mL) và lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2x 25mL). Rửa các chất hữu được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, được rửa giải bằng gradien MeOH từ 0 đến 5% - DCM tạo ra hợp chất ở đề mục (0,412 g, 53%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: 371,0, 372,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[C] 2-{5-[(S)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin-3-yl}-6-clo-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế chất trung gian B-8, 6-clo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-on (chất trung gian A-2) được kết hợp với 3-bromo-5-[(S)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng. MS: 472,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

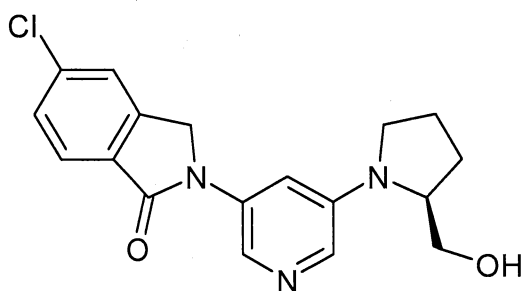
[D] 6-clo-2-[5-((S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on



Bổ sung HCl 4M trong dioxan (0,233 ml, 0,932 mmol) vào dung dịch của 2-{5-[(S)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin-3-yl}-6-clo-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (0,110 g, 0,233 mmol) trong MeOH (2 mL) và được khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô, phần cặn được pha loãng bằng DCM (20 mL) và được rửa bằng NaHCO₃ (10 mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, được rửa giải bằng gradien MeOH từ 0 đến 5% (NH₄OH 1%)-DCM tạo ra hợp chất ở đề mục (0,06 g, 72%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 358,0 (M+H⁺).

Ví dụ 136

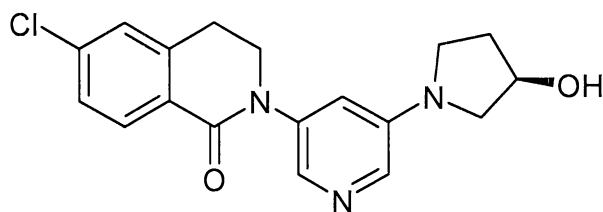
5-clo-2-[5-((S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on



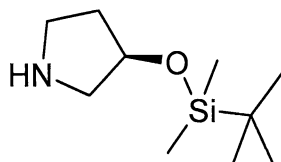
Tương tự với các quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 135, 3-bromo-5-[(S)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin (ví dụ 135[B]) đã được phản ứng với 5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on tạo ra 2-{5-[(S)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin-3-yl}-5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on, sau đó được khử bảo vệ bằng HCl 4M trong dioxan tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 344,0 (M+H⁺).

Ví dụ 137

6-clo-2-[5-((R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on

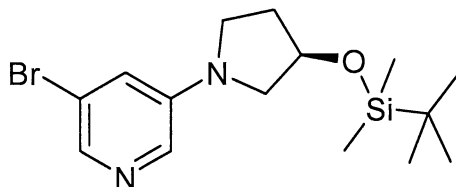


[A] (R)-3-bromo-5-(3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pyrrolidin-1-yl)pyridin



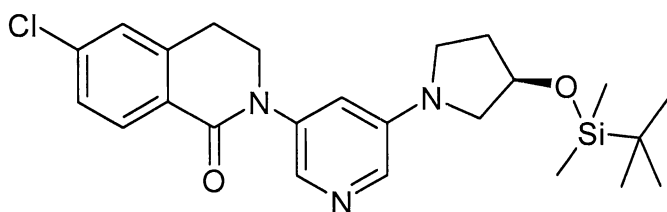
Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 135 [A], (R)-pyrrolidin-3-ol được phản ứng với TBDMS-Cl với sự có mặt của TEA tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng. MS: 202,2 ($M+H^+$).

[B] 3-bromo-5-[(R)-3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin



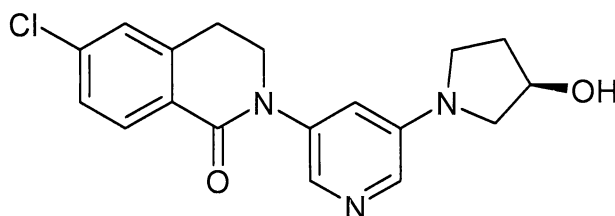
Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế 135 [B], (R)-3-bromo-5-(3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pyrrolidin-1-yl)pyridin được cho phản ứng với 3,5-dibromopyridin với sự có mặt của $Pd_2(dba)_3$, *rac*-BINAP và natri *tert*-butoxit tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng. MS: 357,1, 359,0 ($M+H^+$).

[C] 2-{5-[(R)-3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin-3-yl}-6-chloro-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế chất trung gian B-8, 6-clo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-on (chất trung gian A-2) được kết hợp với 3-bromo-5-[(*R*)-3-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng. MS: 458,2 ($M+H^+$).

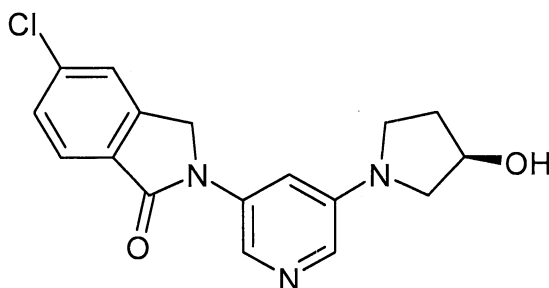
[D] 6-clo-2-[5-((*R*)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on



Tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 135 [D], 2-{5-[(*R*)-3-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin-3-yl}-6-clo-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on được khử bảo vệ bằng HCl 4M trong dioxan tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu trắng. MS: 344,0 ($M+H^+$).

Ví dụ 138

5-clo-2-[5-((*R*)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on

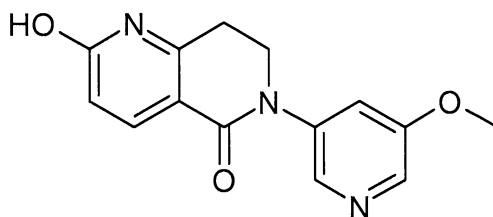


Tương tự với các quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 137, 3-bromo-5-[(*R*)-3-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin (ví dụ 137 [B]) được

phản ứng với 5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on tạo ra 2-{5-[(R)-3-(*tert-butyl*-dimethyl-silanyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin-3-yl}-5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on, sau đó được khử bảo vệ bằng HCl 4M trong dioxan tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 330,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 139

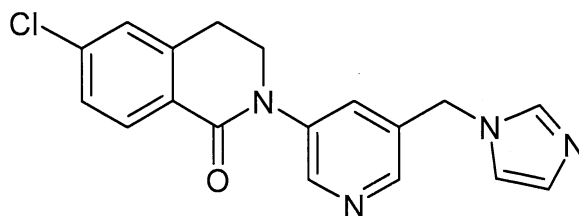
2-Hydroxy-6-(5-metoxypyridin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-[1,6]naphthyridin-5-on



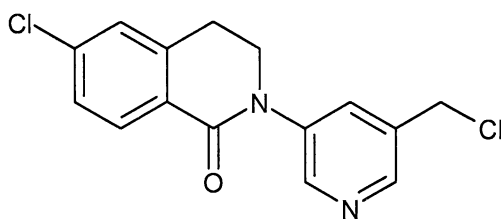
2-metoxi-6-(5-metoxypyridin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-[1,6]naphthyridin-5-on (445 mg, 1,56 mmol) (ví dụ 97) được tạo huyền phù trong 2 mL dung dịch nước HCl đặc trong 1,4-dioxan (2:1) và được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ trước khi dung môi được loại bỏ trong chân không. Sau khi chiết hỗn hợp của EtOAc và H₂O, rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (4,9 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 270,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 140

6-clo-2-(5-imidazol-1-ylmethyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on

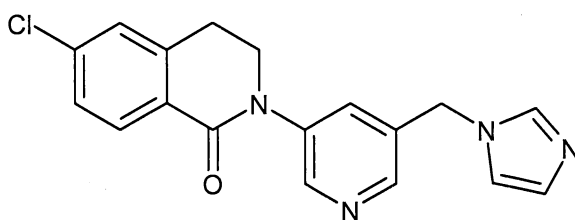


[A] 6-clo-2-(5-clomethyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on



Bổ sung từ từ thionyl clorua (1,4 mL, 19,0 mmol) ở 0°C vào dung dịch của 6-clo-2-(5-hydroxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (ví dụ 3 [B]) (1,1 g, 3,8 mmol) trong DCM (50 mL). Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 5°C trong 2 giờ trước khi nó được rót vào dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 150 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (1,42 g, 92%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 307,0 & 309,0 (M+H⁺).

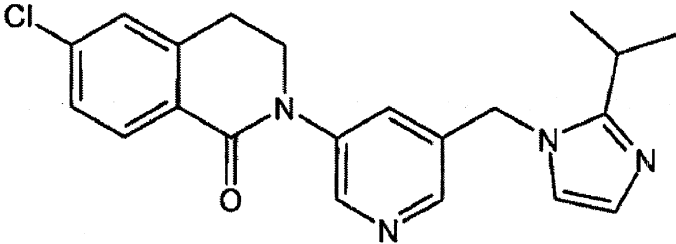
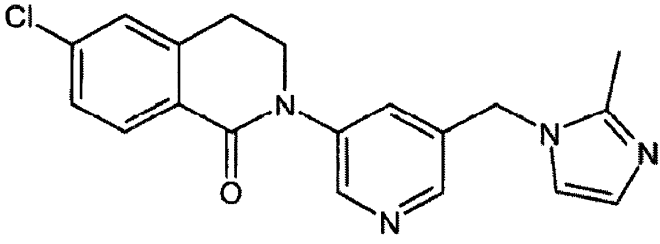
[B] 6-clo-2-(5-imidazol-1-ylmetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1 on

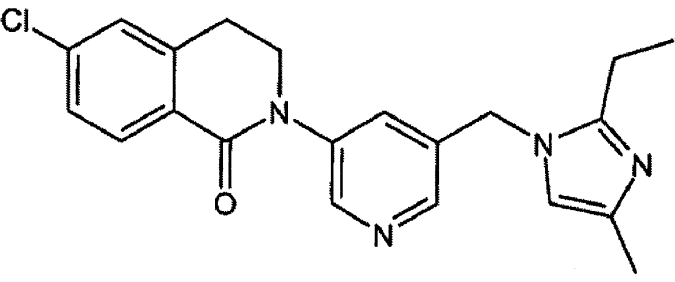
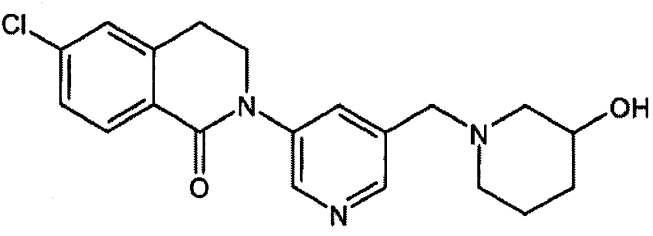


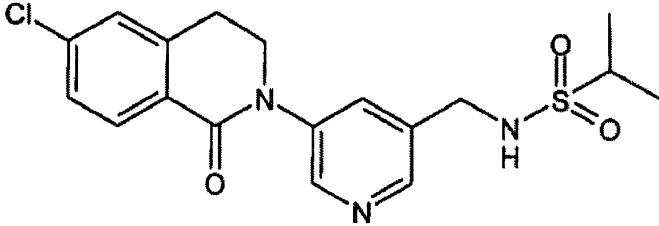
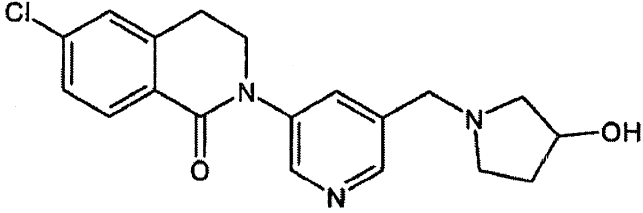
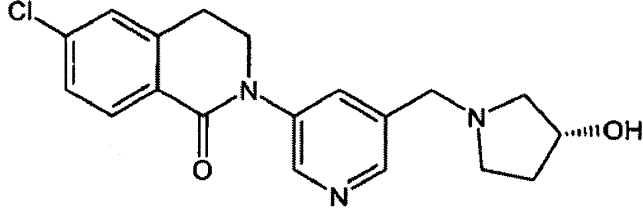
Bổ sung NaH (chất phân tán 60% trong dầu khoáng, 25 mg, 0,63 mmol) vào dung dịch của 1*H*-imidazol (50 mg, 0,73 mmol) được hòa tan trong DMF (5,0 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 5°C trong 0,5 giờ trước khi bổ sung 6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (ví dụ 140 [A]) (85 mg, 0,28 mmol). Hỗn hợp này sau đó khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 5°C trong 2 giờ nữa trước khi nó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước (5,0 mL). Sau khi chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL), rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở độ mục (30 mg, 31%) dưới dạng bột màu trắng. MS: 339,2 (M+H⁺).

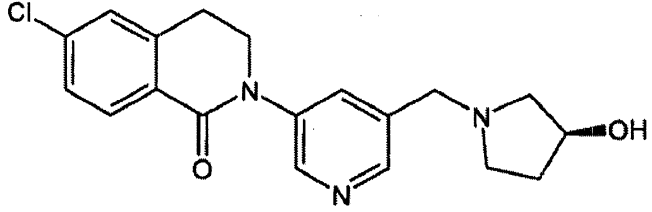
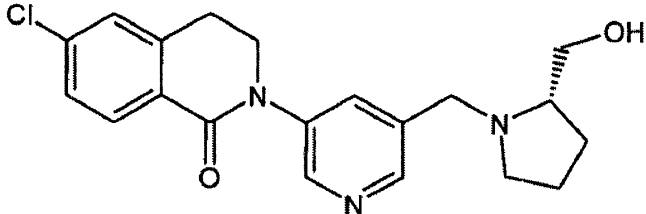
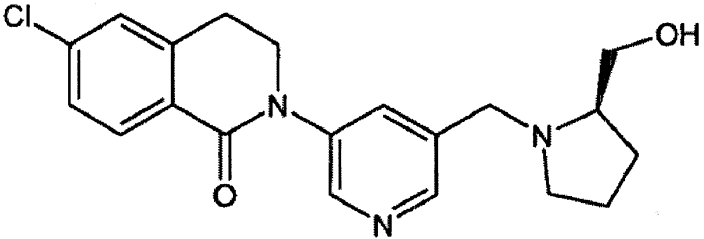
Các hợp chất dưới đây được liệt kê trong Bảng 2 được điều chế tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 140 bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp.

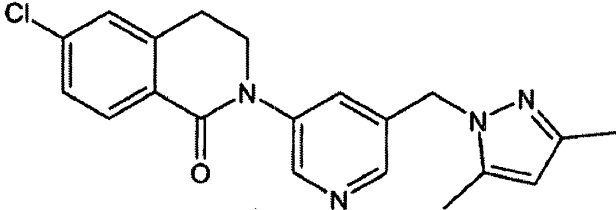
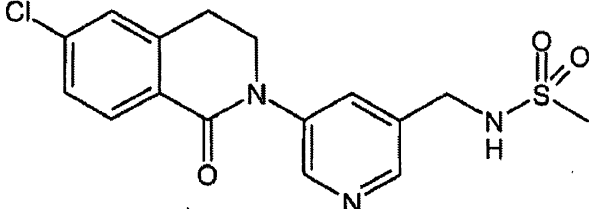
Bảng 2

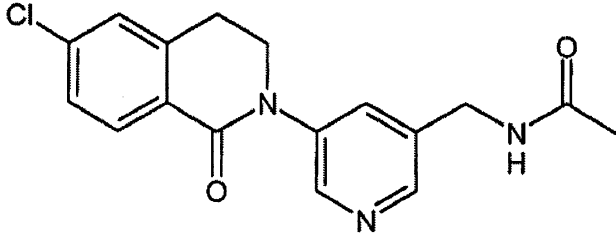
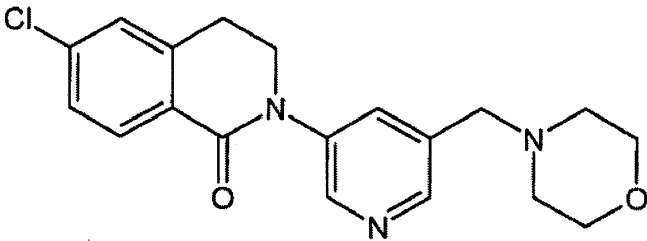
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
141	6-clo-2-[5-(2-isopropyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  381,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 2-isopropyl-1<i>H</i>-imidazol
142	6-clo-2-[5-(2-metyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  353,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 2-metyl-1<i>H</i>-imidazol

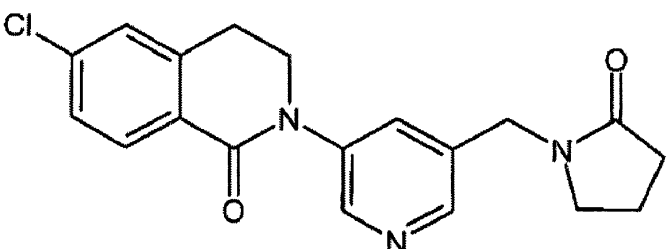
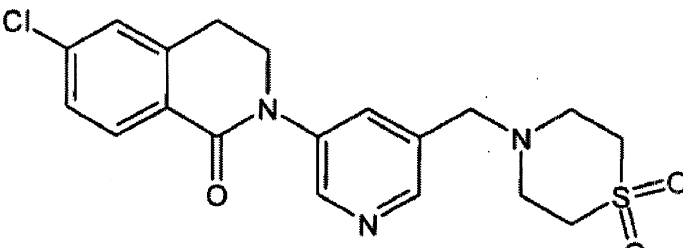
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
143	6-clo-2-[5-(2-etyl-4-metyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  381,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 2-etyl-4-metyl-1<i>H</i>-imidazol
144	6-clo-2-[5-(3-hydroxy-piperidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  372,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và piperidin-3-ol

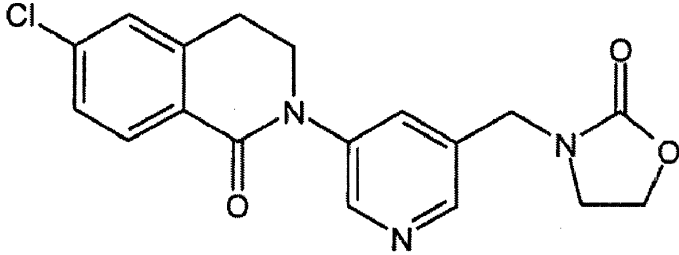
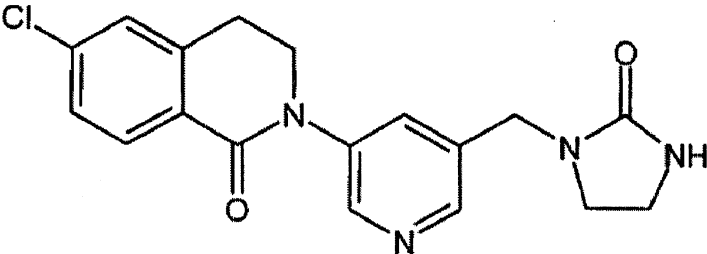
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
145	[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit propan-2-sulfonic  394,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và amit của axit propan-2-sulfonic
146	6-clo-2-[5-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  358,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và pyrrolidin-3-ol
147	6-clo-2-[5-((<i>R</i>)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  358,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và (<i>R</i>)-pyrrolidin-3-ol

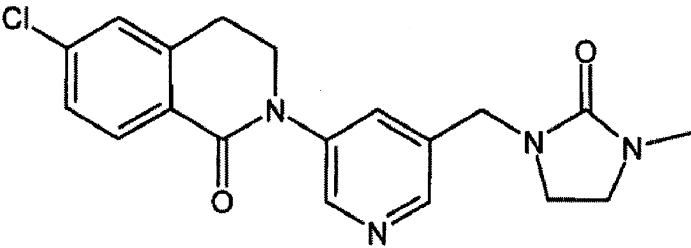
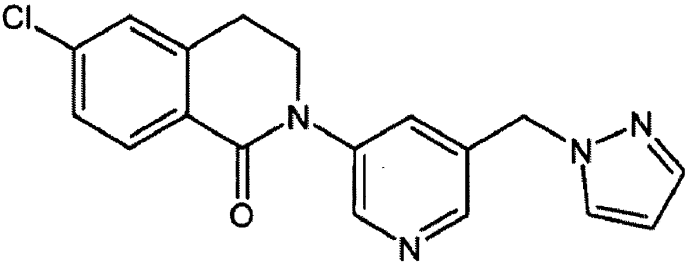
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
148	6-clo-2-[5-((S)-3-hydroxy-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  358,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và (S)-pyrolidin-3-ol
149	6-clo-2-[5-((S)-2-hydroxymetyl-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  372,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và (S)-1-pyrolidin-2-yl-metanol
150	6-clo-2-[5-((R)-2-hydroxymetyl-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  372,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và (R)-1-pyrolidin-2-yl-metanol

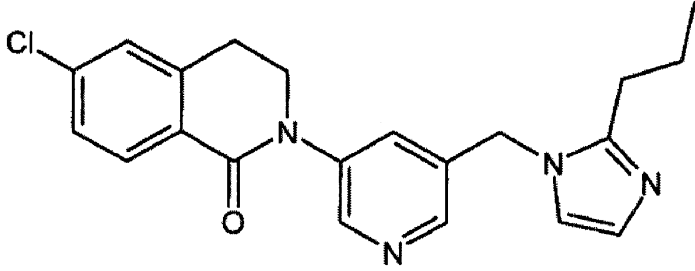
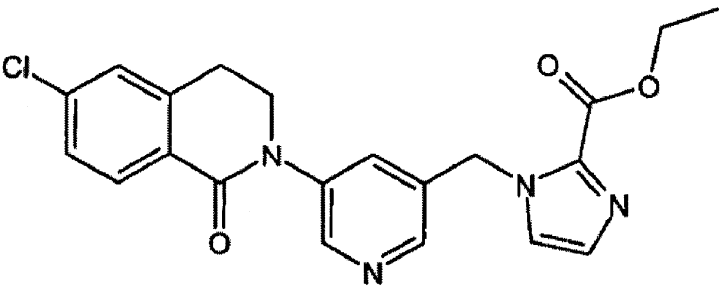
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
151	6-clo-2-[5-(3,5-dimetyl-pyrazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  367,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 3,5-dimetyl-1<i>H</i>-pyrazol
152	N-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit  366,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và metansulfonamit

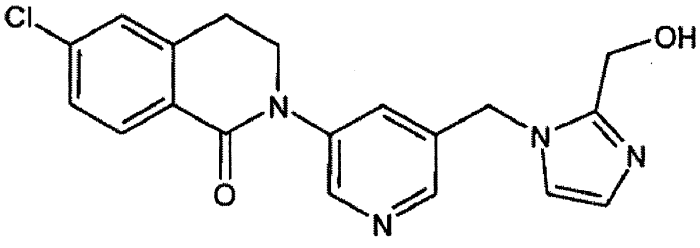
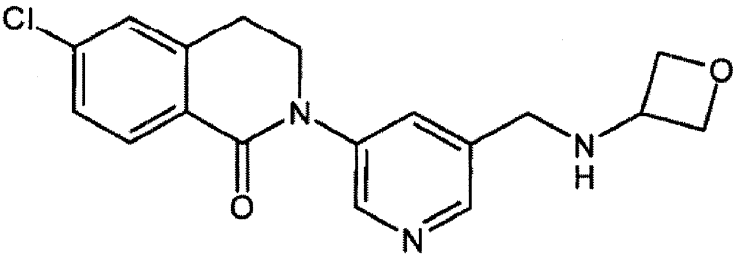
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
153	<i>N</i>-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-axetamit  330,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và axetamit
154	6-clo-2-(5-morpholin-4-ylmetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  358,3	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và morpholin

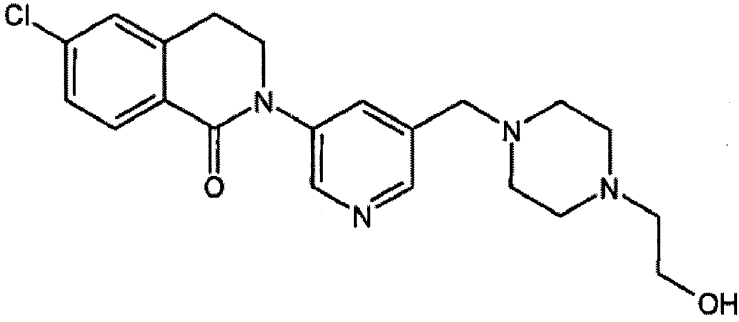
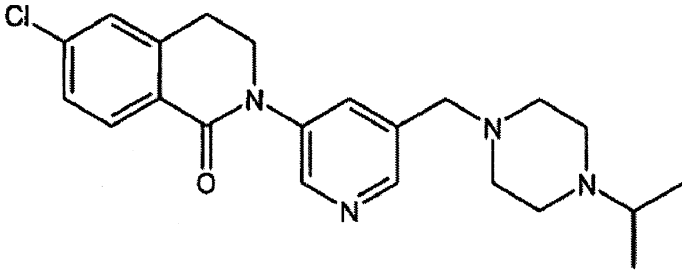
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
155	6-clo-2-[5-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  356,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và pyrrolidin-2-on
156	6-clo-2-[5-(1,1-dioxo-1λ⁶-thiomorpholin-4-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  406,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và thiomorpholin 1,1-dioxit

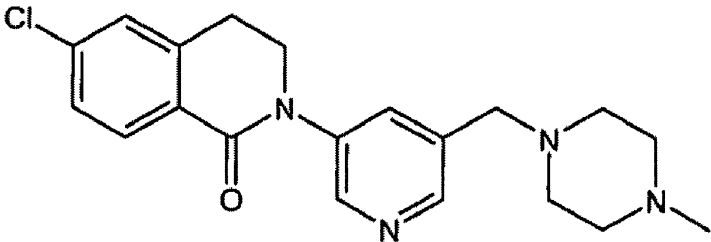
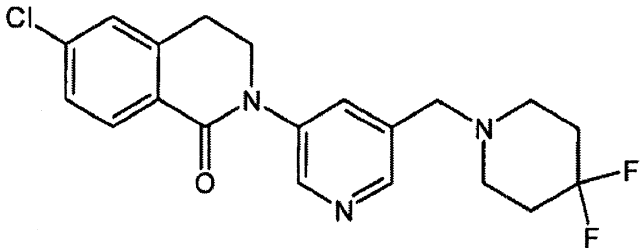
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
157	6-clo-2-[5-(2-oxo-oxazolidin-3-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  358,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và oxazolidin-2-on
158	6-clo-2-[5-(2-oxo-imidazolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  357,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và imidazolidin-2-on

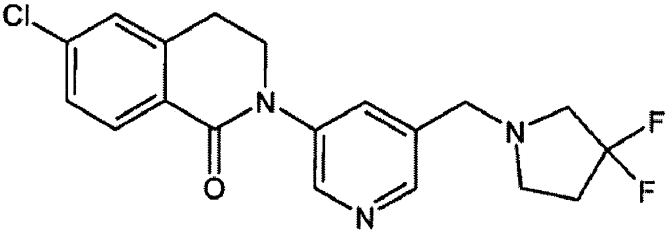
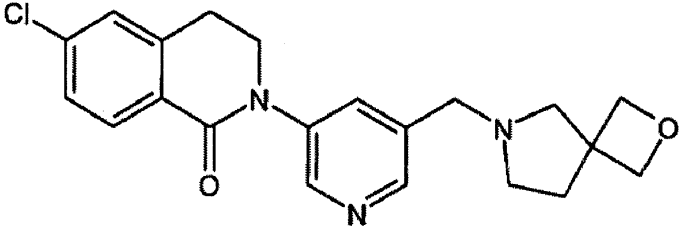
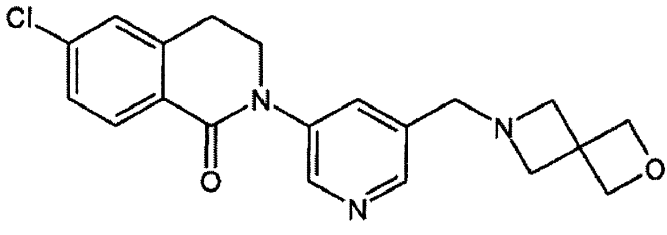
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
159	6-clo-2-[5-(3-metyl-2-oxo-imidazolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  371,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 1-metyl-imidazolidin-2-on
160	6-clo-2-(5-pyrazol-1-ylmetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  339,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 1<i>H</i>-pyrazol

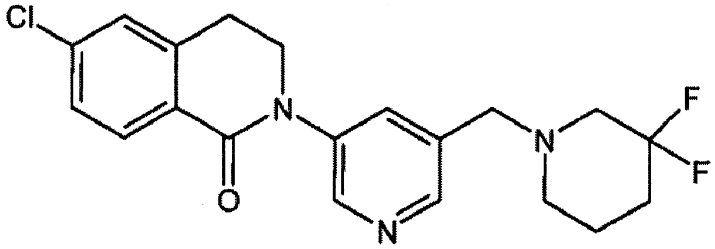
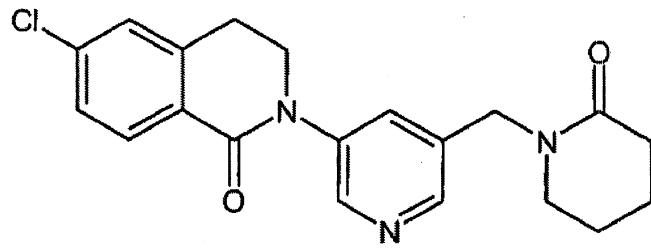
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
161	6-clo-2-[5-(2-propyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  381,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 2-propyl-1<i>H</i>-imidazol
162	Etyl este của axit 1-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]- 1<i>H</i>-imidazol-2-cacboxylic  411,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và etyl este của axit 1<i>H</i>-imidazol-2-cacboxylic

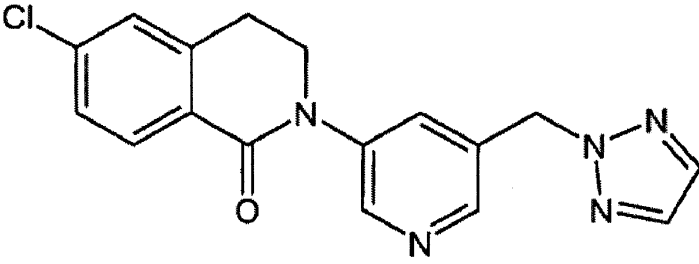
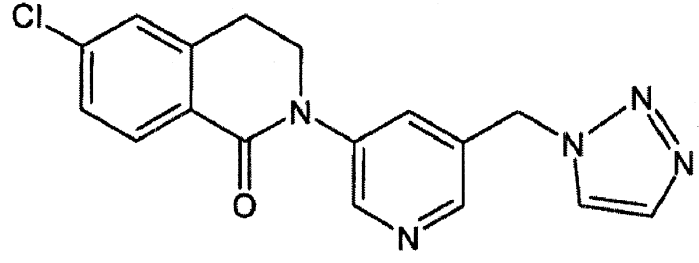
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
163	6-clo-2-[5-(2-hydroxymetyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  369,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và (1<i>H</i>-imidazol-2-yl)-metanol
164	6-clo-2-[5-(oxetan-3-ylaminometyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  344,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và oxetan-3-ylamin

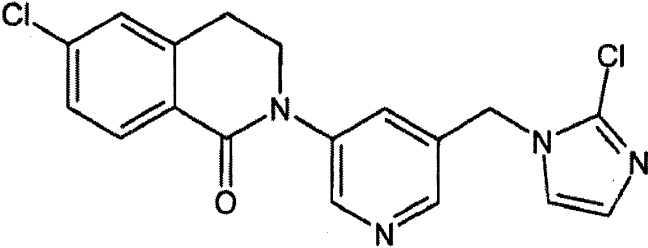
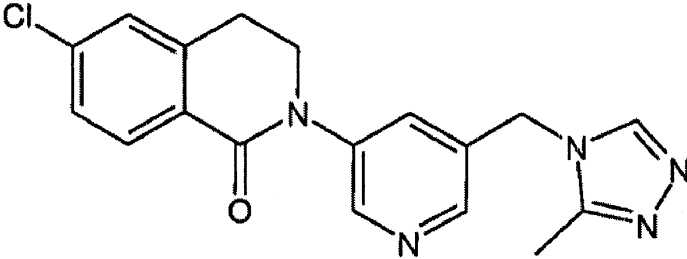
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
165	6-clo-2-{5-[4-(2-hydroxy-etyl)-piperazin-1-ylmetyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  401,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 2-piperazin-1-yl-ethanol
166	6-clo-2-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  399,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 1-isopropyl-piperazin

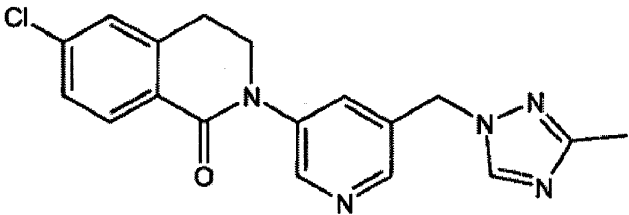
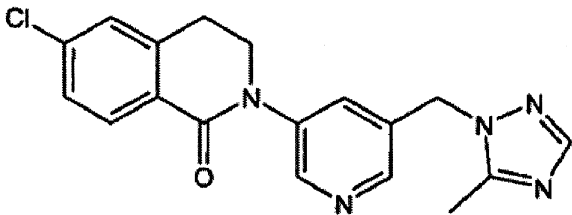
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
167	6-clo-2-[5-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  371,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 1-metyl-piperazin
168	6-clo-2-[5-(4,4-diflo-piperidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  392,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 4,4-diflo-piperidin

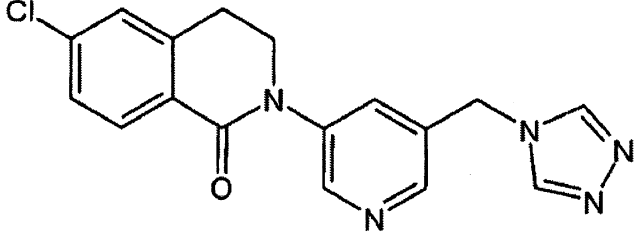
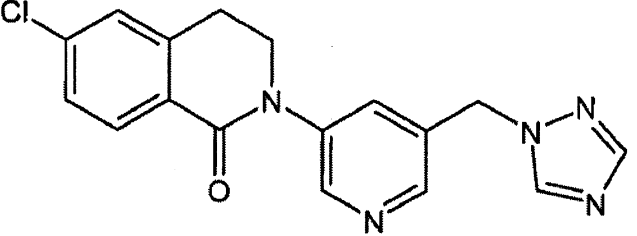
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
169	6-clo-2-[5-(3,3-diflo-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  378,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 3,3-diflo-pyrolidin
170	6-clo-2-[5-(2-oxa-6-aza-spiro[3,4]oct-6-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  384,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 2-oxa-6-aza-spiro[3,4]octan
171	6-clo-2-[5-(2-oxa-6-aza-spiro[3,3]hept-6-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  370,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 2-oxa-6-aza-spiro[3,3]heptan

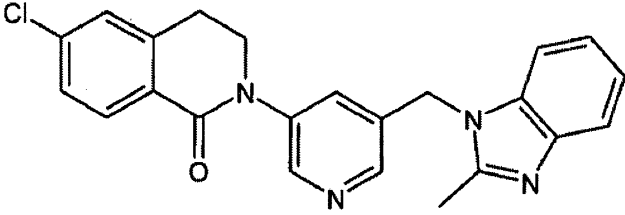
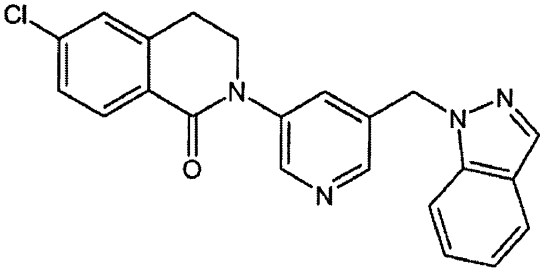
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
172	6-clo-2-[5-(3,3-diflo-piperidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  392,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 3,3-diflo-piperidin
173	6-clo-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  370,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và piperidin-2-on

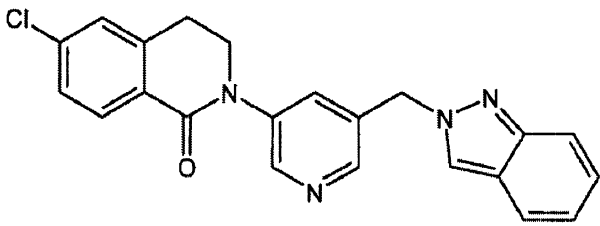
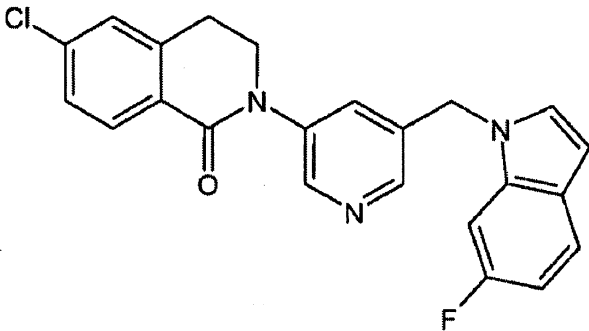
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
174	6-clo-2-(5-[1,2,3]triazol-2-ylmetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  340,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 2H-[1,2,3]triazol
175	6-clo-2-(5-[1,2,3]triazol-1-ylmetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  340,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 1H-[1,2,3]triazol

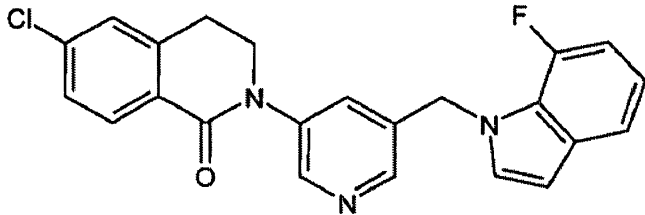
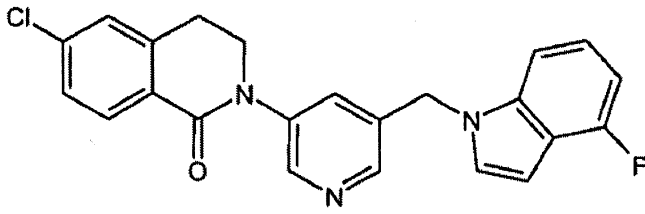
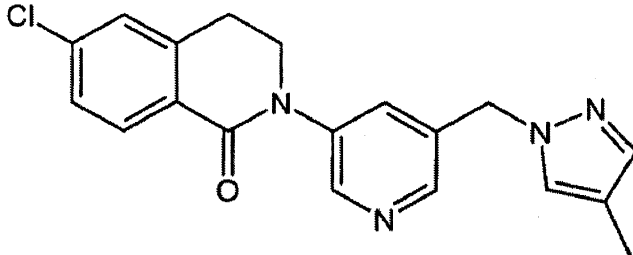
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
176	6-clo-2-[5-(2-clo-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  373,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 2-clo-1<i>H</i>-imidazol
177	6-clo-2-[5-(3-metyl-[1,2,4]triazol-4-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  354,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 3-metyl-4<i>H</i>-[1,2,4]triazol

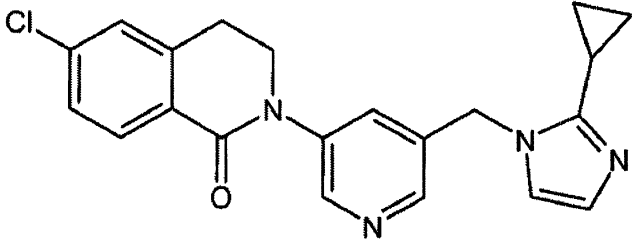
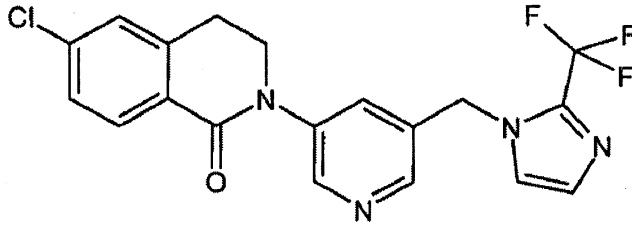
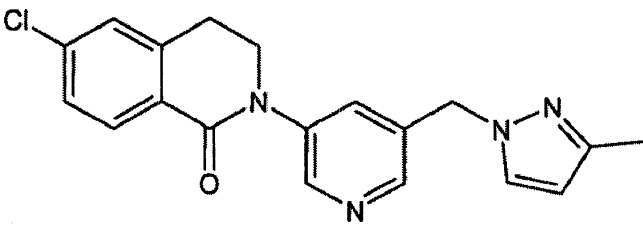
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
178	6-clo-2-[5-(5-metyl-[1,2,4]triazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on; hợp chất với 6-clo-2-[5-(3-metyl-[1,2,4]triazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on   354,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 5-metyl-1<i>H</i>-[1,2,4]triazol

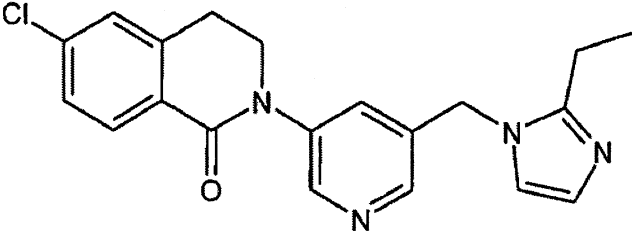
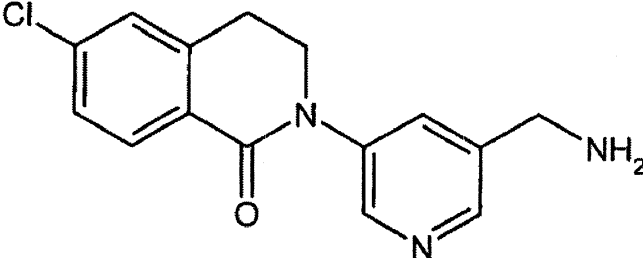
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
179	6-clo-2-(5-[1,2,4]triazol-4-ylmetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  340,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 4<i>H</i>-[1,2,4]triazol
180	6-clo-2-(5-[1,2,4]triazol-1-ylmetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  340,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 1<i>H</i>-[1,2,4]triazol

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
181	6-clo-2-[5-(2-metyl-benzoimidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  403,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 2-metyl-1<i>H</i>-benzoimidazol
182	6-clo-2-(5-indazol-1-ylmetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  389,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 1<i>H</i>-indazol

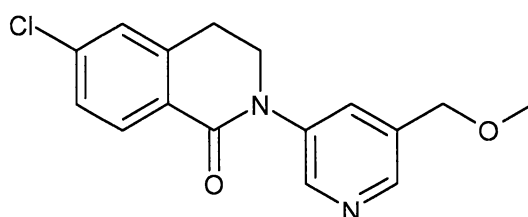
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
183	6-clo-2-(5-indazol-2-ylmetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  389,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 2<i>H</i>-indazol
184	6-clo-2-[5-(6-flo-indol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  406,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 6-flo-1<i>H</i>-indol

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
185	6-clo-2-[5-(7-flo-indol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  406,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 7-flo-1<i>H</i>-indol
186	6-clo-2-[5-(4-flo-indol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  406,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 4-flo-1<i>H</i>-indol
187	6-clo-2-[5-(4-metyl-pyrazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  353,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 4-metyl-1<i>H</i>-pyrazol

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
188	6-clo-2-[5-(2-xyclopropyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  379,3	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 2-xyclopropyl-1<i>H</i>-imidazol
189	6-clo-2-[5-(2-triflometyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  407,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 2-triflometyl-1<i>H</i>-imidazol
190	6-clo-2-[5-(3-metyl-pyrazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  353,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 3-metyl-1<i>H</i>-pyrazol

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
191	6-clo-2-[5-(2-etyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  367,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 2-etyl-1<i>H</i>-imidazol
192	2-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  288,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và amoniac 1,6 M trong dioxan

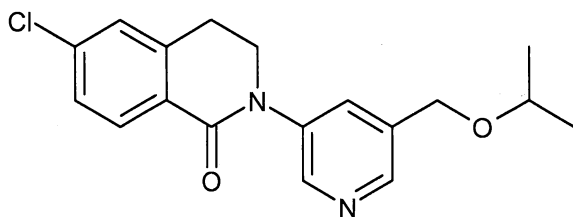
Ví dụ 193

6-clo-2-(5-metoxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on

Bổ sung NaH (8 mg, 0,2 mmol, chất phân tán 60% trong dầu khoáng) vào dung dịch của 6-clo-2-(5-hydroxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (ví dụ 3) (28,8 mg, 0,1 mmol) trong THF (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi ngừng giải phóng hydro, bổ sung từng giọt dung dịch của metyliodua (0,2 mmol) trong THF (5 mL), và được khuấy hỗn hợp tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này sau đó được xử lý bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa và được chiết ba lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được thu gom hoặc lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (4,5 mg, 14,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: (M+H)⁺ 303,1

Ví dụ 194

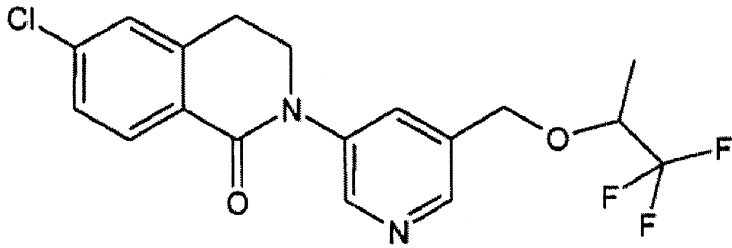
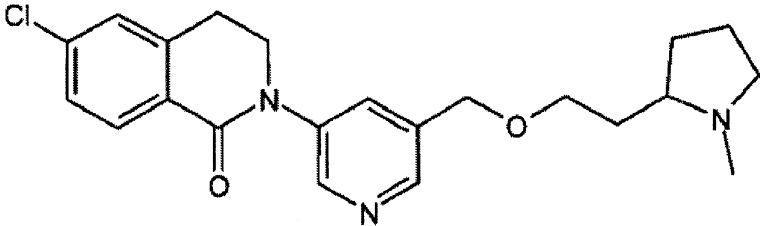
6-clo-2-(5-isopropoxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on

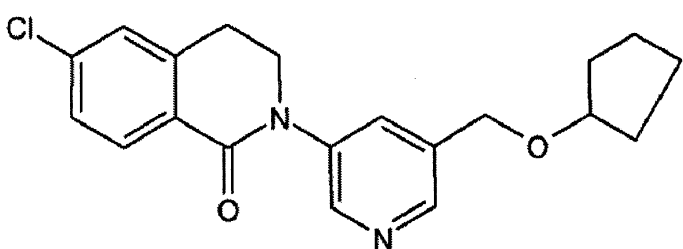
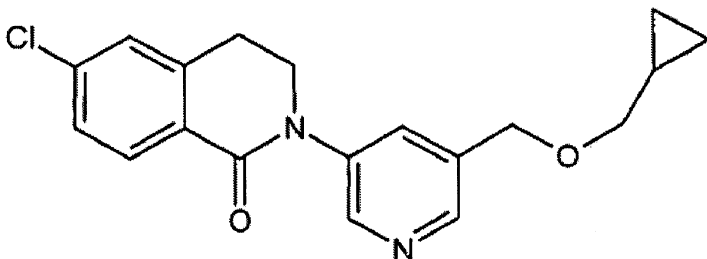


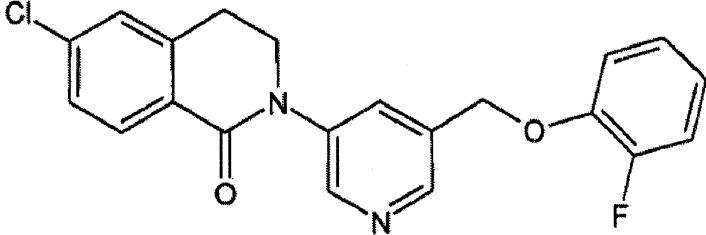
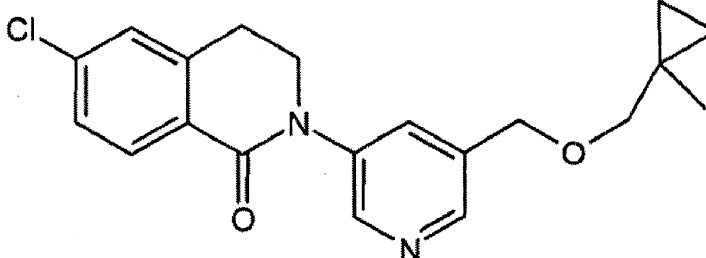
Bổ sung NaH (1,5 mg, 0,06 mmol) vào dung dịch của propan-2-ol (3,6 mg, 0,06 mmol) trong DMF khô (1 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút trước khi bổ sung 6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (15 mg, 0,05 mmol, ví dụ 140 [A]). Hỗn hợp phản ứng tạo ra sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi nó được rót vào nước đá và được chiết bằng EtOAc (2x 5 mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (8 mg, 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 331,1 (M+H⁺).

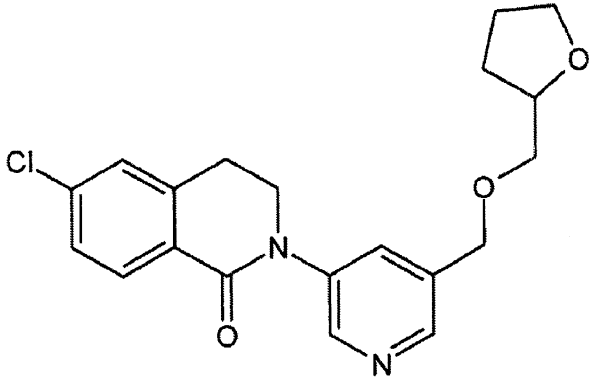
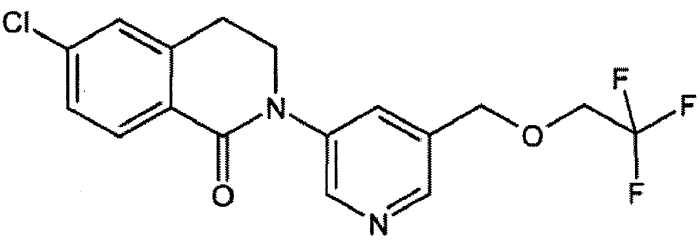
Các hợp chất dưới đây được liệt kê trong Bảng 3 được điều chế tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 194 bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp.

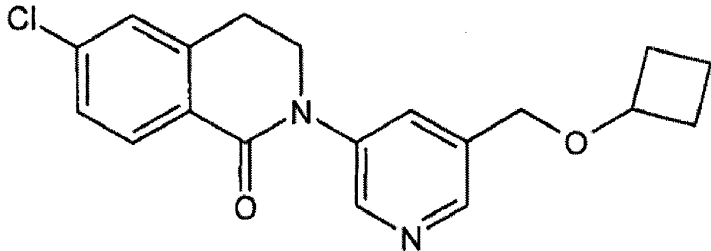
Bảng 3

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
195	6-clo-2-[5-(2,2,2-triflo-1-metyl-etoxymetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  385,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 1,1,1-triflopropan-2-ol
196	6-clo-2-{5-[2-(1-metyl-pyrolidin-2-yl)-etoxymetyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  400,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)etanol

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
197	6-clo-2-(5-xyclopentyloxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  357,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và xyclopentanol
198	6-clo-2-(5-xyclopropylmetoxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  343,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và xyclopropyl-metanol

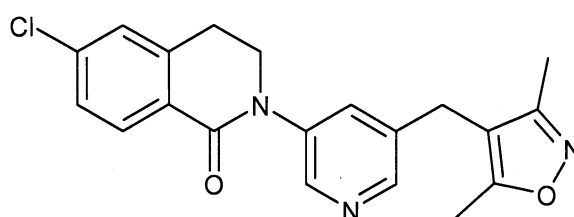
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
199	6-clo-2-[5-(2-flo-phenoxy)metyl]-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  383,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 2-flo-phenol
200	6-clo-2-[5-(1-metyl-xyclopropylmetoxymetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  357,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và (1-metyl-xyclopropyl)-metanol

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
201	6-clo-2-[5-(tetrahydro-furan-2-ylmetoxymetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  373,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và (tetrahydro-furan-2-yl)-metanol
202	6-clo-2-[5-(2,2,2-triflo-etoxymetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  371,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và 2,2,2-triflo-etanol

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
203	6-clo-2-(5-xyclobutoxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  343,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và xyclobutanol

Ví dụ 204

6-clo-2-[5-(3,5-dimetyl-isoxazol-4-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on

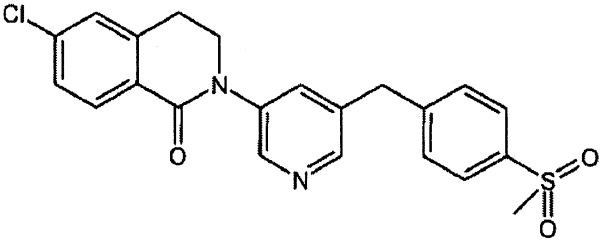
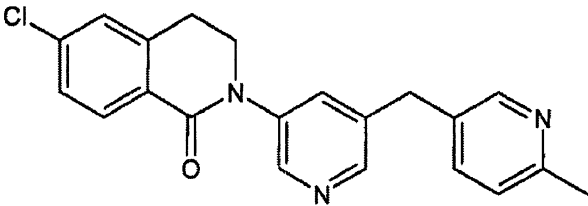


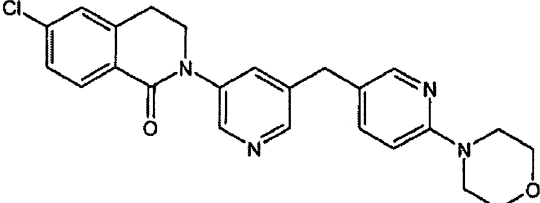
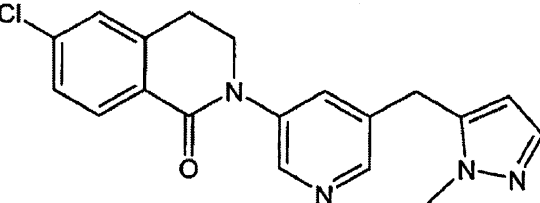
6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (ví dụ 140 [A]) (75 mg, 0,25 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (18 mg, 0,025 mmol), Na₂CO₃ (80 mg, 0,75 mmol) và axit 3,5-dimetylisoxazol-4-boric (45 mg, 0,32 mmol) được hòa tan trong dioxan (4,0 mL). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 3 giờ trước khi hỗn hợp phản ứng được rót vào H₂O (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 125 mL). Rửa các lớp hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này sau đó

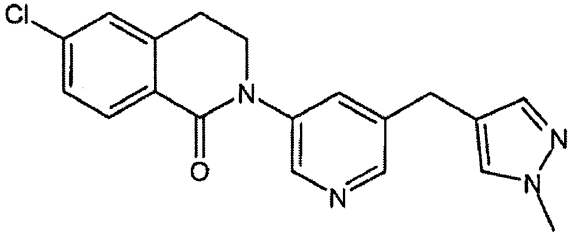
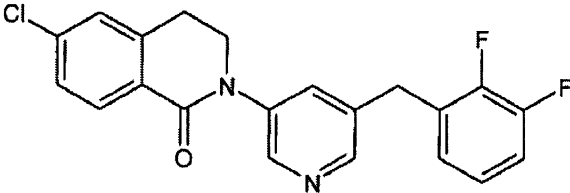
được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (10 mg, 10,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 368,2 ($M+H^+$).

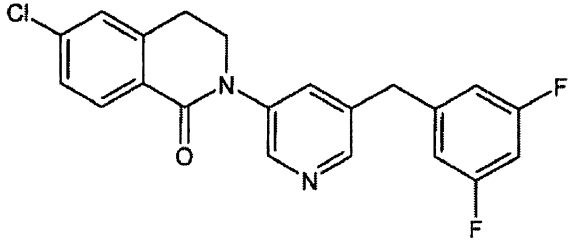
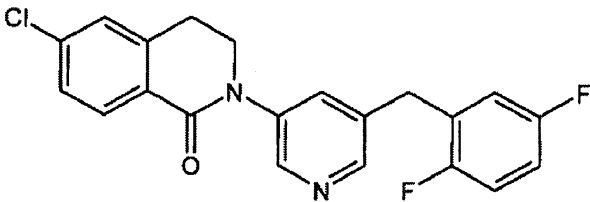
Các hợp chất dưới đây được liệt kê trong Bảng 4 được điều chế tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 204 bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp.

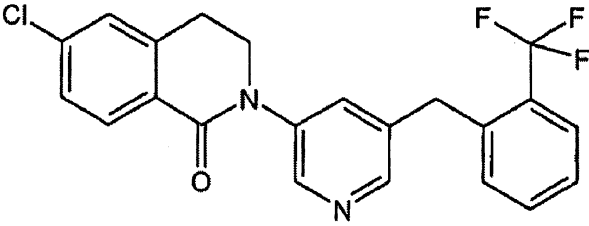
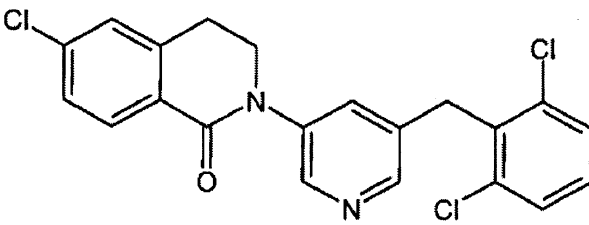
Bảng 4

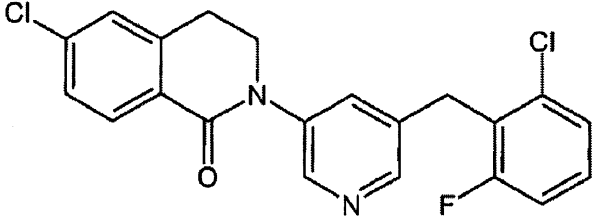
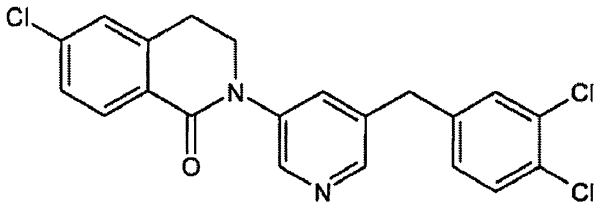
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS ($M+H^+$)	Các nguyên liệu ban đầu
205	6-clo-2-[5-(4-metansulfonyl-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  427,2	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và axit 4-(metylsulfonyl)phenylboric
206	6-clo-2-[5-(6-metyl-pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  364,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và axit 2-metyl-5-pyridinylboric

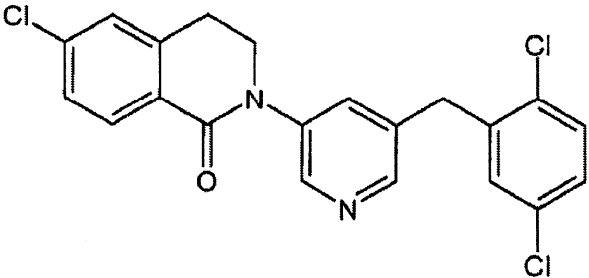
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
207	6-clo-2-[5-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  435,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và pinacol este của axit 2-(morpholin-4-yl)pyridin-5-boric
208	6-clo-2-[5-(2-metyl-2H-pyrazol-3-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  353,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A])) và pinacol este của axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-boric

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
209	6-clo-2-[5-(1-metyl-1<i>H</i>-pyrazol-4-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  353,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và pinacol este của axit 1-metylpyrazol-4-boric
210	6-clo-2-[5-(2,3-diflo-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  385,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và axit 2,3-diflophenylboric

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
211	6-clo-2-[5-(3,5-diflo-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  385,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và axit 3,5-diflophenylboric
212	6-clo-2-[5-(2,5-diflo-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  385,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và axit 2,5-diflophenylboric

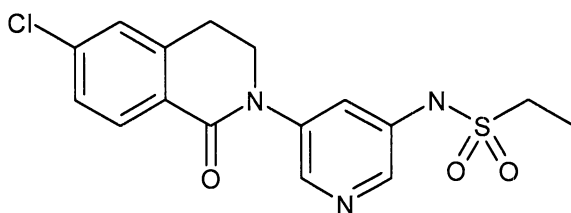
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
213	6-clo-2-[5-(2-triflometyl-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  417,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và axit 2-triflometylphenylboric
214	6-clo-2-[5-(2,6-diclo-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  417,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và axit 2,6-diclophenylboric

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
215	6-clo-2-[5-(2-clo-6-flo-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  401,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và axit 2,6-diclophenylboric
216	6-clo-2-[5-(3,4-diclo-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  417,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và axit 3,4-diclophenylboric

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
217	6-clo-2-[5-(2,5-diclo-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  417,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 140[A]) và axit 2,5-diclophenylboric

Ví dụ 218

[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit etansulfonic

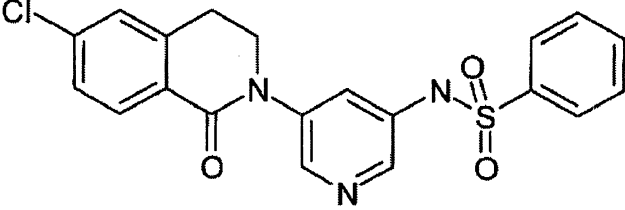
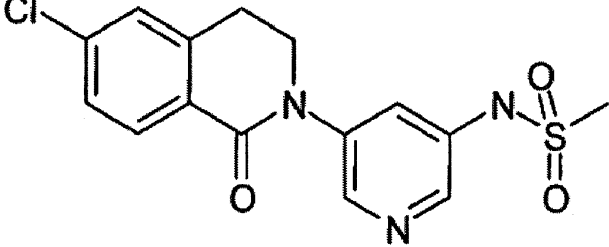


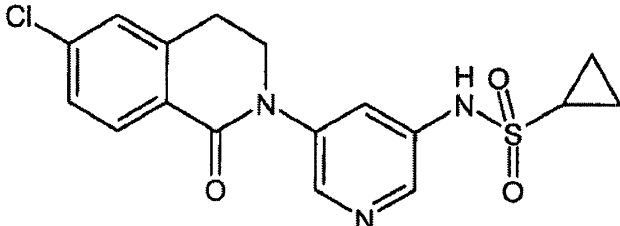
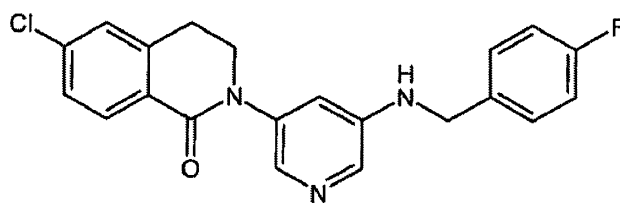
Bổ sung CuI (1,9 mg, 0,01 mmol), L-prolin (2,3 mg, 0,02 mmol) và Cs₂CO₃ (65 mg, 0,2 mmol) vào dung dịch dioxan (3 mL) của 2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) (33,7 mg, 0,1 mmol) và amit của axit etansulfonic (10,9 mg, 0,1 mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được cho qua phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này sau đó được tinh chế bằng HPLC

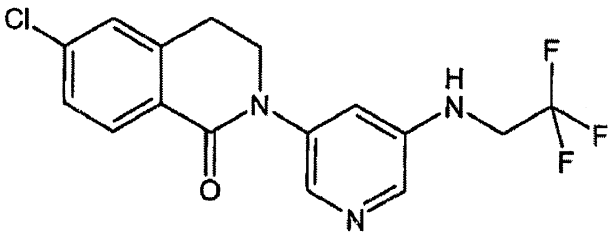
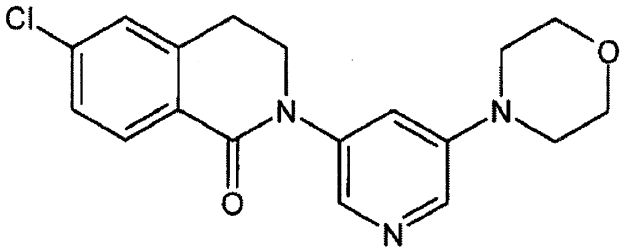
điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (7,3 mg, 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 366,1 ($M+H^+$).

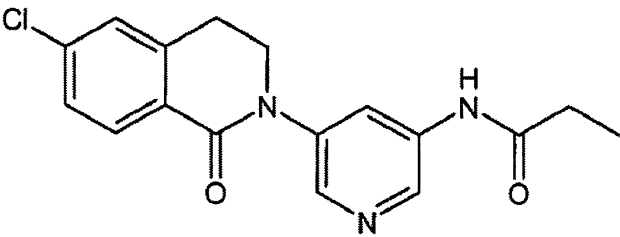
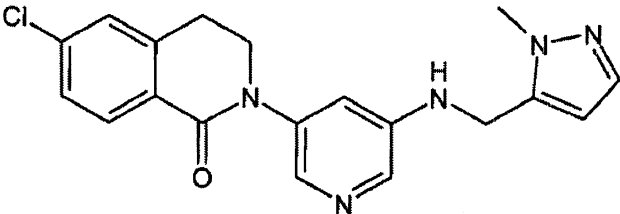
Các hợp chất dưới đây được liệt kê trong Bảng 5 được điều chế tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 218 bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp.

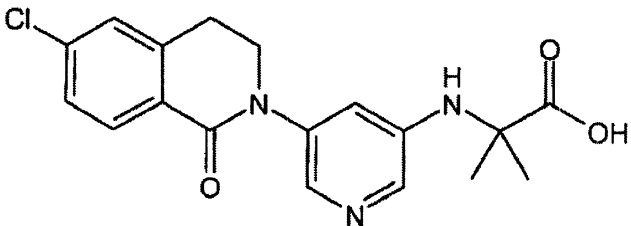
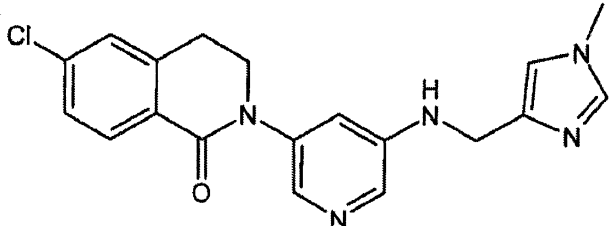
Bảng 5

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS ($M+H^+$)	Các nguyên liệu ban đầu
219	<i>N</i>-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzensulfonamit  414,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và benzensulfonamit
220	<i>N</i>-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-metansulfonamit  352,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và metansulfonamit

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
221	[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit xyclopropansulfonic  378,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và amit của axit xyclopropansulfonic
222	6-clo-2-[5-(4-flo-benzylamino)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  382,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và 4-flo-benzylamin

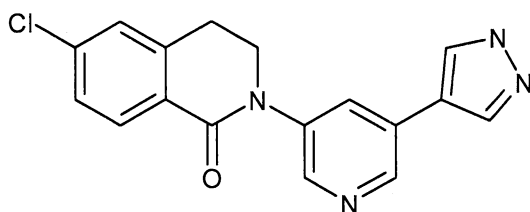
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
223	6-clo-2-[5-(2,2,2-triflo-etylamin)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  356,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và 2,2,2-triflo-etylamin
224	6-clo-2-(5-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  344,2	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và morpholin

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
225	<i>N</i>-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-propionamit  330,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và propionamit
226	6-clo-2-{5-[(2-metyl-2<i>H</i>-pyrazol-3-yl)metyl]-amino]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  368,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và 1-(1-metyl-1<i>H</i>-pyrazol-5-yl)metanamin

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
227	Axit 2-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-ylamino]-2-metyl-propionic  360,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và axit 2-amino-2-metyl-propionic
228	6-clo-2-{5-[(1-metyl-1<i>H</i>-imidazol-4-yl)metyl]-amino}-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  368,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và 4-(aminometyl)-1-metyl-1<i>H</i>-imidazol

Ví dụ 229

6-clo-2-[5-(1*H*-pyrazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on

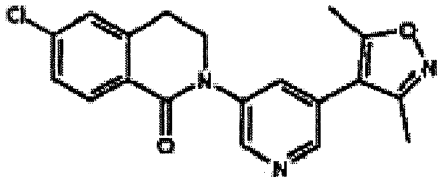
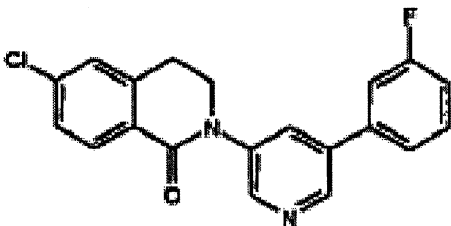


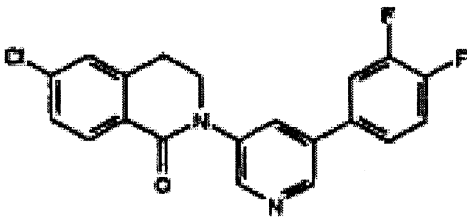
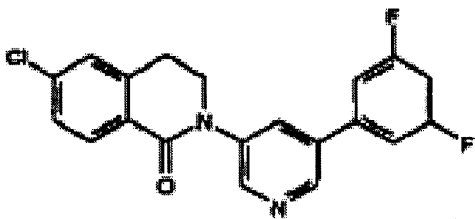
2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-chloro-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) (34 mg, 0,1 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (5,8 mg, 0,005 mmol), K_2CO_3 (27,6 mg, 0,2 mmol) và pinacol este của axit 1H-pyrazol-4-boric (29,1 mg, 0,15 mmol) được hòa tan trong dioxan (1 mL). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được cho qua phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 45 phút trước khi nó được rót vào H_2O (25 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Rửa các lớp hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (9 mg, 28%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 325,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

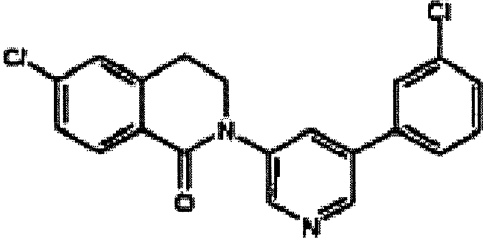
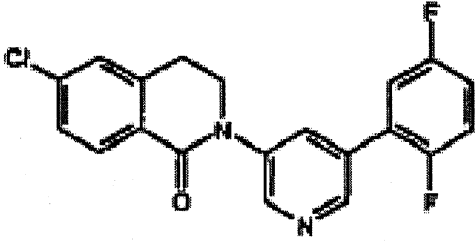
Các hợp chất dưới đây được liệt kê trong Bảng 6 được điều chế tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 229 bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp.

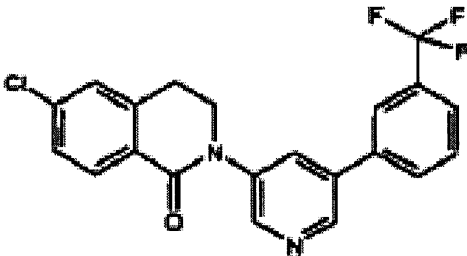
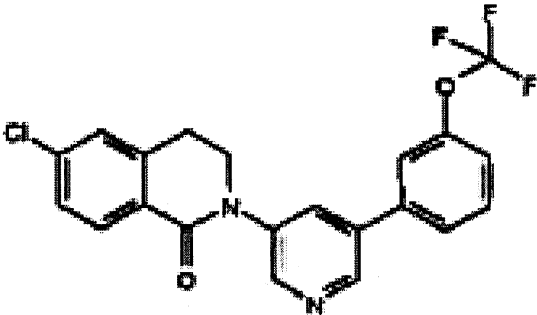
Bảng 6

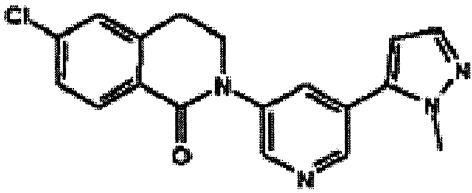
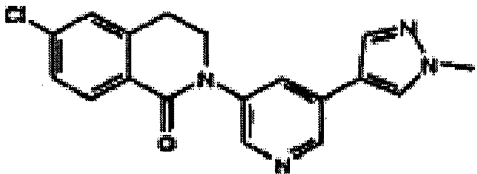
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc	Các nguyên liệu ban đầu
	MS	
	($\text{M}+\text{H}$) ⁺	

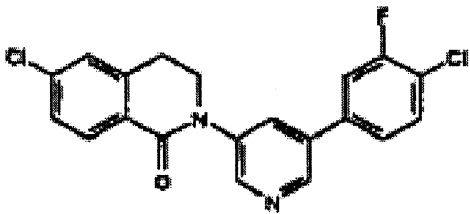
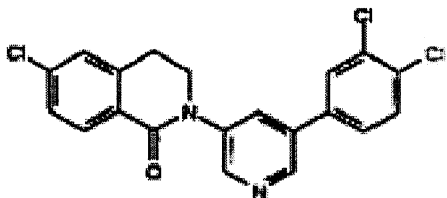
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
230	6-clo-2-[5-(3,5-dimetyl-isoxazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  354,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và axit 3,5-dimetylisoxazol-4-boric
231	6-clo-2-[5-(3-flo-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  353,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và axit 3-flophenylboric

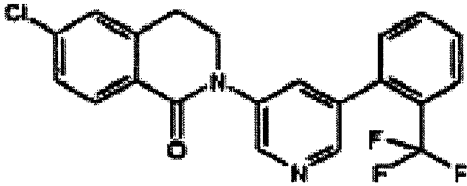
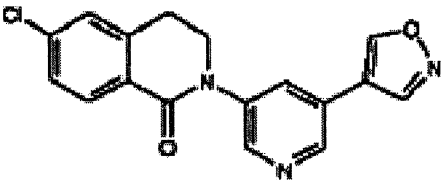
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
232	6-clo-2-[5-(3,4-diflo-phenyl)-pyridin-3-yl]- 3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  371,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6- clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>- isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và axit 3,4-diflophenylboric
233	6-clo-2-[5-(3,5-diflo-phenyl)-pyridin-3-yl]- 3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  371,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6- clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>- isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và axit 3,5-diflophenylboric

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
234	6-clo-2-[5-(3-clo-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  369,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và axit 3-clophenylboric
235	6-clo-2-[5-(2,5-diflo-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  371,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và axit 2,5-diflophenylboric

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
236	6-clo-2-[5-(3-triflometyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  403,2	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và axit 3-triflometylphenylboric
237	6-clo-2-[5-(3-triflometoxy-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  419,2	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và axit 3-triflometoxyphenylboric

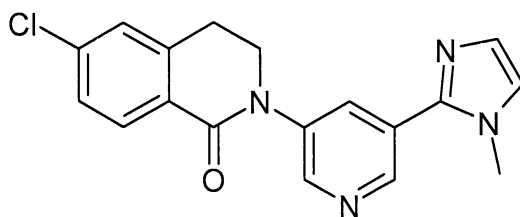
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
238	6-clo-2-[5-(2-metyl-2<i>H</i>-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  339,2	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và pinacol este của axit 1-metyl-1<i>H</i>-pyrazol-5-boric
239	6-clo-2-[5-(1-metyl-1<i>H</i>-pyrazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  339,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và axit (1-metyl-1<i>H</i>-pyrazol-4-yl)boric

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
240	6-clo-2-[5-(4-clo-3-flo-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  387,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và axit 4-clo-3-flophenylboric
241	6-clo-2-[5-(3,4-diclo-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  403,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và axit 3,4-diclophenylboric

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
242	6-clo-2-[5-(2-triflometyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  403,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và axit 2-triflometylphenylboric
243	6-clo-2-(5-isoxazol-4-yl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  326,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và pinacol este của axit 4-isoxazolboric

Ví dụ 244

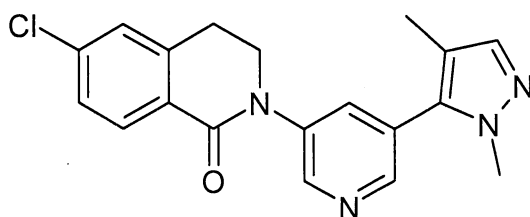
6-clo-2-[5-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on



Bổ sung 1,2-dibromoetan (0,02 mL) vào huyền phù được khuấy của bụi kẽm (130 mg, 1,98 mmol) trong THF (2,0 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt bằng thiết bị sấy tóc cho đến khi bay hơi khí etylen hoàn thành. TMS-Cl (0,02 mL) và sau đó bổ sung 2-bromo-1-metyl-1*H*-imidazol (0,07 mL, 0,66 mmol) vào huyền phù trên và nó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút trước khi bổ sung 2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (74 mg, 0,22 mmol, ví dụ 7) và Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0,011 mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo ra sau đó được gia nhiệt đến 90°C trong 6 giờ trước khi nó được rót vào H₂O (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 80 mL). Rửa các lớp hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (12,0 mg, 16,2%) dưới dạng bột màu trắng. MS: 339,1 (M+H⁺).

Ví dụ 245

6-clo-2-[5-(2,4-dimetyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on

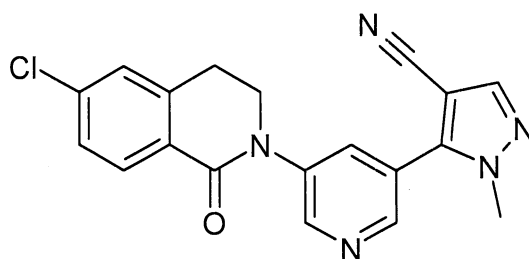


Bổ sung Pd(OAc)₂ (2,0 mg, 0,008 mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl (DavePhos) (6,3 mg, 0,016 mmol), Bu₄NOAc (153 mg, 0,5 mmol) và axit isobutyric (0,085 mL, 0,08 mmol) vào dung dịch được khuấy của 2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) (80 mg, 0,25 mmol) và 1,4-dimetyl-1*H*-pyrazol (23 mg, 0,25 mmol) trong NMP (2,0 mL). Hỗn hợp

phản ứng tạo ra được gia nhiệt đến 100°C trong 6 giờ trước khi nó được rót vào H₂O (25 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 90 mL). Rửa các lớp hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (8,7 mg, 9,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: 353,1 (M+H⁺).

Ví dụ 246

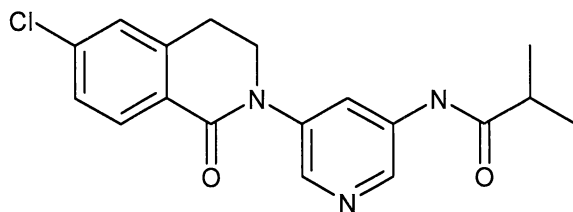
5-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-cacbonitril



Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 245 bằng cách sử dụng 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-cacbonitril làm nguyên liệu ban đầu.

Ví dụ 247

N-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-isobutyramit

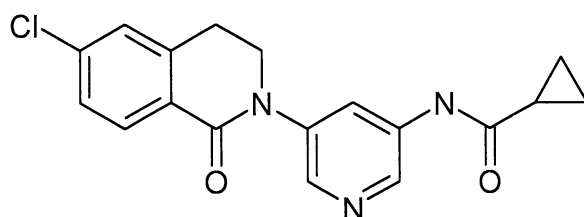


Bổ sung NaH (3,0 mg, 0,12 mmol) vào dung dịch của 2-(5-amino-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (27,3 mg, 0,1 mmol, ví dụ 15) trong DMF khô (2 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút trước khi bổ sung isobutyryl clorua (12,7 mg, 0,12 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ nữa và sau đó được rót vào nước đá và

được chiết bằng EtOAc (2x 5 mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (8,1 mg, 24%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 344,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 248

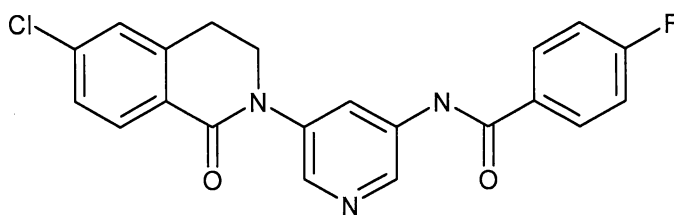
[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit xyclopropanccarboxylic



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 247, hợp chất ở đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng clorua của axit xyclopropanccarboxylic làm nguyên liệu ban đầu tương ứng. MS: 342,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 249

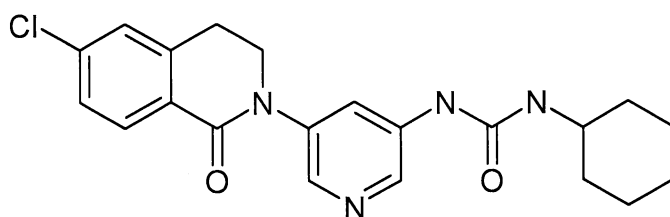
N-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-4-fluorobenzamit



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 247, hợp chất ở đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng 4-fluorobenzoyl clorua làm nguyên liệu ban đầu tương ứng. MS: 396,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 250

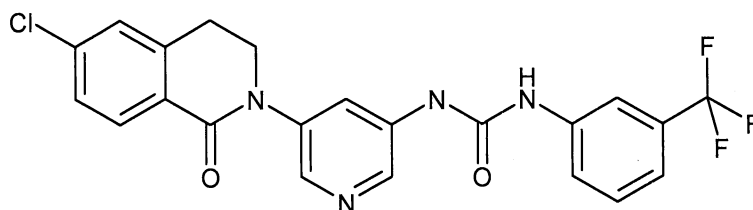
1-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-3-xyclohexyl-ure



Bổ sung 2-(5-amino-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (27,3 mg, 0,1 mmol, ví dụ 17) vào dung dịch của isoxyanato-xyclohexan (12,5 mg, 0,1 mmol) trong DCM (2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm, thu được sản phẩm thô, sản phẩm này tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (8,0 mg, 20%). MS: 399,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 251

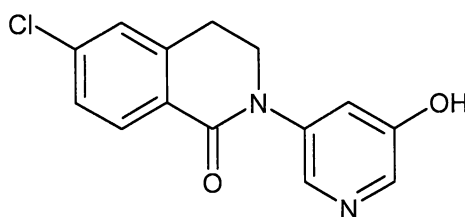
1-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-3-(3-triflometyl-phenyl)-ure



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 250, hợp chất ở đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng 1-isoxyanato-3-trifluoromethyl-benzen làm nguyên liệu ban đầu tương ứng. MS: 461,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 252

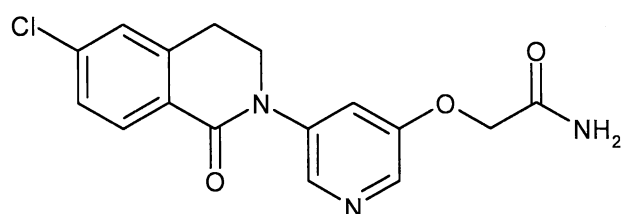
6-clo-2-(5-hydroxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on



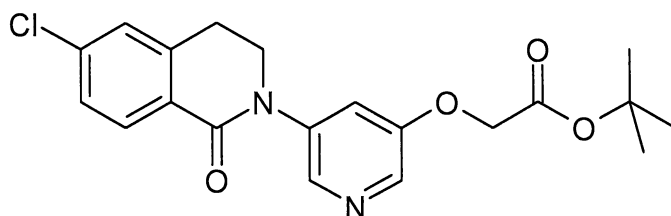
6-clo-2-(5-metoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (1,44 g, 5 mmol, ví dụ 10) được hòa tan trong dung dịch nước HBr (48%, 20 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu và được khuấy qua đêm. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, nó được trung hòa một cách cẩn thận bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và được chiết bằng EtOAc (2x 25 mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (1,02 g, 74%) dưới dạng dầu màu nâu. MS: 275,1 (M+H⁺).

Ví dụ 253

2-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yloxy]-axetamit

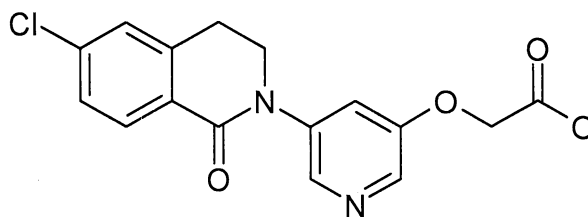


[A] tert-butyl este của axit [5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yloxy]-axetic



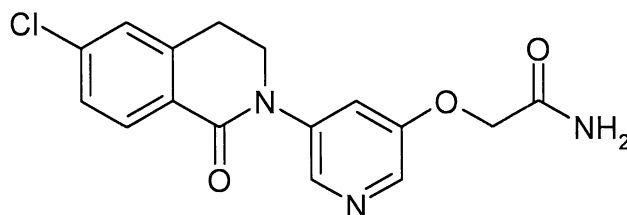
Bổ sung NaH (38 mg, 1,5 mmol) vào dung dịch của 6-clo-2-(5-hydroxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (288 mg, 1,0 mmol, ví dụ 252) trong DMF khô (5 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, bổ sung tert-butyl este của axit bromo-axetic (234 mg, 1,2 mmol) và được khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết bằng EtOAc (2x 10 mL). Các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (320 mg, 82%) dưới dạng chất rắn MS: 389,8 (M+H⁺).

[B] Axit [5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yloxy]-axetic



Bổ sung axit trifloaxetic (3 mL) vào dung dịch của tert-butyl este của axit 5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yloxy]-axetic (388 mg, 1 mmol) trong DCM (5 mL) và được khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi nó được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc (2x 10 mL). Làm khô các lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (320 mg, 96%) dưới dạng chất rắn MS: 333,1 (M+H⁺).

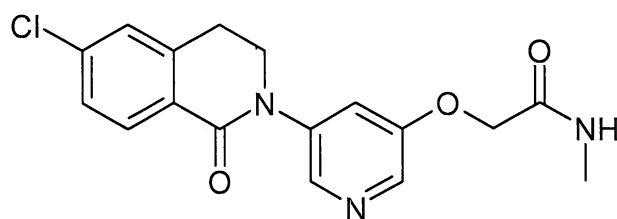
[C] 2-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yloxy]-axetamit



Bổ sung HATU (38 mg, 0,1 mmol), Et₃N (10,1 mg, 0,1 mmol) và amoniac (1,6 M trong 1,4-dioxan, 125μL, 0,2 mmol) vào dung dịch của axit [5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yloxy]-axetic (33,2 mg, 0,1 mmol) trong DMF (2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trước khi nó được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc (2x 5 mL). Làm khô các lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (5,4 mg, 16%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 332,1 (M+H⁺).

Ví dụ 254

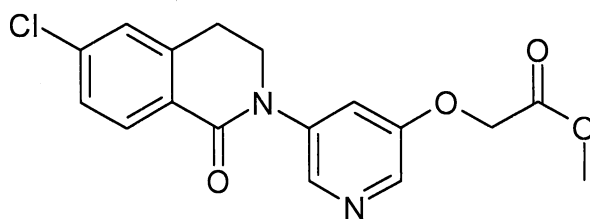
2-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yloxy]-*N*-metyl-axetamit



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 253 [C], hợp chất ở đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng metylamin làm nguyên liệu ban đầu tương ứng. MS: 346,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 255

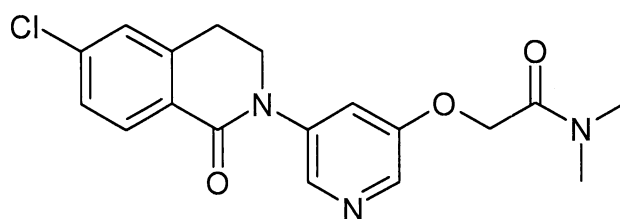
Metyl este của axit [5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yloxy]-axetic



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 253 [A], hợp chất ở đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng metyl este của axit bromo-axetic làm nguyên liệu ban đầu tương ứng. MS: 347,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 256

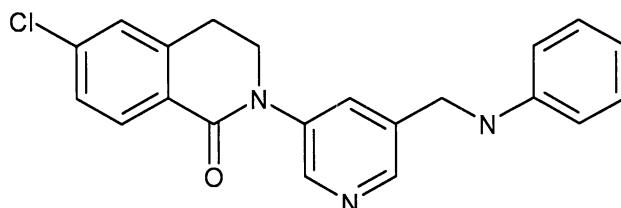
2-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yloxy]-*N,N*-dimetyl-axetamit



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 253 [C], hợp chất ở đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng dimetylamin làm nguyên liệu ban đầu tương ứng. MS: 360,1 (M+H⁺).

Ví dụ 257

6-clo-2-(5-phenylaminometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on

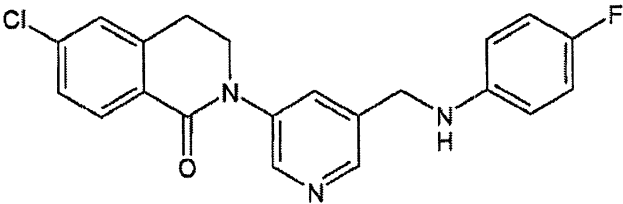
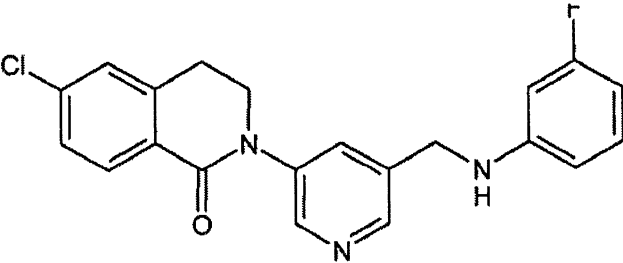


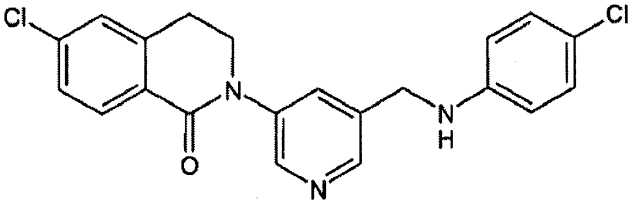
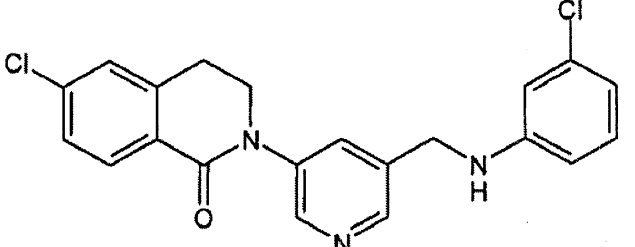
Bổ sung NaBH(OAc)₃ (84 mg, 0,4 mmol) vào dung dịch của 5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-carbaldehyt (28,6 mg, 0,1 mmol, ví dụ 9) và anilin (9,3 mg 0,1 mmol) trong MeOH (3mL) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trước khi nó được rót vào nước đá và được chiết bằng EtOAc (2x 10 mL). Làm khô các lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (7,2 mg, 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 364,2 (M+H⁺).

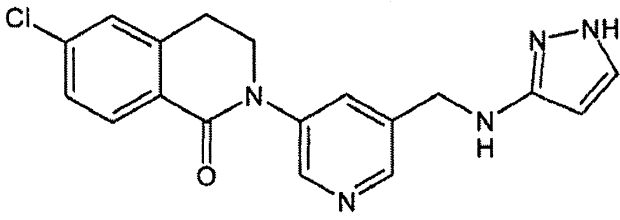
Các hợp chất dưới đây được liệt kê trong Bảng 7 được điều chế tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 257 bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Bảng 7

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc	Các nguyên liệu ban đầu
	MS	
	(M+H) ⁺	

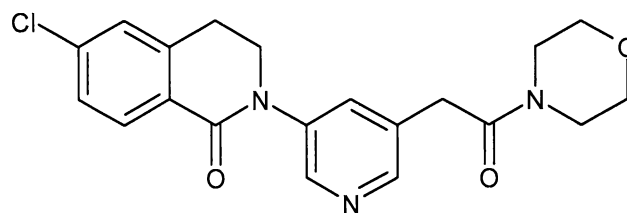
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
258	6-clo-2-{5-[(4-flo-phenylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  382,2	5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-carbaldehyt (ví dụ 9) và 4-flo-phenylamin
259	6-clo-2-{5-[(3-flo-phenylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  382,2	5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-carbaldehyt (ví dụ 9) và 3-flo-phenylamin

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
260	6-clo-2-{5-[(4-clo-phenylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  398,2	5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-carbaldehyt (ví dụ 9) và 4-clo-phenylamin
261	6-clo-2-{5-[(3-clo-phenylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  398,2	5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-carbaldehyt (ví dụ 9) và 3-clo-phenylamin

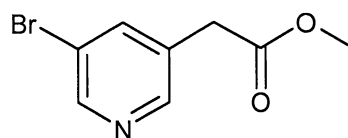
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
262	6-clo-2-{5-[(1<i>H</i>-pyrazol-3-ylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  354,2	5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-carbaldehyt (ví dụ 9) và 1<i>H</i>-pyrazol-3-ylamin

Ví dụ 263

6-clo-2-[5-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on



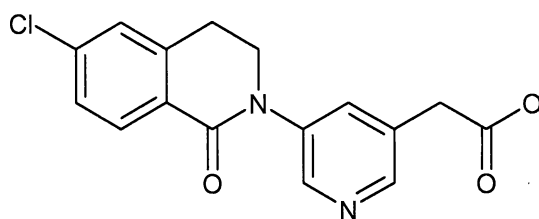
[A] Metyl este của axit (5-bromo-pyridin-3-yl)-axetic



Bổ sung từ từ thionyl clorua (4,4 mL, 60 mmol) vào dung dịch của axit (5-bromo-pyridin-3-yl)-axetic (4,2 g, 20 mmol) trong metanol (50 mL) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được để ấm và được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ.

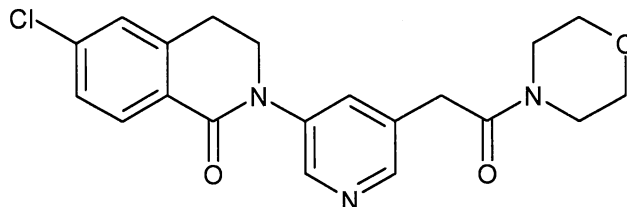
Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và phần cặn được tái hòa tan trong EtOAc (250 mL) và được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (4,6 g, định lượng) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 230,1 & 232,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[B] Axit [5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-axetic



Metyl este của axit (5-bromo-pyridin-3-yl)-axetic (230 mg, 1,0 mmol), 6-clo-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) (182 mg, 1,0 mmol), CuI (40 mg, 0,21 mmol), Cs_2CO_3 (650 mg, 2,0 mmol) và (+)-(1*S*,1*S*)-1,2-diaminoxyclohexan (0,1 mL, 0,8 mmol) được hòa tan trong dioxan (4,0 mL) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C trong 2 giờ trước khi nó được rót vào H_2O (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Rửa lớp hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (230 mg, 72,5%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt. MS: 317,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[C] 6-clo-2-[5-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on

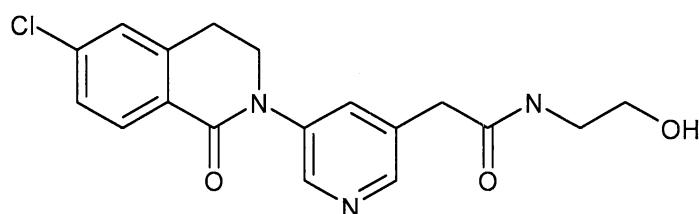


Axit [5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-axetic (50 mg, 0,16 mmol), HATU (122 mg, 0,32 mmol), Et_3N (64 mg, 0,64 mmol) và morpholin (56 mg, 0,64 mmol) được hòa tan trong DCM (4,0 mL) và được khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi làm bay hơi DCM, phần cặn được tái

hòa tan trong EtOAc và được rửa bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (8,5 mg, 13,9%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 386,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 264

2-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-*N*-(2-hydroxy-etyl)-axetamit

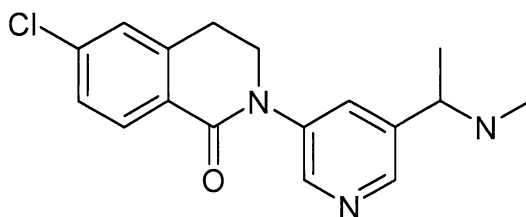


Hợp chất ở đề mục được tổng hợp Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 263 [C] bằng cách sử dụng axit [5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-axetic và 2-amino-ethanol làm nguyên liệu ban đầu.

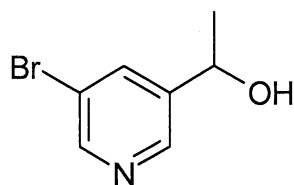
MS: 360,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 265

6-clo-2-[5-(1-metylamin-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on

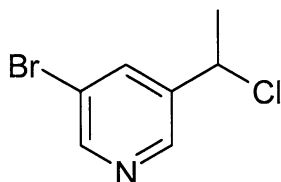


[A] 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-ethanol



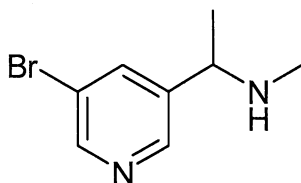
Bổ sung từng giọt metylmagie bromua (1M trong THF, 12 mL, 12 mmol) vào dung dịch của 5-bromo-pyridin-3-carbaldehyt (1,85, 10 mmol) trong THF khô (20 mL) ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp tạo ra được làm ấm từ từ đến nhiệt độ 0°C trong khoảng thời gian 2 giờ và sau đó được làm ngừng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Sau khi chiết bằng DCM, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng sản phẩm thô (1,9 g, 98%).

[B] 3-bromo-5-(1-clo-etyl)-pyridin



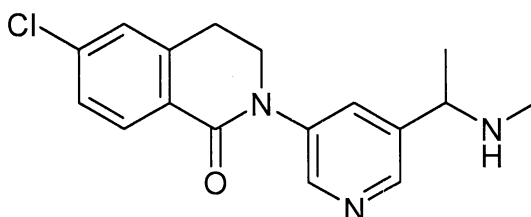
Bổ sung từng giọt thionyl clorua (200 μL) vào dung dịch của 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-ethanol (201 mg, 1 mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ trước khi dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu trắng. Chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

[C] [1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-etyl]-metyl-amin



Bổ sung metylamin hydroclorua (134 mg, 2 mmol) và K_2CO_3 (572 mg, 4 mmol) vào dung dịch của 3-bromo-5-(1-clo-etyl)-pyridin (221 mg, 1 mmol) trong DMF (10 mL). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ trước khi nó được làm ngừng bằng H_2O . Sau khi chiết bằng DCM, được làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng một cách trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

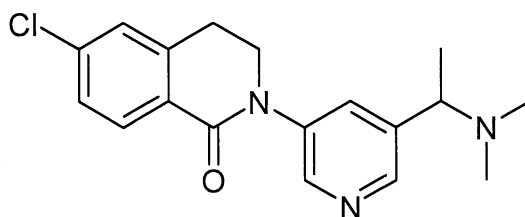
[D] 6-clo-2-[5-(1-metyl-amino-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on



6-clo-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) (36 mg, 0,2 mmol), [1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-etyl]-metyl-amin (85,6 mg, 0,4 mmol), CuI (3,8 mg, 0,02 mmol), (1*S*, 2*S*)-xyclohexan-1,2-di-amin (4,5 mg, 0,04 mmol) và Cs₂CO₃ (130 mg, 0,4 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được cho qua phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 2,5 giờ trước khi nó được rót vào H₂O (15 mL) và được chiết bằng EtOAc (2x 10 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (15 mg, 26%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 316,2 (M+H⁺).

Ví dụ 266

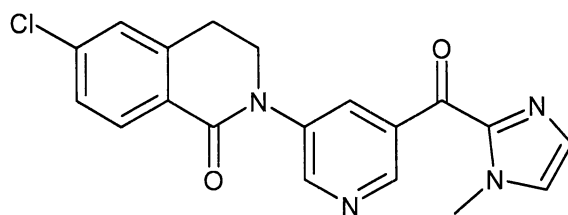
6-clo-2-[5-(1-dimetyl-amino-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on



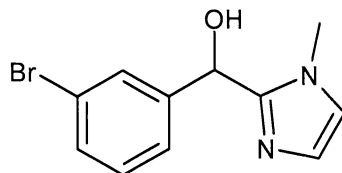
Tương tự với các quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 265, hợp chất ở đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng dimetylamin (bước C) và [1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-etyl]-dimetyl-amin (bước D) làm các nguyên liệu ban đầu tương ứng. MS: 330,2 (M+H⁺).

Ví dụ 267

6-clo-2-[5-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-cacbonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on

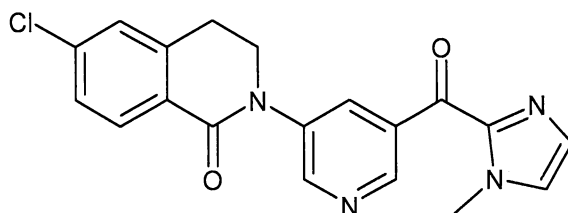


[A] (5-bromo-pyridin-3-yl)-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-metanol



Ở -78°C , trong điều kiện bảo vệ bằng N_2 , bổ sung $n\text{-BuLi}$ (0,16 mL, 1,6 M, 1,0 mmol) vào dung dịch của 1-metyl-1*H*-imidazol (82 mg, 1,0 mmol) trong THF (10 mL) và được khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 0,5 giờ; sau đó, bổ sung 5-bromo-pyridin-3-carbaldehyt (186 mg, 1,0 mmol) vào dung dịch ở trên và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ nữa. Rót hỗn hợp phản ứng này vào nước (5,0 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (210 mg, 78,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 268,1 & 270,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[B] 6-clo-2-[5-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-cacbonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on

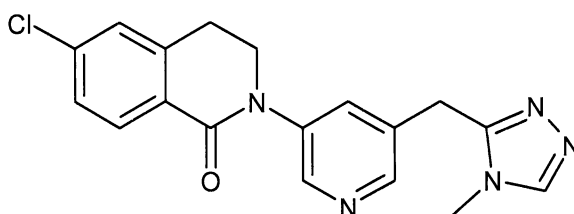


(5-bromo-pyridin-3-yl)-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)-metanol (150 mg, 0,56 mmol), 6-clo-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (90 mg, 0,49 mmol) (chất trung gian A-2), CuI (30 mg, 0,16 mmol), Cs_2CO_3 (330 mg, 1,0 mmol) và (+)-(1*S*,1*S*)-1,2-diaminoxyclohexan (0,08 mL, 0,64 mmol) được hòa tan trong dioxan (4,0 mL). Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C trong 2 giờ trước khi nó được rót vào H_2O

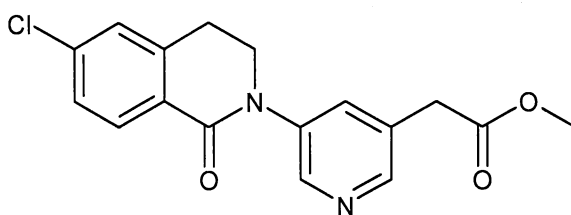
(50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 75 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (4,5 mg, 2,5%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 367,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 268

6-clo-2-[5-(4-metyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on

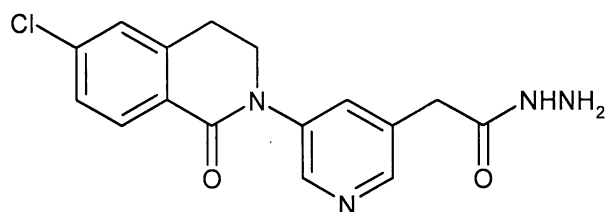


[A] Metyl este của axit [5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-axetic



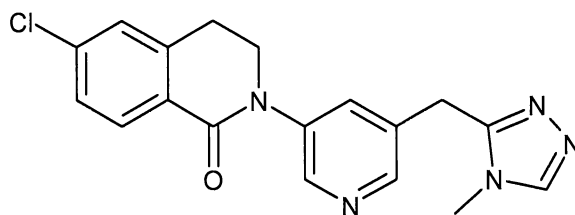
Bổ sung từ từ thionyl clorua (0,44 mL, 6,0 mmol) vào dung dịch của axit [5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-axetic (ví dụ 263 [B]) (217 mg, 0,68 mmol) trong metanol (25 mL) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được để ấm và được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần cặn được hòa tan trong EtOAc (150 mL) và được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và sau đó nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (224 mg, định lượng) dưới dạng dầu màu nâu nhạt. MS: 331,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[B] Hydrazit của axit [5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-axetic



Metyl este của axit [5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-axetic (100 mg, 0,30 mmol) và hydrazin monohydrat (0,75 mL) được hòa tan trong etanol (8,0 mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ trước khi hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (100 mg, định lượng) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: 331,1 ($M+H^+$).

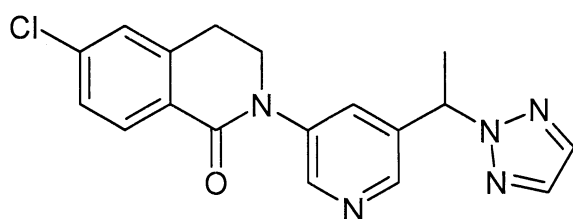
[C] 6-clo-2-[5-(4-metyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on



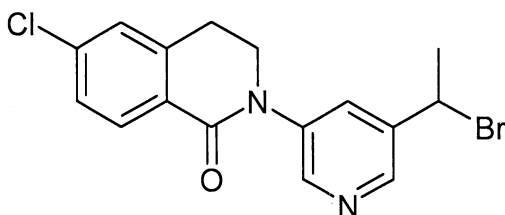
Trong ống được gắn kín dung tích 5mL, hydrazit của axit [5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-axetic (100 mg, 0,30 mmol) và trimetyl orthoformat (0,07 mL) được hòa tan trong dioxan (0,8 mL) và được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung metylamin (1,0 mL, 2,0 M trong THF), axit axetic (0,03 mL) và dioxan (2,0 mL). Lọ nhỏ được đậy kín lại và được gia nhiệt đến 130°C trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (8,3 mg, 7,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 354,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 269

6-clo-2-[5-(1-[1,2,3]triazol-2-yl-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on

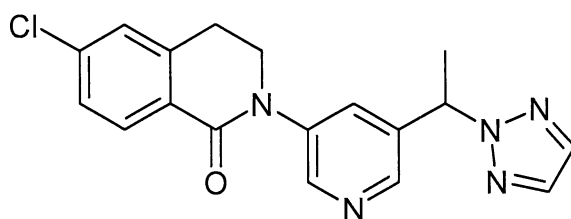


[A] 2-[5-(1-bromo-ethyl)-pyridin-3-yl]-6-chloro-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on



Bổ sung từng giọt PBr_3 (541 mg, 2 mmol) vào dung dịch của 6-chloro-2-[5-(1-hydroxy-ethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (ví dụ 13) (302 mg, 1 mmol) trong 5 mL DCM ở 0°C . Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi nó được trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và được chiết bằng DCM (10 mL, 2 lần). Rửa các lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng dầu, dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (380 mg, 100%). MS: 365,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[B] 6-chloro-2-[5-(1-[1,2,3]triazol-2-yl-ethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on

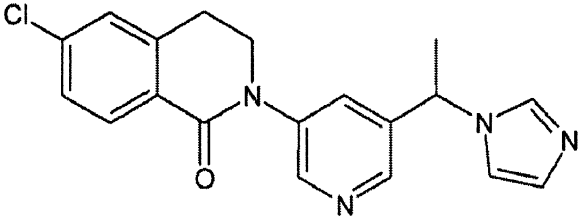


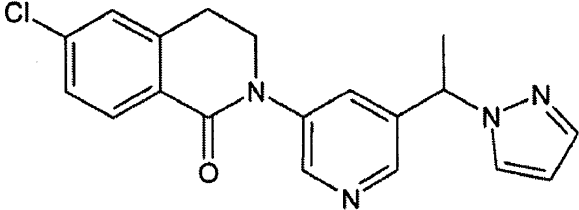
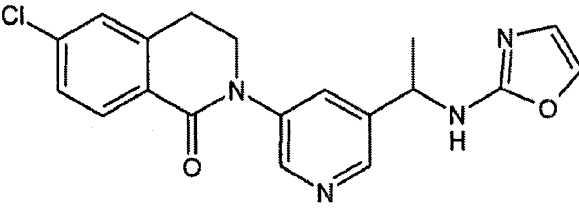
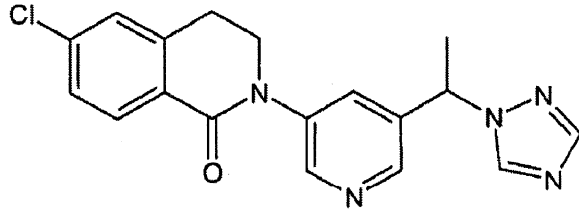
Bổ sung NaH (30 mg, 0,12 mmol) vào dung dịch của 2H-[1,2,3]triazol (8,3 mg, 0,12 mmol) trong DMF (5 mL) ở 0°C và được khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra trong 10 phút trước khi bổ sung 2-[5-(1-bromo-ethyl)-pyridin-3-yl]-6-chloro-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (36,5 mg, 0,1 mmol). Sau khi khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (2x 10 mL).

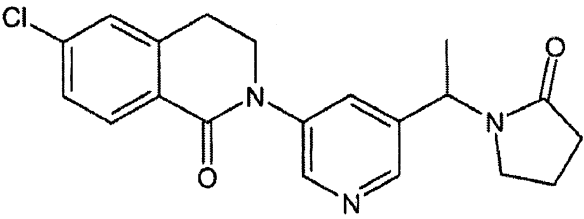
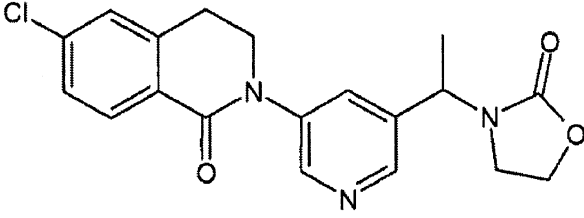
Rửa các lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (7,5 mg, 21%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 354,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

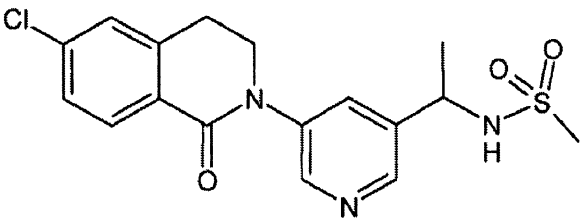
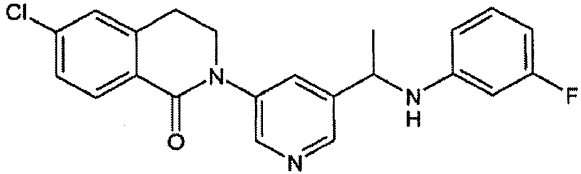
Các hợp chất dưới đây được liệt kê trong Bảng 8 được điều chế tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 269 bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp.

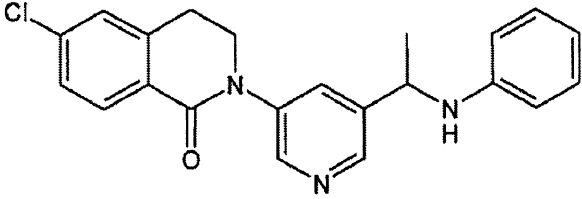
Bảng 8

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS ($\text{M}+\text{H}^+$)	Các nguyên liệu ban đầu
270	6-clo-2-[5-(1-imidazol-1-yl-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  353,1	2-[5-(1-bromo-etyl)-pyridin-3-yl]-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 269[A]) và 1<i>H</i>-imidazol

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
271	6-clo-2-[5-(1-pyrazol-1-yl-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  353,1	2-[5-(1-bromo-etyl)-pyridin-3-yl]-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 269[A]) và 1<i>H</i>-pyrazol
272	6-clo-2-{5-[1-(oxazol-2-ylamino)-etyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  369,1	2-[5-(1-bromo-etyl)-pyridin-3-yl]-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 269[A]) và oxazol-2-ylamin
273	6-clo-2-[5-(1-[1,2,4]triazol-1-yl-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  354,2	2-[5-(1-bromo-etyl)-pyridin-3-yl]-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 269[A]) và 1<i>H</i>-[1,2,4]triazol

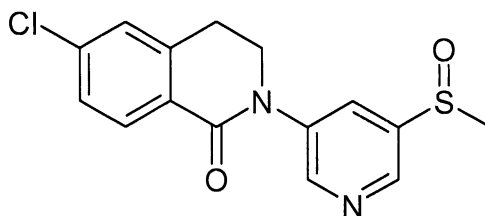
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
274	6-clo-2-{5-[1-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-etyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  370,2	2-[5-(1-bromo-etyl)-pyridin-3-yl]-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 269[A]) và pyrrolidin-2-on
275	6-clo-2-{5-[1-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-etyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  372,1	2-[5-(1-bromo-etyl)-pyridin-3-yl]-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 269[A]) và oxazolidin-2-on

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
276	<i>N</i>-{1-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-etyl}-metansulfonamit  380,2	2-[5-(1-bromo-etyl)-pyridin-3-yl]-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 269[A]) và metansulfonamit
277	6-clo-2-{5-[1-(3-flo-phenylamino)-etyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  396,2	2-[5-(1-bromo-etyl)-pyridin-3-yl]-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 269[A]) và 3-flo-phenylamin

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu
278	6-clo-2-[5-(1-phenylamino-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on  378,2	2-[5-(1-bromo-etyl)-pyridin-3-yl]-6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (ví dụ 269[A]) và phenylamin

Ví dụ 279

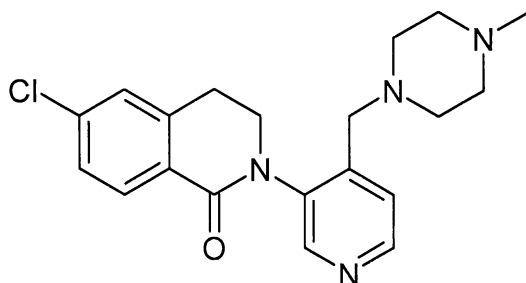
6-clo-2-(5-metansulfinyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on



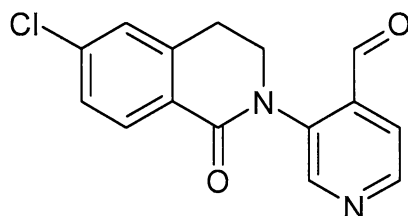
Bổ sung MCPBA (17,3 mg, 0,1 mmol) vào dung dịch của 6-clo-2-(5-metylsulfanyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (ví dụ 59) (30,5 mg, 0,1 mmol) trong DCM (2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi nó được trung hòa bằng dung dịch nước NaOH 5% và được chiết bằng DCM (5 mL, 2 lần). Rửa các lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (6 mg, 19%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 321,1 (M+H⁺).

Ví dụ 280

6-clo-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on

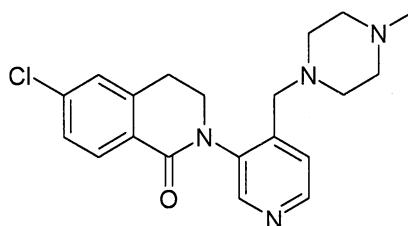


[A] 5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-carbaldehyt



Bổ sung CuI (190 mg, 1 mmol), (1*S*,2*S*)-xyclohexan-1,2-diamin (228 mg, 2 mmol) và Cs₂CO₃ (6,5 g, 20 mmol) vào dung dịch của 6-clo-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on (1,82 g, 10 mmol, chất trung gian A-2) và 5-bromo-pyridin-4-carbaldehyt (3,72 g, 20 mmol) trong dioxan (15 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 150°C bằng cách sử dụng vi sóng trong 2,5 giờ trước khi nó được rót vào H₂O (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Rửa các lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (2,0 g, 70%) dưới dạng dầu màu nâu. MS: 287,0 (M+H⁺).

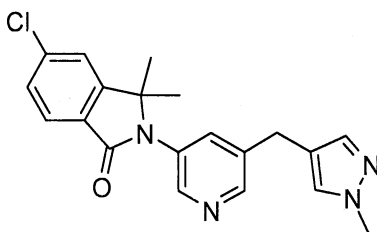
[B] 6-clo-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-on



Bổ sung $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (84 mg, 0,4 mmol) vào dung dịch của 5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridin-4-carbaldehyt (28,6 mg, 0,1 mmol) và 1-metyl-piperazin (10 mg 0,1 mmol) trong DCM và MeOH (10 mL, 1:1). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trước khi nó được rót vào nước đá (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (2x 10 mL). Rửa các lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng MgSO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (7,2 mg, 16%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 371,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 281

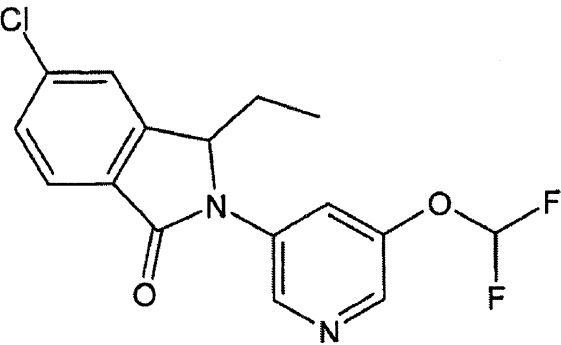
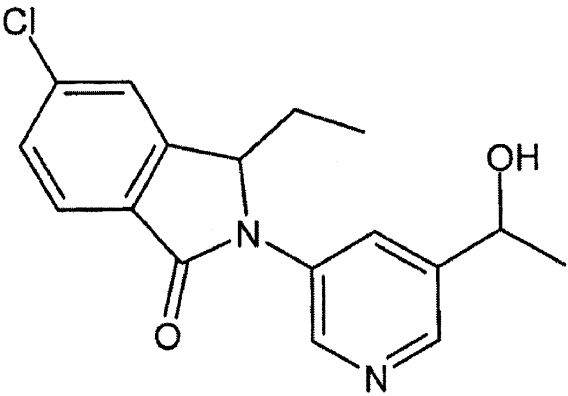
5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on

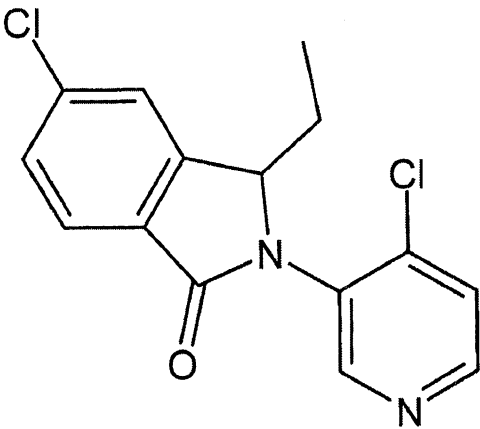
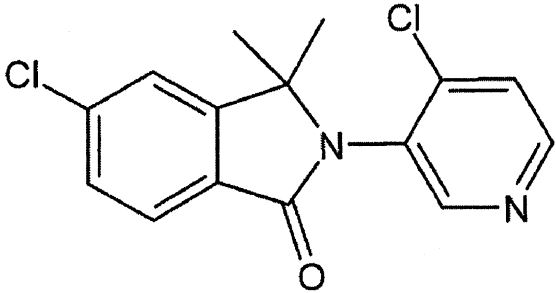


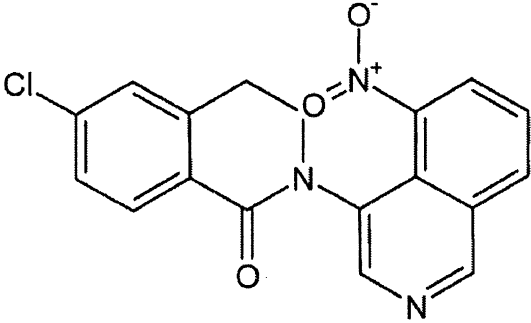
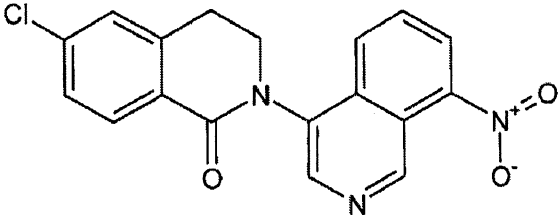
Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 204, sử dụng 5-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12-1) và pinacol este của axit 1-metylpyrazol-4-boric tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (hiệu suất 15%). MS: 367,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

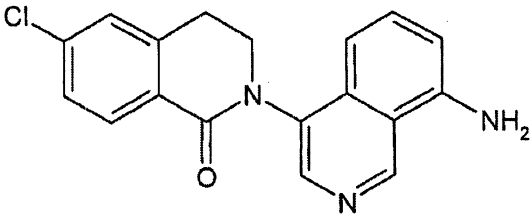
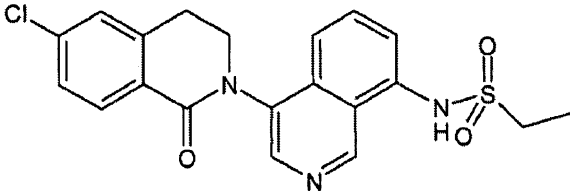
Các hợp chất dưới đây được liệt kê trong Bảng 9 được điều chế tương tự với các quy trình được mô tả để điều chế các hợp chất ở các ví dụ 1, 2 hoặc 3[B] bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp, tiếp theo là tách bằng HPLC điều chế không đối xứng khi thích hợp.

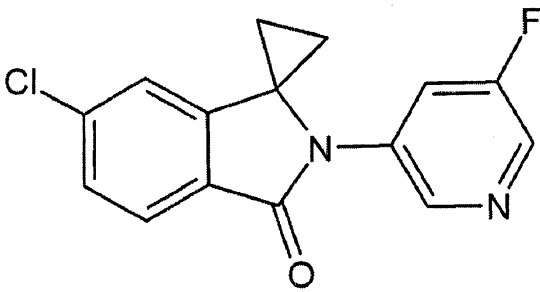
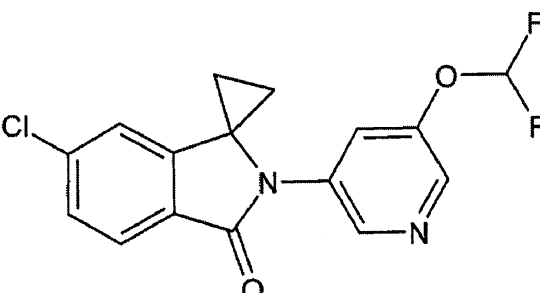
Bảng 9

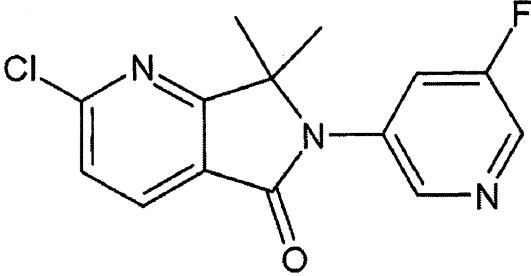
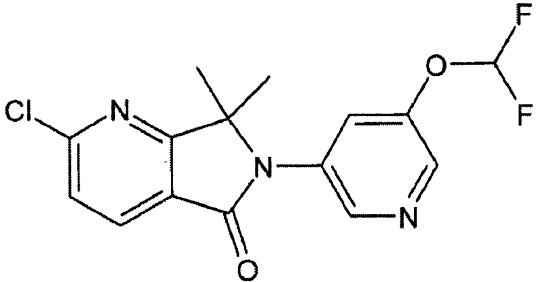
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS $(M+H)^+$	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với ví dụ
282	5-clo-2-(5-diflometoxy-pyridin-3-yl)-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on  339,2	5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-13-1) và 3-bromo-5-diflometoxy-pyridin	2
283	5-clo-3-etyl-2-[5-(1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on  317,3	5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-13-1) và 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-etanol	2

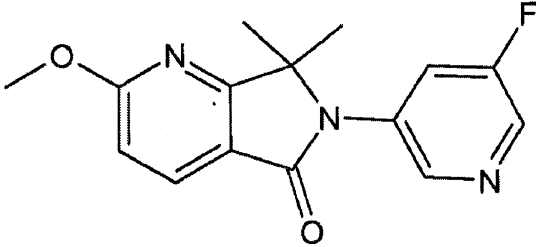
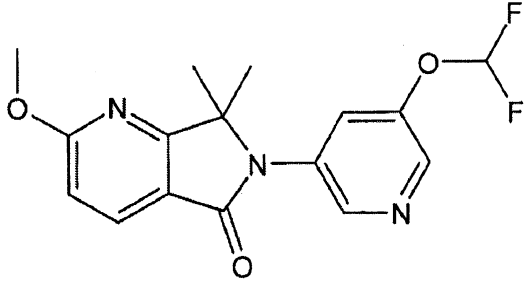
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với ví dụ
284	5-clo-2-(4-clo-pyridin-3-yl)-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on  307,2	5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-13-1) và 3-bromo-4-clo-pyridin	2
285	5-clo-2-(4-clo-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on  307,2	5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12) và 3-bromo-4-clo-pyridin	2

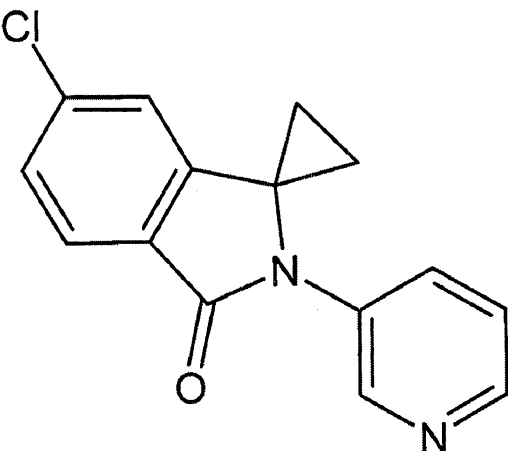
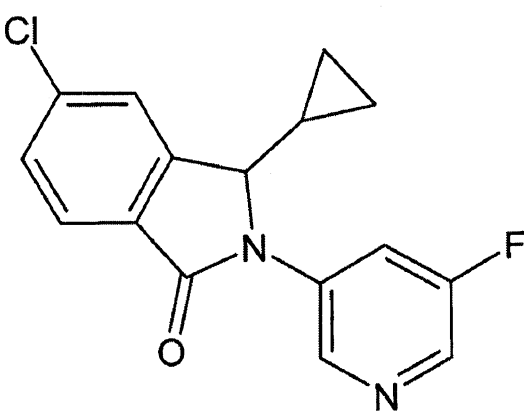
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H)⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với ví dụ
286	6-clo-5'-nitro-3,4-dihydro-[2,4']biisoquinoliny-1-on  354,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 4-bromo-5-nitro-isoquinolin	2
287	6-clo-8'-nitro-3,4-dihydro-[2,4']biisoquinoliny-1-on  354,2	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 4-bromo-8-nitro-isoquinolin	2

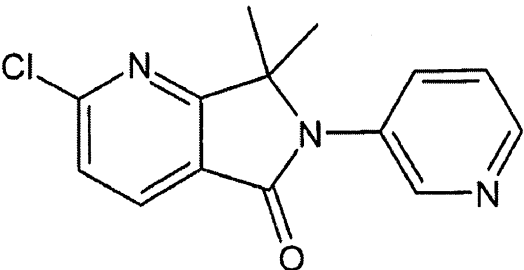
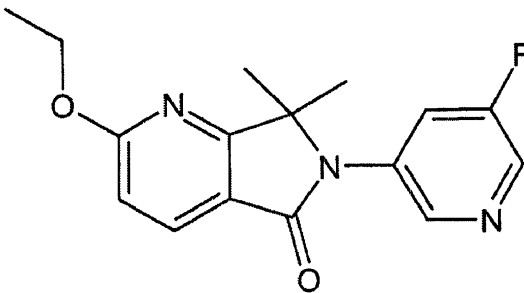
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với ví dụ
288	8'-amino-6-clo-3,4-dihydro-[2,4']biisoquinoliny-1-on  324,1	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 4-bromo-isoquinolin-8-ylamin	2
289	(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-[2,4']biisoquinoliny-8'-yl)-amit của axit etansulfonic  416,0	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và (4-bromo-isoquinolin-8-yl)-amit của axit etansulfonic	2

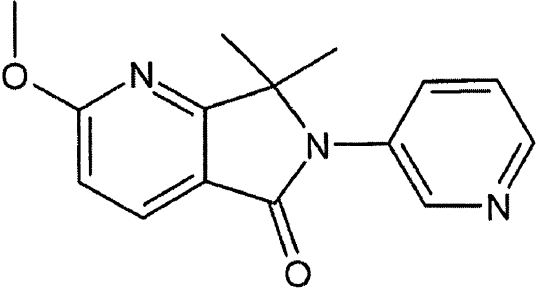
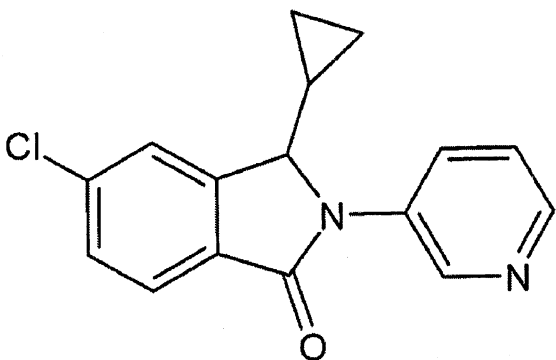
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H)⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với ví dụ
290	6'-clo-2'-(5-flopyridin-3-yl)spiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-on  289,1	6'-Clospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-3'-on (chất trung gian A-22) và 3-bromo-5-flo-pyridin	2
291	6'-clo-2'-[5-(diflometoxy)pyridin-3-yl]spiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-on  337,2	6'-Clospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-3'-on (chất trung gian A-22) và 3-bromo-5-diflometoxy-pyridin	3[B]

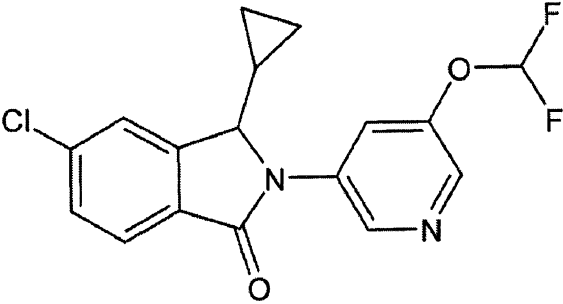
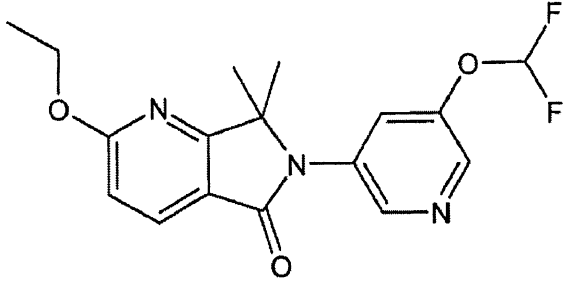
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H)⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với ví dụ
292	2-clo-6-(5-flo-pyridin-3-yl)-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrolo[3,4-b]pyridin-5-on  292,1	2-clo-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrolo[3,4-b]pyridin-5-on (chất trung gian A-16) và 3-bromo-5-flo-pyridin	2
293	2-clo-6-(5-diflometoxy-pyridin-3-yl)-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrolo[3,4-b]pyridin-5-on  340,1	2-clo-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrolo[3,4-b]pyridin-5-on (chất trung gian A-16) và 3-bromo-5-diflometoxy-pyridin	2

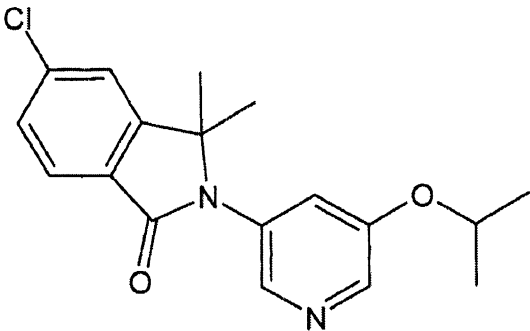
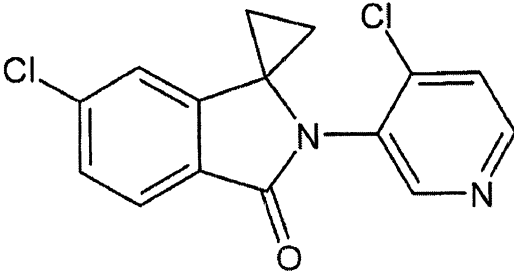
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H)⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với ví dụ
294	6-(5-flo-pyridin-3-yl)-2-metoxi-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on  288,2	2-metoxi-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on (chất trung gian A-17) và 3-bromo-5-flo-pyridin	2
295	6-(5-diflometoxi-pyridin-3-yl)-2-metoxi-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on  336,2	2-metoxi-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on (chất trung gian A-17) và 3-bromo-5-diflometoxi-pyridin	2

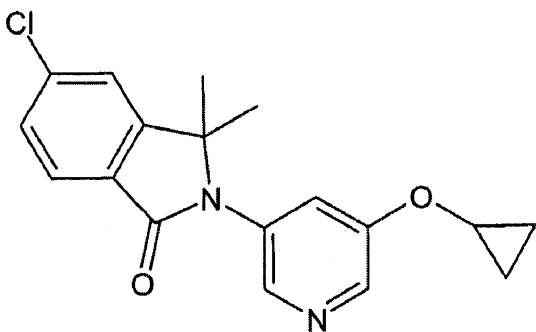
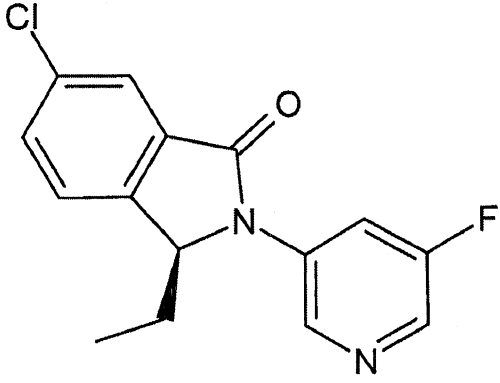
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với ví dụ
296	6'-clo-2'-(pyridin-3-yl)spiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-on  271,1	6'-Clospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-3'-on (chất trung gian A-22) và 3-bromopyridin	2
297	5-clo-3-xyclopropyl-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on  303,2	5-clo-3-xyclopropyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-15) và 3-bromo-pyridin	2

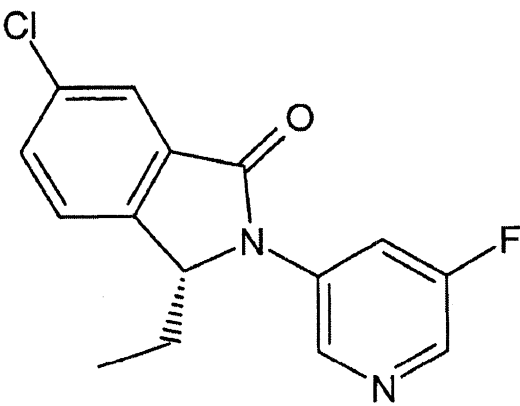
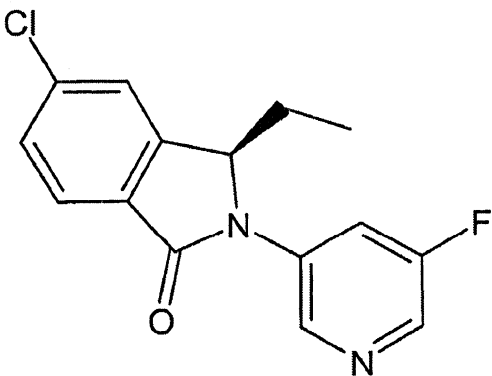
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với ví dụ
298	2-clo-7,7-dimetyl-6-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-pyrolo[3,4-b]pyridin-5-on  274,1	2-clo-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrolo[3,4-b]pyridin-5-on (chất trung gian A-16) và 3-bromo-pyridin	2
299	2-etoxy-6-(5-flo-pyridin-3-yl)-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrolo[3,4-b]pyridin-5-on  302,2	2-etoxy-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrolo[3,4-b]pyridin-5-on (chất trung gian A-18) và 3-bromo-5-flo-pyridin	2

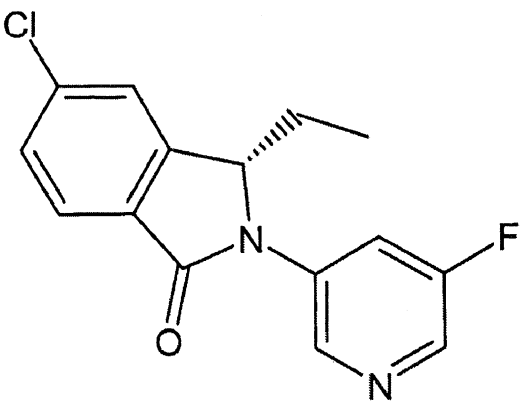
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H)⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với ví dụ
300	2-metoxý-7,7-dimetyl-6-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-pyroló[3,4-b]pyridin-5-on  Không xác định	2-metoxý-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyroló[3,4-b]pyridin-5-on (chất trung gian A-17) và 3-bromo-pyridin	2
301	5-clo-3-xyclopropyl-2-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-isoindol-1-on  285,1	5-clo-3-xyclopropyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-15) và 3-bromo-pyridin	2

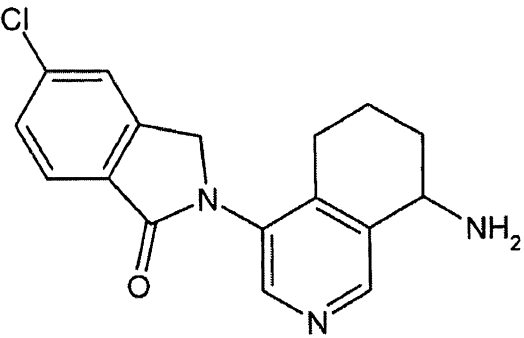
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H)⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với ví dụ
302	5-clo-3-xyclopropyl-2-(5-diflometoxy-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on  351,1	5-clo-3-xyclopropyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-15) và 3-bromo-5-diflometoxy-pyridin	2
303	6-(5-diflometoxy-pyridin-3-yl)-2-etoxy-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on  350,1	2-etoxy-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on (chất trung gian A-18) và 3-bromo-5-diflometoxy-pyridin	2

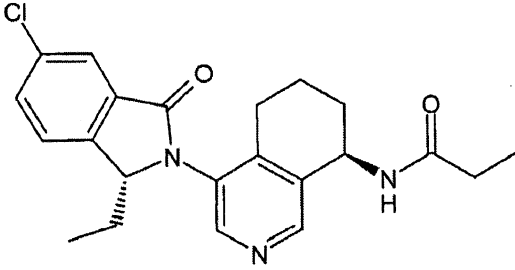
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với ví dụ
304	5-clo-2-(5-isopropoxy-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on  331,1	5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12) và 3-bromo-5-isopropoxy-pyridin	3[B]
305	6'-clo-2'-(4-clopyridin-3-yl)spiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-on  305,0	6'-Clospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-3'-on (chất trung gian A-22) và 3-bromo-4-clo-pyridin	2

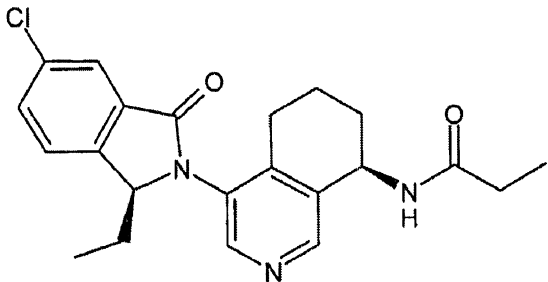
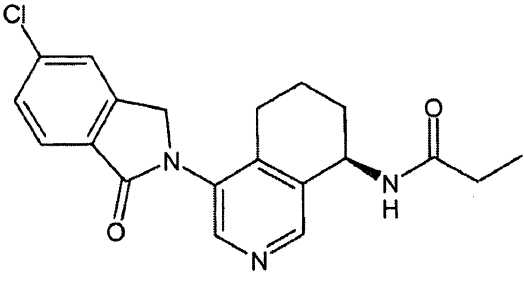
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với ví dụ
306	5-clo-2-(5-xyclopropoxy-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on  329,1	5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12) và 3-bromo-5-xyclopropoxy-pyridin	3[B]
307	(S hoặc R)-6-clo-3-etyl-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on  291,2	(S hoặc R)-6-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-13-2b) và 3-bromo-pyridin	2

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H)⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với ví dụ
308	(R hoặc S)-6-clo-3-etyl-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on  291,2	(R hoặc S)-6-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-13-2a) và 3-bromo-pyridin	2
309	(R hoặc S)-5-clo-3-etyl-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on  291,2	(R hoặc S)-5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-13-1a) và 3-bromo-pyridin	2

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS $(M+H)^+$	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với ví dụ
310	(S hoặc R)-5-clo-3-etyl-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on  291,2	(S hoặc R)-5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-13-1b) và 3-bromo-pyridin	2

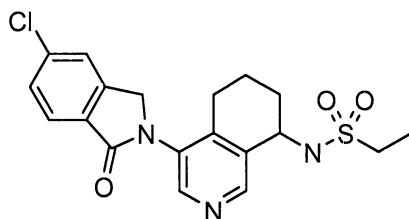
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS $(M+H)^+$	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với ví dụ
311	2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on  314,2	5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 4-bromo-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-ylamin (chất trung gian B-12 [A])	3[B]

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H)⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với ví dụ
312	N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-1-etyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit  398,1	(R hoặc S)-5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-13-2a) và (+)-(R)-N-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl)-propionamit (điều chế bằng cách tách chất trung gian B-12 bằng HPLC điều chế không đối xứng)	3[B]

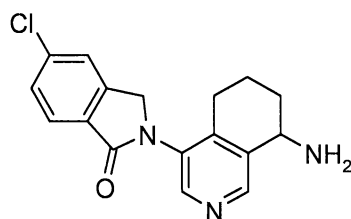
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Các nguyên liệu ban đầu	Được điều chế bằng phương pháp tương tự với ví dụ
313	N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-1-etyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit  398,1	(S hoặc R)-5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-13-2b) và (+)-(R)-N-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl)-propionamit (điều chế bằng cách tách chất trung gian B-12 bằng HPLC điều chế không đối xứng)	3[B]
314	N-[(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit  370,1	5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on và N-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl)-propionamit (chất trung gian B-12)	3[B]

Ví dụ 315

[4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-amit của axit etansulfonic

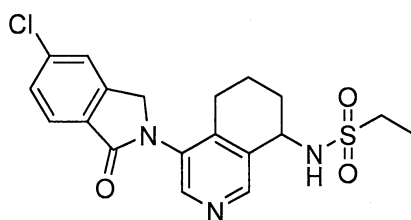


[A] 2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Trong ống được gắn kín dung tích 25mL, 5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on (801mg, 4,8 mmol), 4-bromo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-ylamin (chất trung gian B-12 [A], 999 mg, 4,4 mmol), CuI (200 mg, 1,1 mmol), Cs₂CO₃ (3,0 g, 9,2 mmol) và (+)-(S,S)-1,2-diaminoxyclohexan (0,4 mL, 3,2 mmol) được hòa tan trong dioxan (16 mL). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C trong 3 giờ trước khi nó rót vào H₂O (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 125 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel (gradien EtOAc 30-100% - hexan) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,2 g, 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 314,2 (M+H⁺).

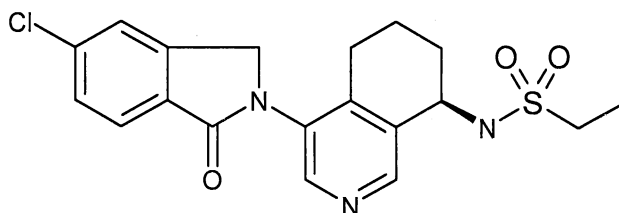
[B] [4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-amit của axit etansulfonic



Bổ sung etansulfonyl clorua (48 uL mg, 0,5 mmol) vào dung dịch được khuấy của 2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on (156 mg, 0,5 mmol) và Et₃N (210 uL) trong DCM (10 mL) ở 0°C và tiếp tục khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp tạo ra được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Rửa các chất hữu được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc tạo ra hợp chất ở đề mục. Phần cặn được tách ra bằng HPLC điều chế tạo ra hỗn hợp raxemic của hợp chất ở đề mục (170 mg, 84%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 406,1 (M+H⁺).

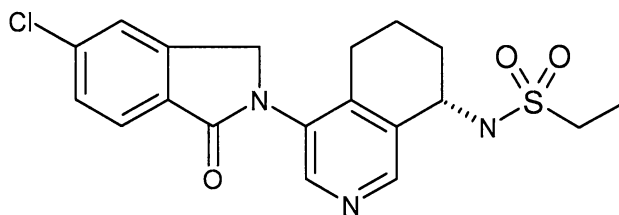
Ví dụ 316

[(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-amit của axit (+)-etansulfonic



Ví dụ 317

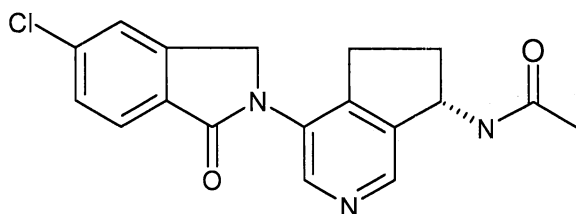
(-)-[(S hoặc R)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-amit của axit etansulfonic



Hỗn hợp racemic của [4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-amit của axit etansulfonic (170 mg, ví dụ 315) phải qua tách HPLC không đối xứng tạo ra [(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-amit của axit (+)-etansulfonic (47 mg, ví dụ 316), MS: 406,2 ($M+H^+$) và [(S hoặc R)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-amit của axit (-)-etansulfonic (39 mg, ví dụ 317). MS: 406,2 ($M+H$)⁺.

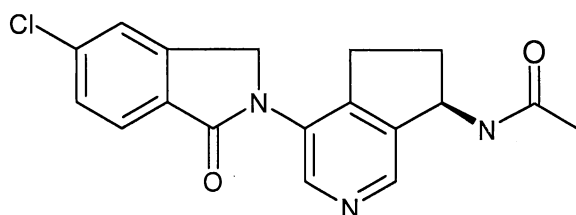
Ví dụ 318

(-)-N-[(S hoặc R)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit

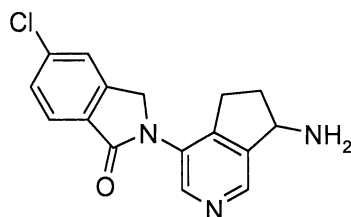


Ví dụ 319

(+)-N-[(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit

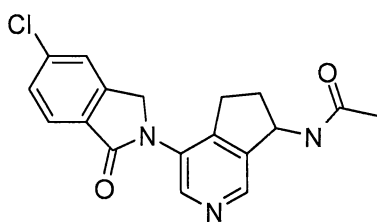


[A] 2-(7-amino-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-4-yl)-5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Trong ống được gắn kín dung tích 25mL, 5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on (801mg, 4,8 mmol), 4-bromo-6,7-dihydro-5*H*-[2]pyrindin-7-ylamin (chất trung gian B-18 [C], 937 mg, 4,4 mmol), CuI (200 mg, 1,1 mmol), Cs₂CO₃ (3,0 g, 9,2 mmol) và (+)-(S,S)-1,2-diaminoxyclohexan (0,4 mL, 3,2 mmol) được hòa tan trong dioxan (16 mL). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C trong 3 giờ trước khi nó rót vào H₂O (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 125 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel (gradien EtOAc 30-100%-hexan) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,02 g, 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 300,2 (M+H⁺).

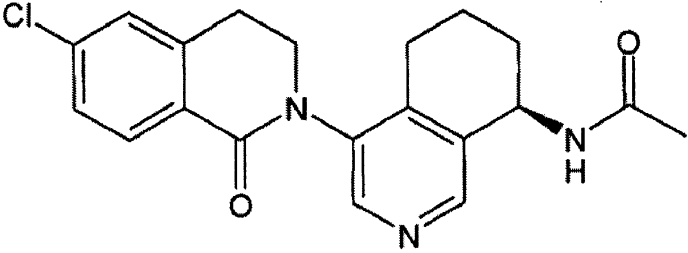
[B] *N*-[4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5*H*-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit

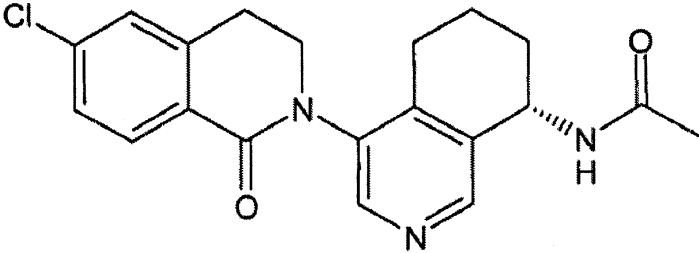
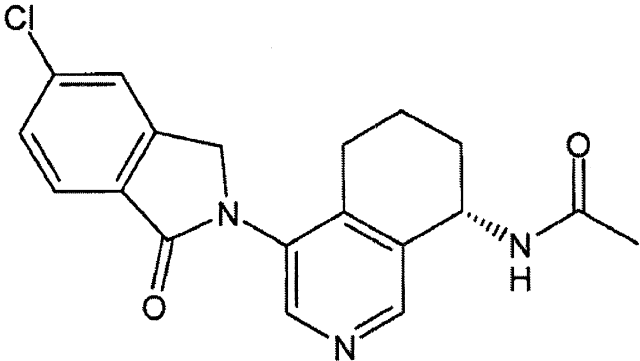


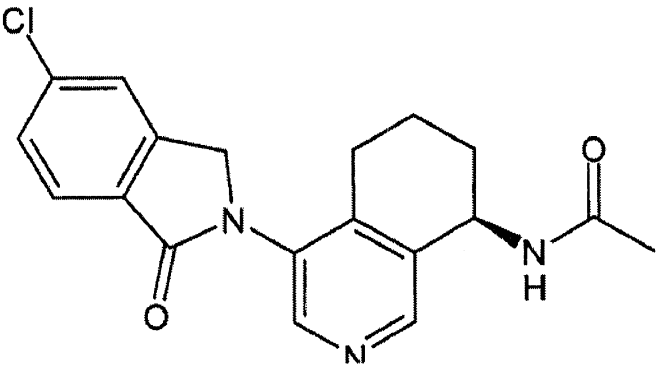
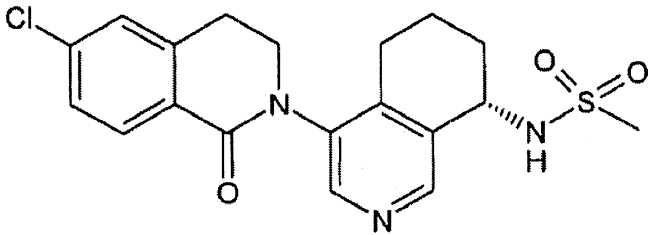
Bổ sung axetyl clorua (0,032 mL, 0,44 mmol) vào dung dịch được khuấy của 2-(7-amino-6,7-dihydro-5*H*-[2]pyrindin-4-yl)-5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on (126 mg, 0,42 mmol) và Et₃N (1,0 mL) trong DCM (10 mL) ở 0°C và được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp tạo ra được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL) và rửa các lớp hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, được rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0 đến 50% - heptan tạo ra hỗn hợp raxemic hợp chất ở đề mục (121 mg, 85%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 342,1 (M+H⁺). Hỗn hợp raxemic này sau đó được tách ra bằng HPLC không đối xứng tạo ra (-)-*N*-[(S hoặc R)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5*H*-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit (33 mg, ví dụ 318), MS: 342,1 (M+H⁺) và (+)-*N*-[(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5*H*-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit (27 mg, ví dụ 319). MS: 342,1 (M+H⁺).

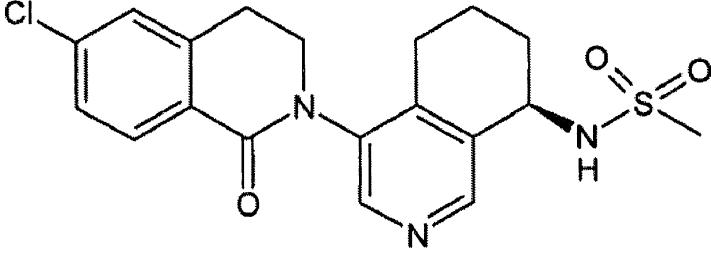
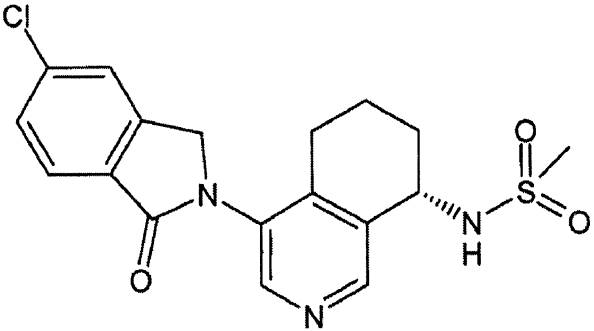
Các hợp chất dưới đây được liệt kê trong Bảng 10 được điều chế tương tự với các quy trình được mô tả để điều chế của các ví dụ 316 và 317 hoặc 318 và 319 bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp.

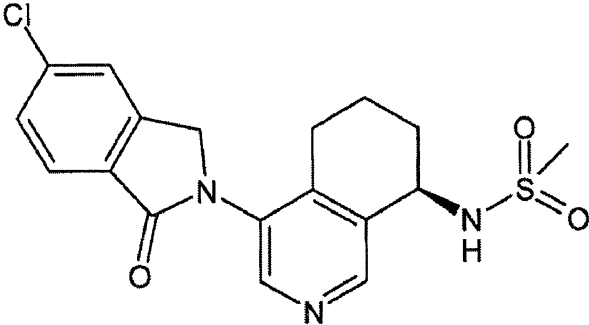
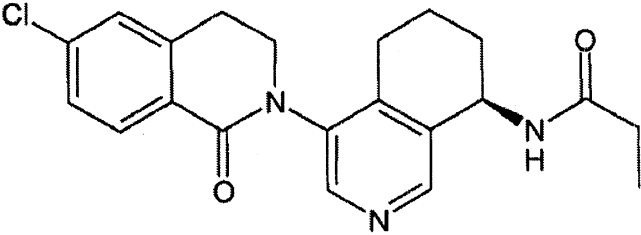
Bảng 10

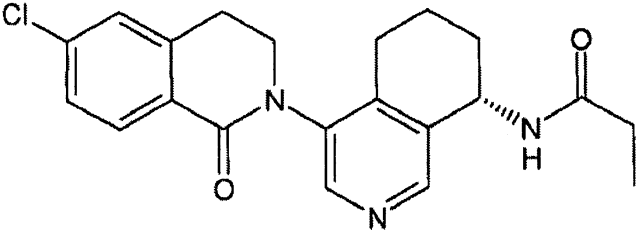
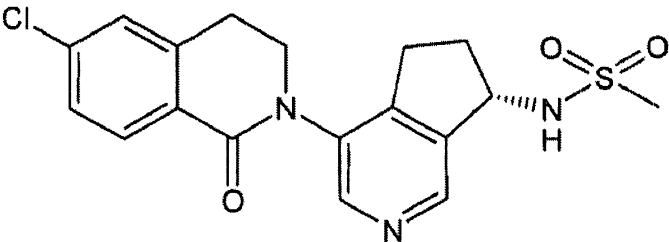
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Nguyên liệu ban đầu	Tín hiệu quay quang
320	N-((R hoặc S)-6-clo-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahydro-1<i>H</i>-[2,4']biisoquinoliny-8'-yl)-axetamit  370,0	6-clo-3,4-dihydro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 4-bromo-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-ylamin (chất trung gian B-12[A])	(+)

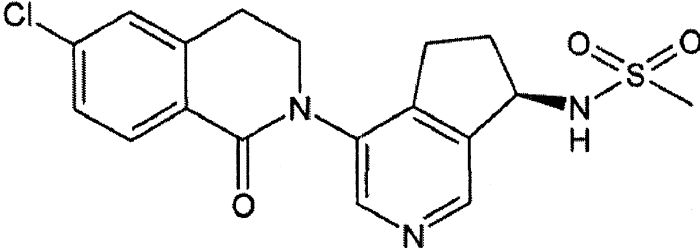
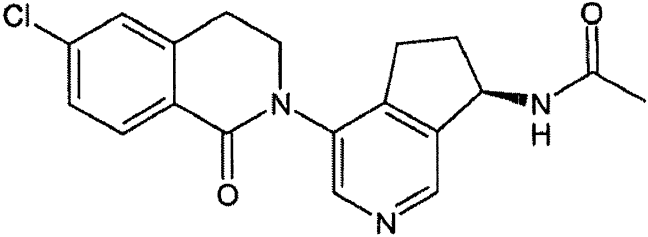
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Nguyên liệu ban đầu	Tín hiệu quay quang
321	N-((S hoặc R)-6-clo-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahydro-1<i>H</i>-[2,4']biisoquinoliny-8'-yl)-axetamit  370,0	Giống như Ví dụ 320	(-)
322	N-[(S hoặc R)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit  356,1	5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 4-bromo-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-ylamin (chất trung gian B-12[A])	(-)

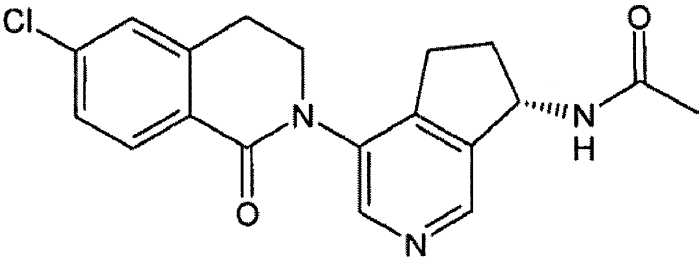
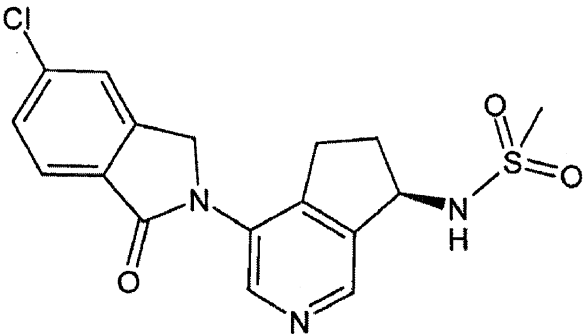
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Nguyên liệu ban đầu	Tín hiệu quay quang
323	N-[(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit  356,1	Giống như Ví dụ 322	(+)
324	N-((S hoặc R)-6-clo-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahydro-1H-[2,4']biisoquinoliny-8'-yl)-metansulfonamit  406,0	6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 4-bromo-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-ylamin (chất trung gian B-12[A])	(-)

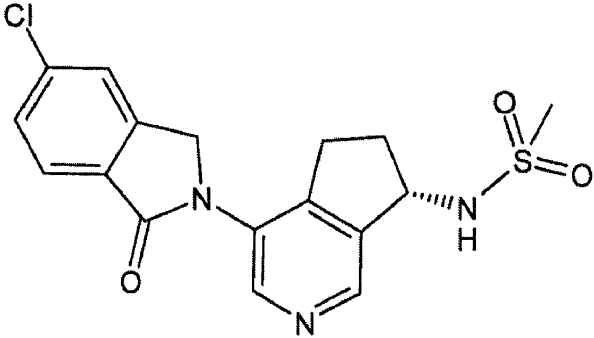
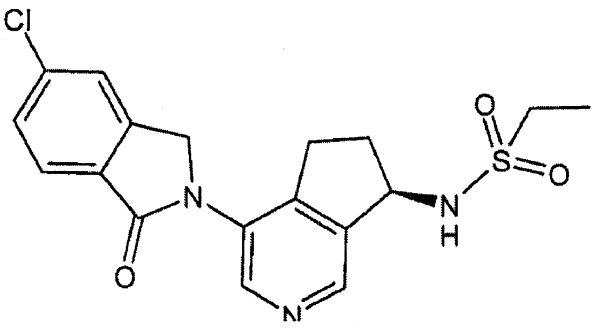
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Nguyên liệu ban đầu	Tín hiệu quay quang
325	N-((R hoặc S)-6-clo-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahydro-1<i>H</i>-[2,4']biisoquinoliny-8'-yl)-metansulfonamit  406,0	Giống như Ví dụ 324	(+)
326	N-[(S hoặc R)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-metansulfonamit  392,1	5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 4-bromo-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-ylamin (chất trung gian B-12[A])	(-)

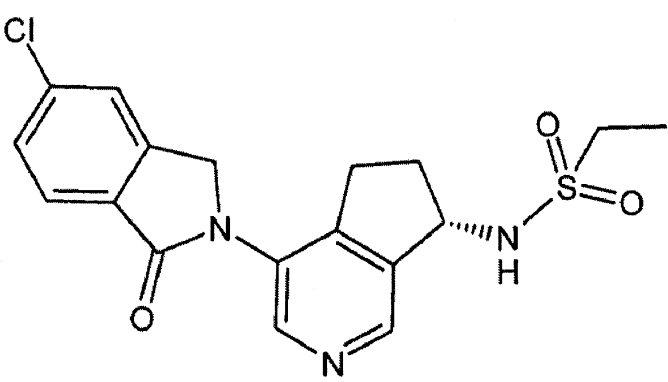
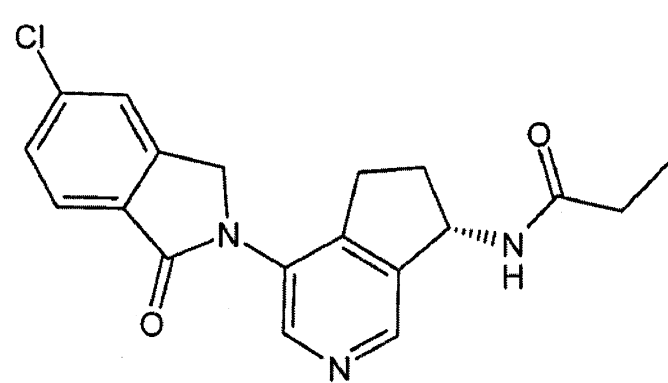
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Nguyên liệu ban đầu	Tín hiệu quay quang
327	N-[(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-metansulfonamit  392,1	Giống như Ví dụ 326	(+)
328	N-((R hoặc S)-6-clo-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahydro-1H-[2,4']biisoquinoliny-8'-yl)-propionamit  384,1	6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 4-bromo-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-ylamin (chất trung gian B-12[A])	(+)

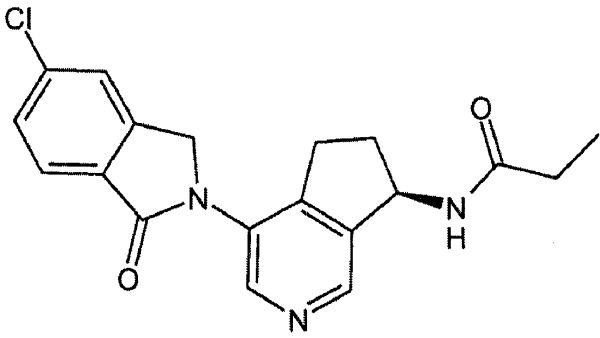
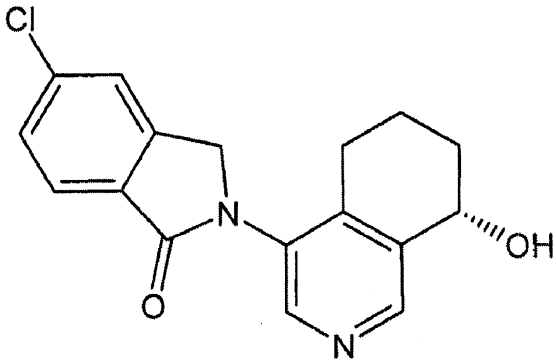
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Nguyên liệu ban đầu	Tín hiệu quay quang
329	N-((S hoặc R)-6-clo-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahydro-1<i>H</i>-[2,4']biisoquinoliny-8'-yl)-propionamit  384,1	Giống như Ví dụ 328	(-)
330	N-[(S hoặc R)-4-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-6,7-dihydro-5<i>H</i>-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit  392,1	6-clo-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 4-bromo-6,7-dihydro-5 <i>H</i> -[2]pyrindin-7-ylamin (chất trung gian B-18[C])	(-)

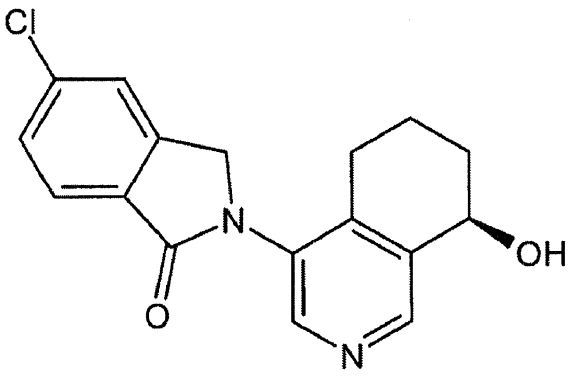
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Nguyên liệu ban đầu	Tín hiệu quay quang
331	N-[(R hoặc S)-4-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-6,7-dihydro-5<i>H</i>-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit  392,1	Giống như Ví dụ 330	(+)
332	N-[(R hoặc S)-4-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-yl)-6,7-dihydro-5<i>H</i>-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit  356,1	6-clo-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-on (chất trung gian A-2) và 4-bromo-6,7-dihydro-5 <i>H</i> -[2]pyrindin-7-ylamin (chất trung gian B-18[C])	(+)

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Nguyên liệu ban đầu	Tín hiệu quay quang
333	N-[(S hoặc R)-4-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit  356,1	Giống như Ví dụ 332	(-)
334	N-[(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit  378,1	5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 4-bromo-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-ylamin (chất trung gian B-18[C])	(+)

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Nguyên liệu ban đầu	Tín hiệu quay quang
335	N-[(S hoặc R)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit  378,1	Giống như Ví dụ 334	(-)
336	[(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-amit của axit etansulfonic  392,1	5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 4-bromo-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-ylamin (chất trung gian B-18[C])	(+)

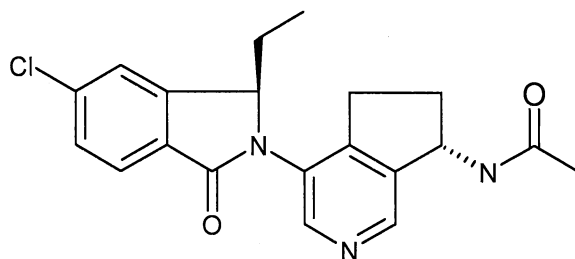
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Nguyên liệu ban đầu	Tín hiệu quay quang
337	[(S hoặc R)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-amit của axit etansulfonic  392,1	Giống như Ví dụ 336	(-)
338	N-[(S hoặc R)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-propionamit  356,2	5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 4-bromo-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-ylamin (chất trung gian B-18[C])	(-)

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Nguyên liệu ban đầu	Tín hiệu quay quang
339	N-[(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-propionamit  356,2	Giống như Ví dụ 338	(+)
340	5-clo-2-((S)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on  315,1	5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 4-bromo-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-ol (chất trung gian B-11)	(-)

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Nguyên liệu ban đầu	Tín hiệu quay quang
341	5-clo-2-((R)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on  315,1	5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 4-bromo-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-ol (chất trung gian B-11)	(+)

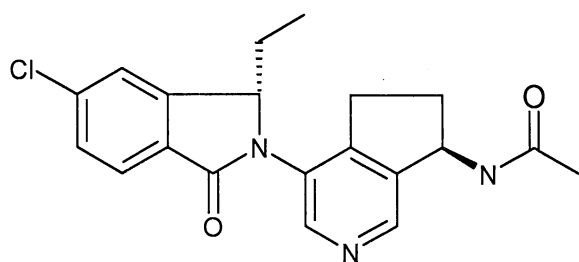
Ví dụ 342

(+)-N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit



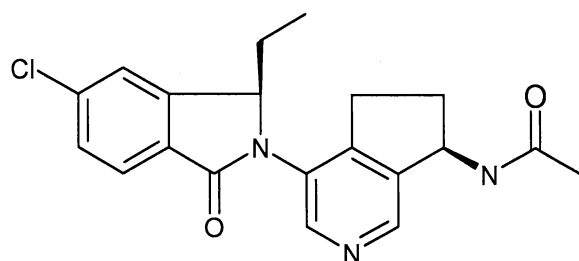
Ví dụ 343

(-)-N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit



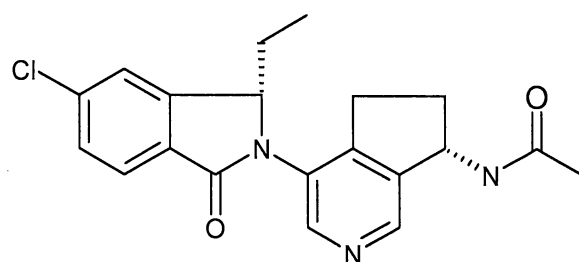
Ví dụ 344

(+)-N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit

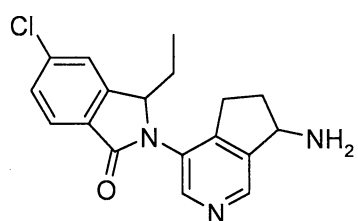


Ví dụ 345

(-)-N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit

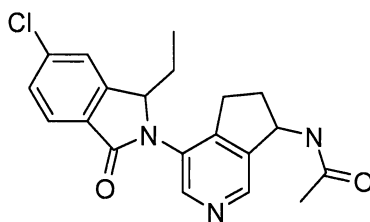


[A] 2-(7-amino-6,7-dihydro-5H[2]pyridin-4-yl)-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Hỗn hợp của 5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-13-1, 390 mg, 2 mmol), 4-bromo-6,7-dihydro-5*H*-[2]pyrindin-7-ylamin (chất trung gian B-18[C], 318 mg, 1,5 mmol), CuI (38 mg, 0,2 mmol), (1*S*, 2*S*)-xyclohexan-1,2-diamin (45 mg, 0,4 mmol) và CsCO₃ (750 mg, 4 mmol) được hòa tan trong dioxan (10 mL). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt ở nhiệt độ 140°C trong 12 giờ trước khi hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua tấm silicagel (0,5 - 1 cm) và được rửa bằng dietyl ete. Phần dịch lọc được thu gom được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: 328,1 (M+H⁺).

[B] *N*-[4-(5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5*H*-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit

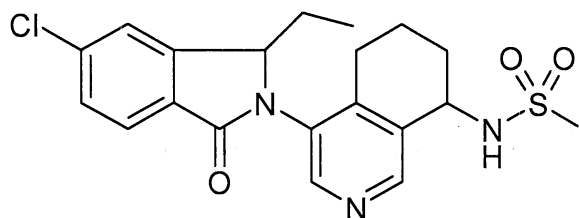


Bổ sung Et₃N (3 mmol) và axetyl clorua (156 mg, 2 mmol) vào dung dịch của 2-(7-amino-6,7-dihydro-5*H*[2]pyridin-4-yl)-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (490 mg, 1,5 mmol) trong DCM (15 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi hỗn hợp này được rót vào 1 N HCl trong dioxan (15 mL) và được rửa bằng EtOAc (15 mL x2). Sau khi gạn chất lỏng hữu cơ, lớp nước được điều chỉnh đến độ pH > 8 bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (20 mL x2) và các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn (228 mg, 62%) dưới dạng hỗn hợp của bốn chất đồng phân không đối quang, sản phẩm này phải qua tách SFC (IC 250 mm x 50 mm, 5 um, pha động A: CO₂ siêu tới hạn, B: IPA (NH₃H₂O 0,05%), A: B = 60: 40 ở 140 mL/phút) để tạo ra (+)-*N*-[(*S* hoặc *R*)-4-((*R* hoặc *S*)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5*H*-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit (31 mg, ví dụ 342), MS: 370,1 (M+H⁺), (-)-*N*-[(*R* hoặc *S*)-4-((*S* hoặc *R*)-5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-

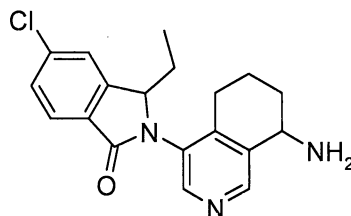
isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit (35 mg, ví dụ 343), MS: 370,1 ($M+H^+$), (+)-N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit (39 mg, ví dụ 344), MS: 370,1 ($M+H^+$), và (-)-N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit (34 mg, ví dụ 345), MS: 370,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 346

N-[4-(5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-metansulfonamit

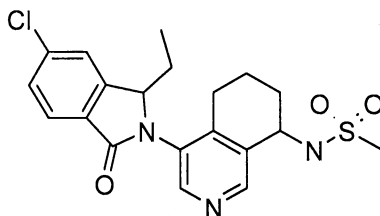


[A] 2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Hỗn hợp của 5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-13-1, 390 mg, 2 mmol), 4-bromo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-amin (chất trung gian B-12[A], 339 mg, 1,5 mmol), CuI (38 mg, 0,2 mmol), (1S, 2S)-xyclohexan-1,2-di-amin (45 mg, 0,4 mmol) và CsCO₃ (750 mg, 4 mmol) được hòa tan trong dioxan (10 mL) và được gia nhiệt ở nhiệt độ 140°C trong 12 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua tấm silicagel (0,5 - 1 cm) và được rửa bằng dietyl ete. Phần dịch lọc được thu gom được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: 342,1 ($M+H^+$)

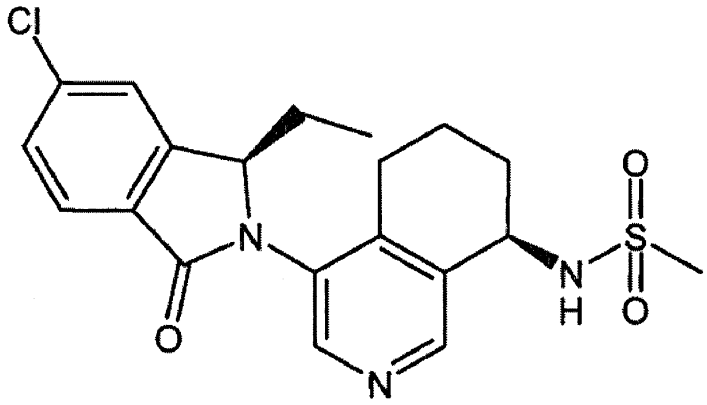
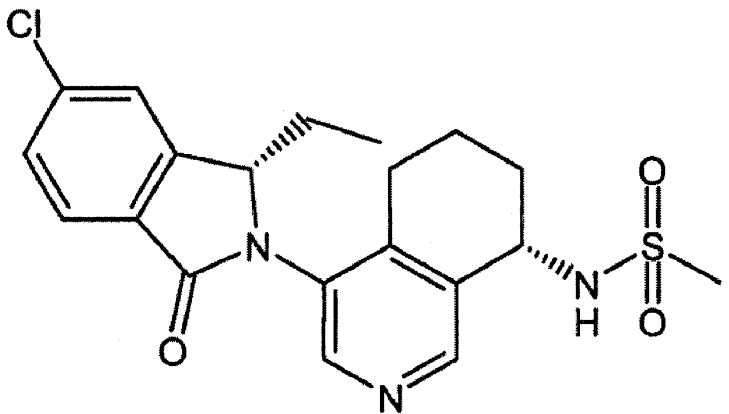
[B] *N*-[4-(5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-metansulfonamit

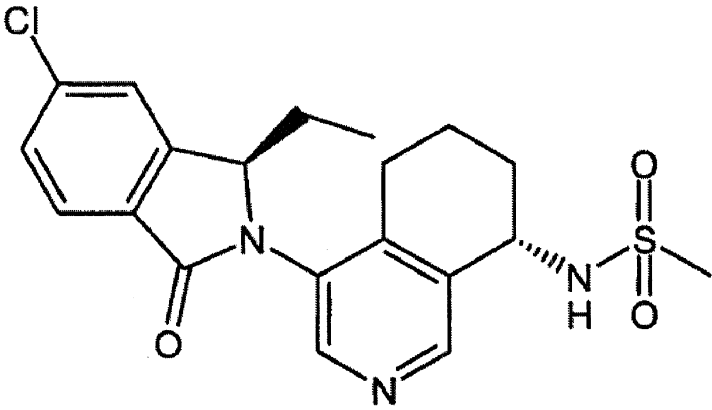
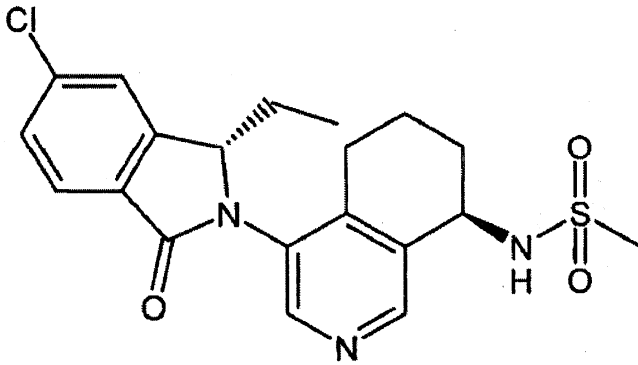


Bổ sung Et₃N (3 mmol) và metansulfonyl clorua (228 mg, 2 mmol) vào dung dịch của 2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (511,5 mg, 1,5 mmol) trong DCM (15 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi nó được rót vào 1 N HCl trong dioxan (15 mL) và được rửa bằng EtOAc (15mL x 2). Sau khi gạn chất lớp hữu cơ, lớp chứa nước được bazơ hóa đến độ pH > 8 bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Sau khi chiết bằng EtOAc (20 mL x2), rửa các lớp hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (228 mg, 62%) dưới dạng hỗn hợp của bốn chất đồng phân không đối quang. MS: 420,1 (M+H⁺).

Hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang này sau đó phải qua tách SFC (IC 250 mm x 50 mm, 5 um, pha động A: CO₂ siêu tới hạn, B: IPA (NH₃H₂O 0,05%), A: B = 60: 40 ở tốc độ 140 mL/phút) để tạo ra bốn chất đồng phân không đối quang riêng (các ví dụ 347, 348, 349 và 350). MS: 420,1 (M+H⁺).

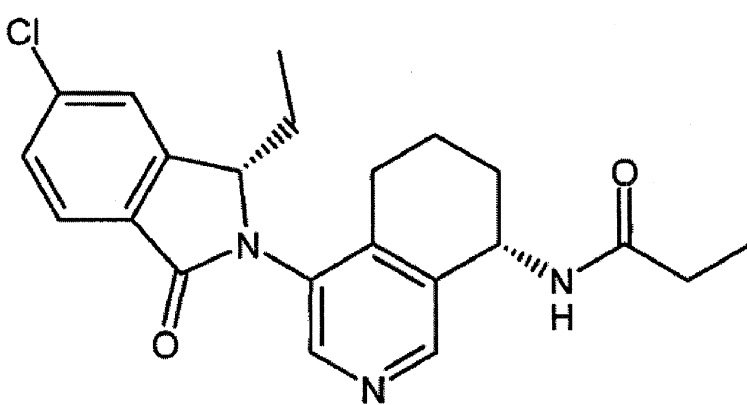
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc	Tín hiệu quay quang
	MS	
	(M+S) ⁺	

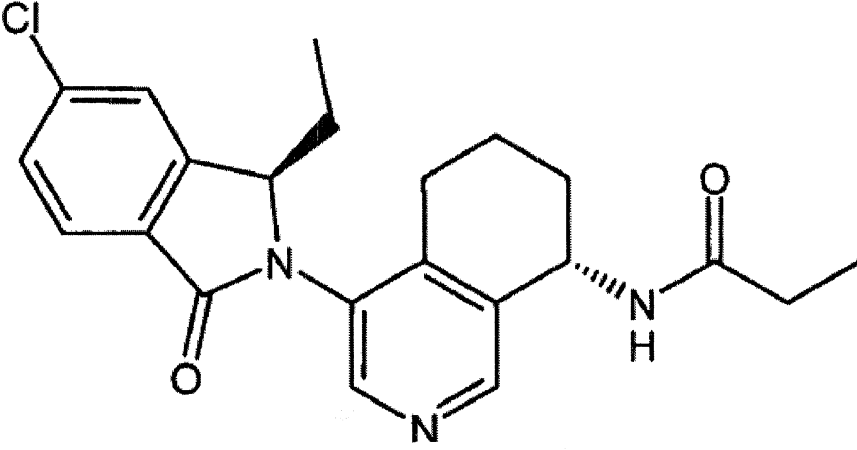
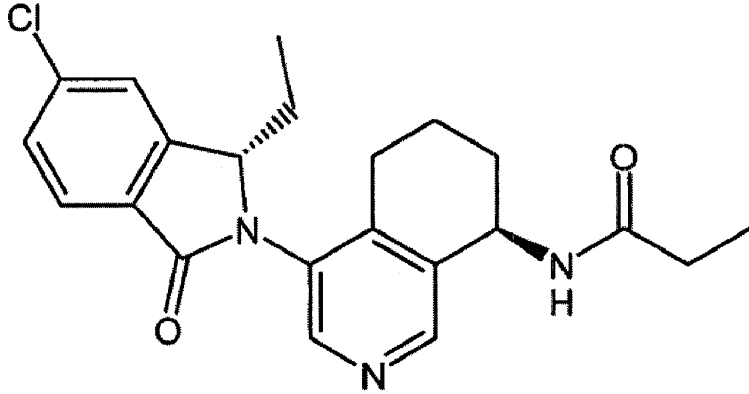
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Tín hiệu quay quang
347	N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-metansulfonamit  420,1	(+)
348	N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-metansulfonamit  420,1	(-)

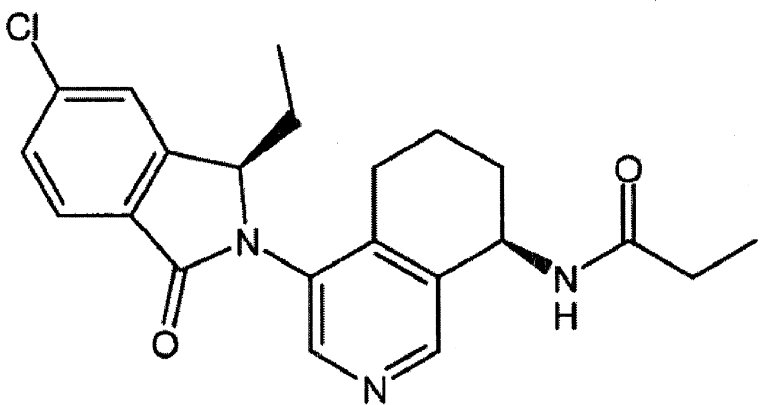
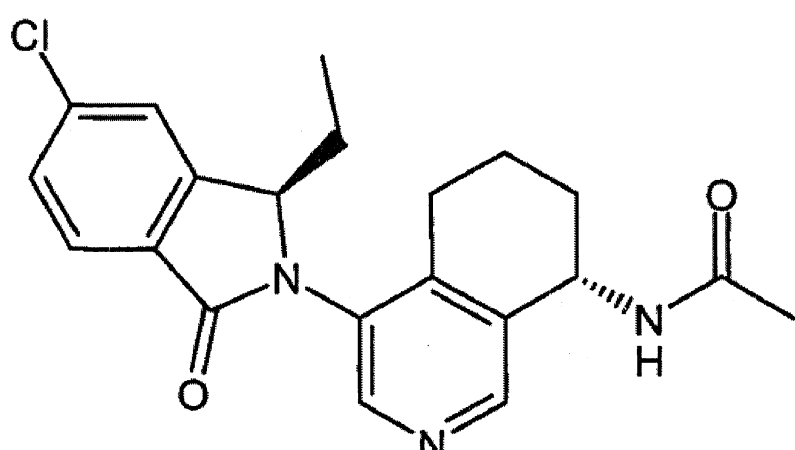
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Tín hiệu quay quang
349	N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-metansulfonamit  420,1	(+)
350	N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-metansulfonamit  420,1	(-)

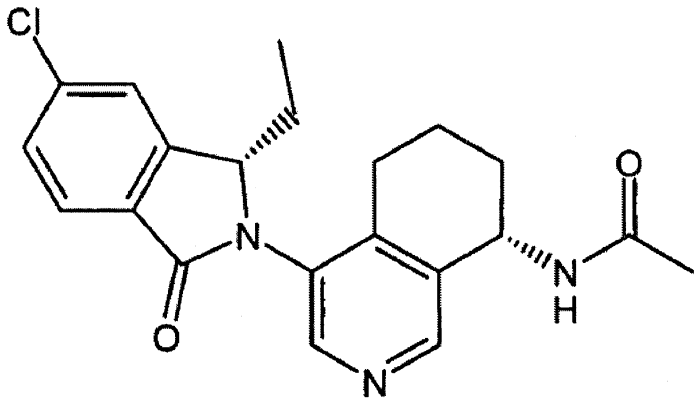
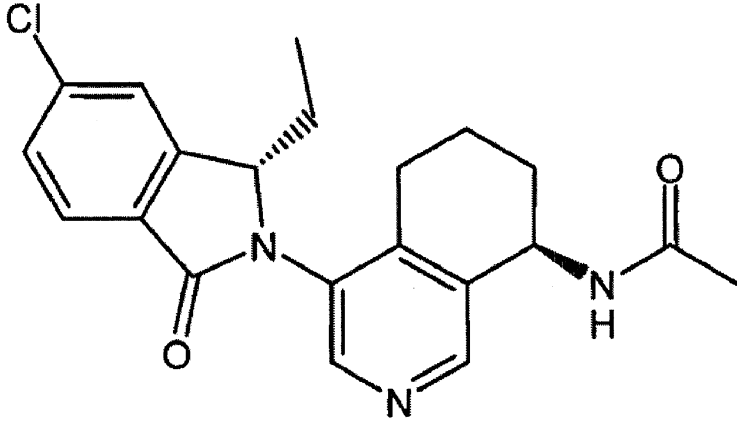
Các hợp chất dưới đây được liệt kê trong Bảng 11 được điều chế tương tự với các quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 342, 343, 344, và 345 hoặc các ví dụ 347, 348, 349, và 350 bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp.

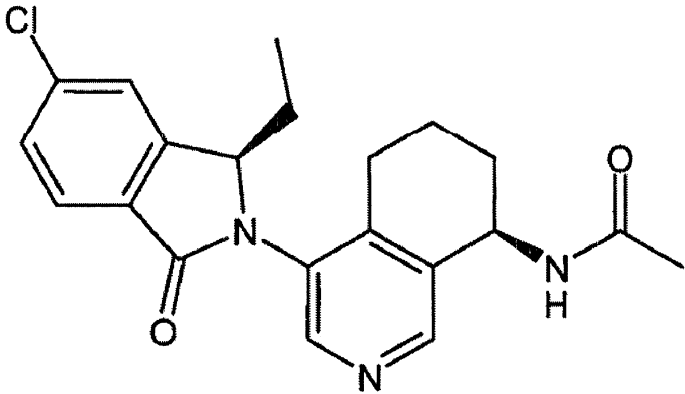
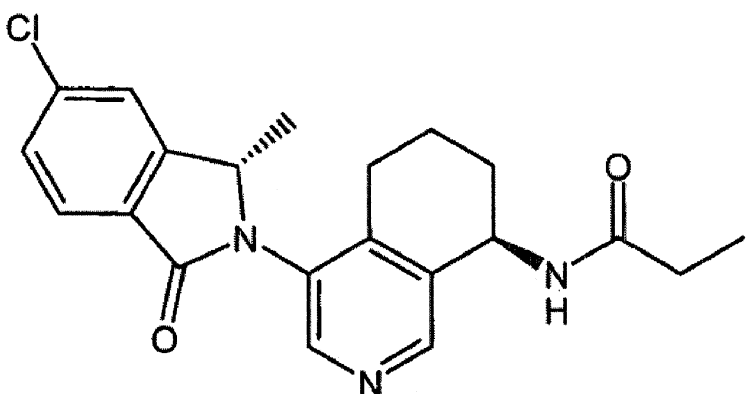
Bảng 11

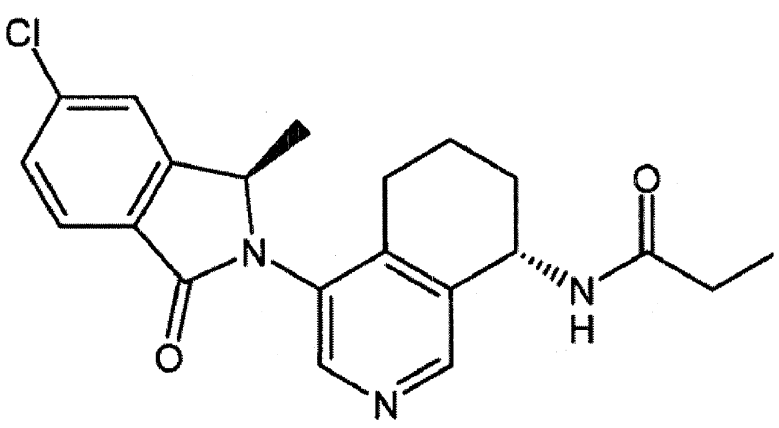
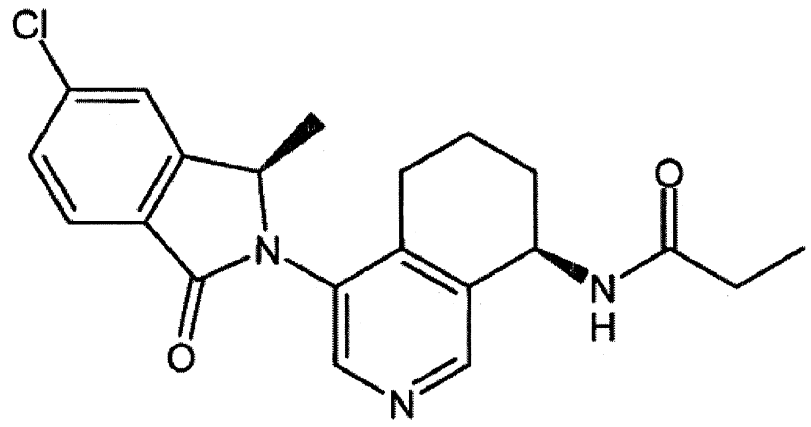
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Tín hiệu quay quang
351	N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit  398,1	không xác định

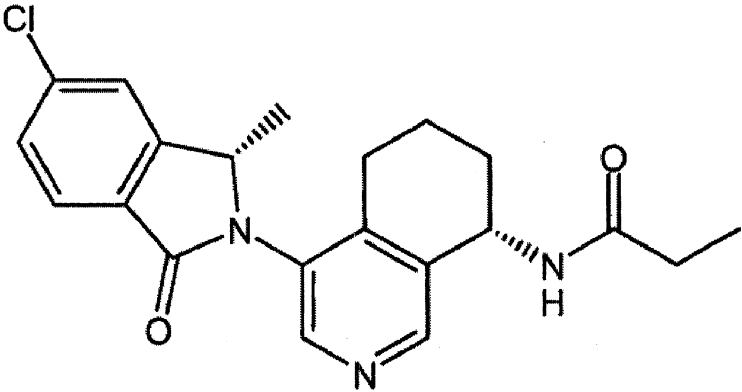
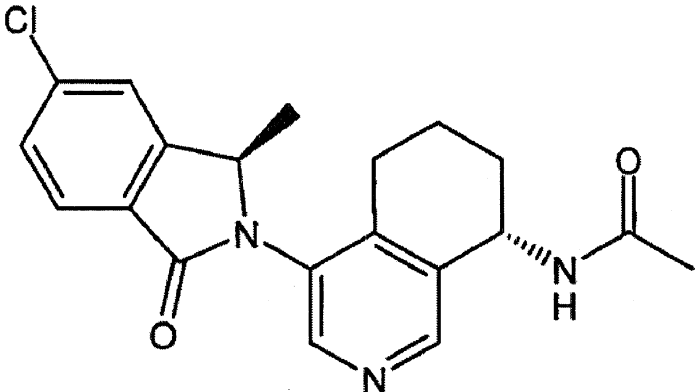
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S)⁺	Tín hiệu quay quang
352	N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit  398,1	không xác định
353	N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit  398,1	không xác định

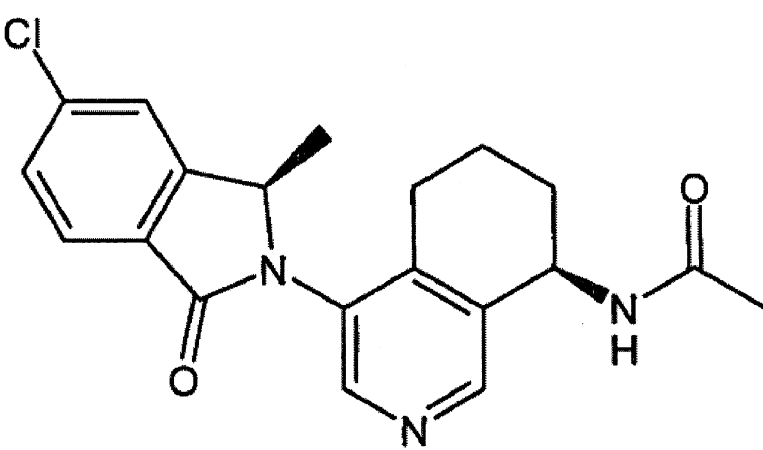
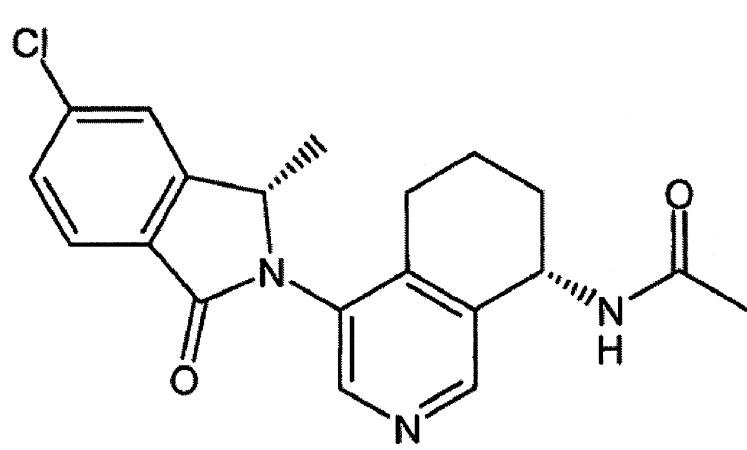
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Tín hiệu quay quang
354	N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit  398,1	không xác định
355	N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit  384,1	(-)

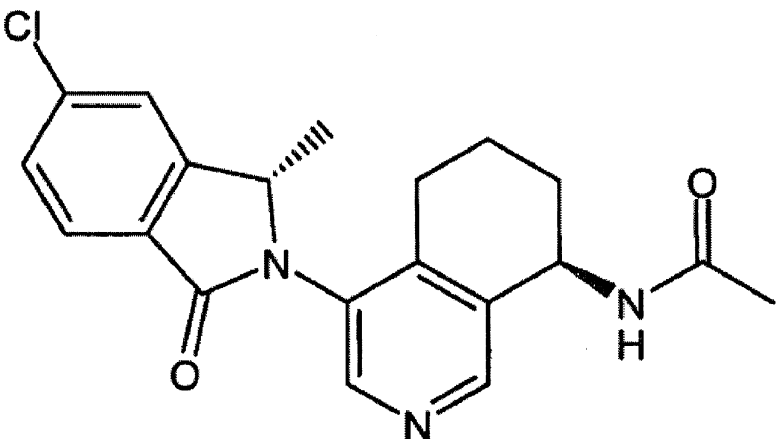
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S)⁺	Tín hiệu quay quang
356	N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit  384,1	(-)
357	N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit  384,1	(+)

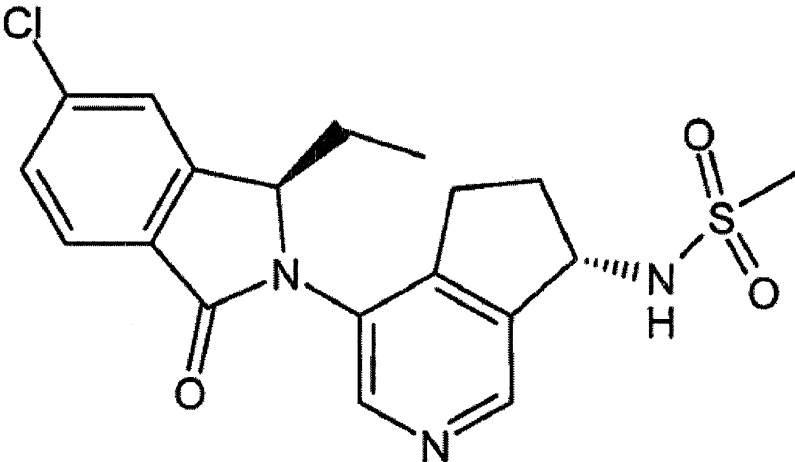
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Tín hiệu quay quang
358	N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit  384,1	(+)
359	N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit  384,3	(+)

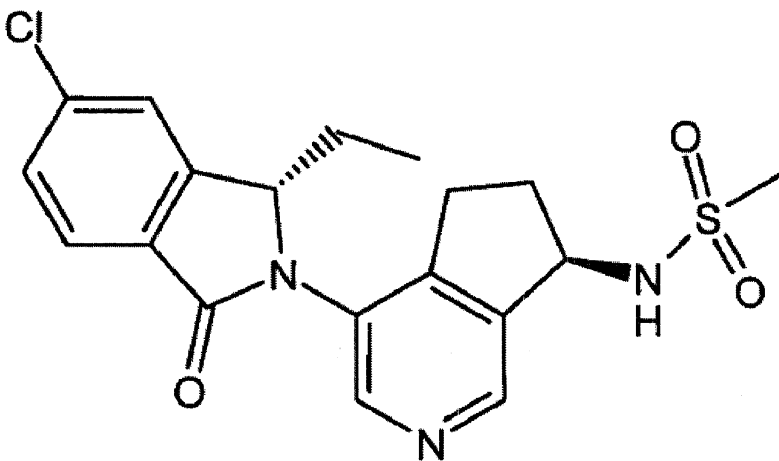
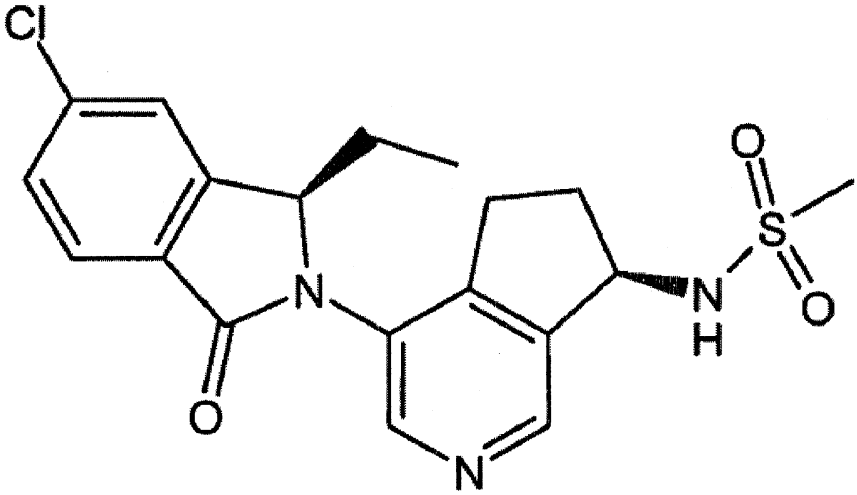
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Tín hiệu quay quang
360	N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit  384,3	(-)
361	N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit  384,3	(+)

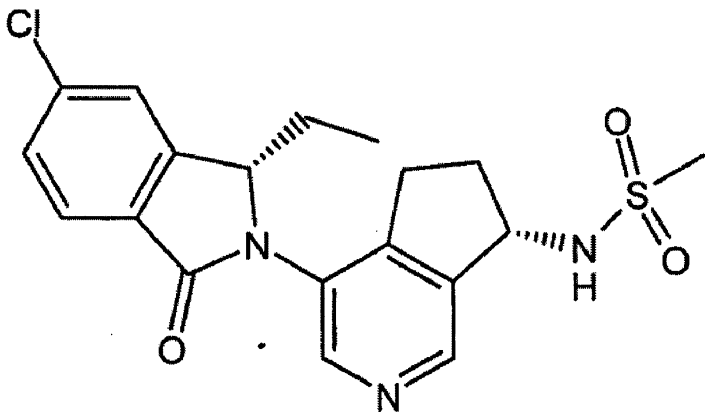
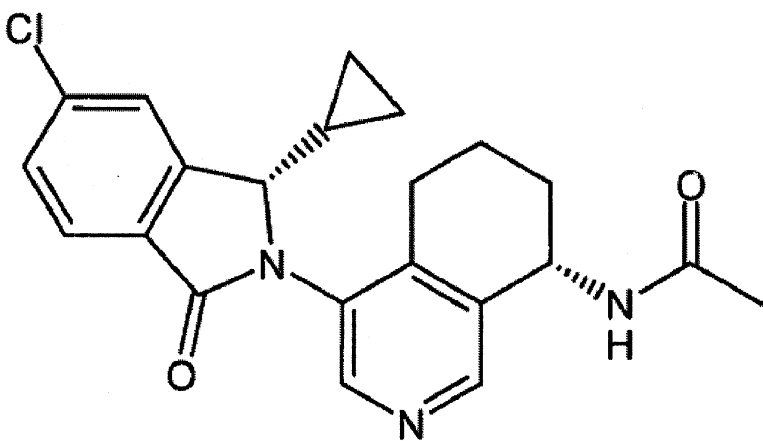
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Tín hiệu quay quang
362	N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit  384,3	(-)
363	N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit  370,2	(-)

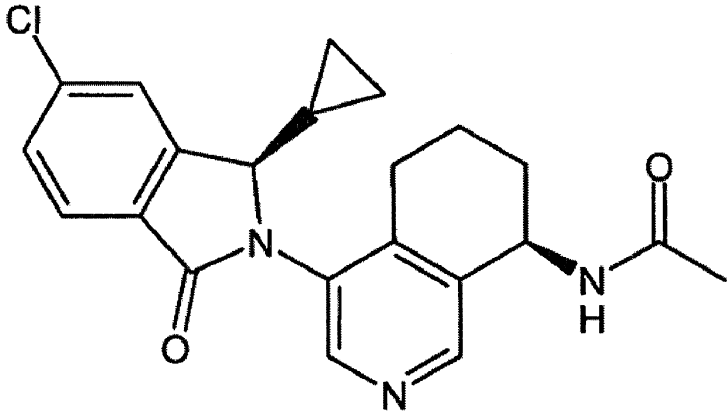
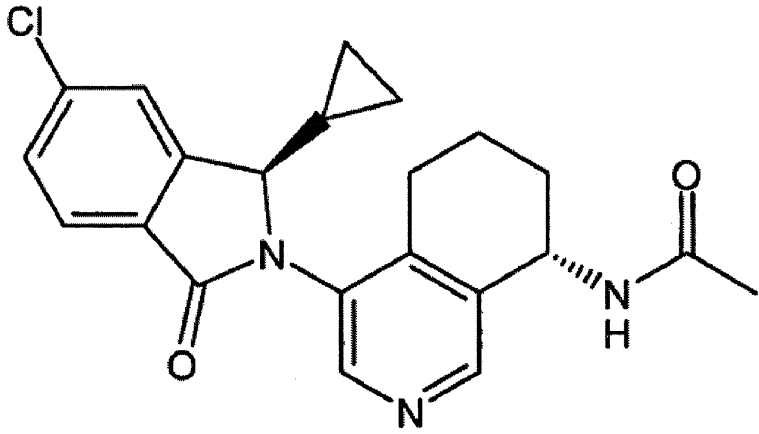
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Tín hiệu quay quang
364	N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit  370,2	(+)
365	N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit  370,2	(-)

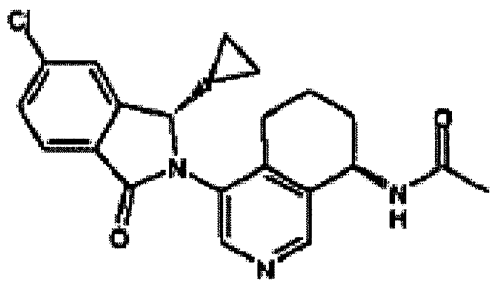
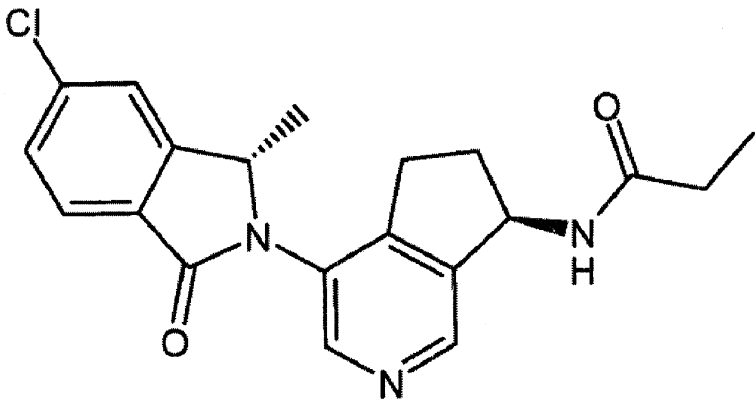
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S)⁺	Tín hiệu quay quang
366	N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit  370,2	(+)

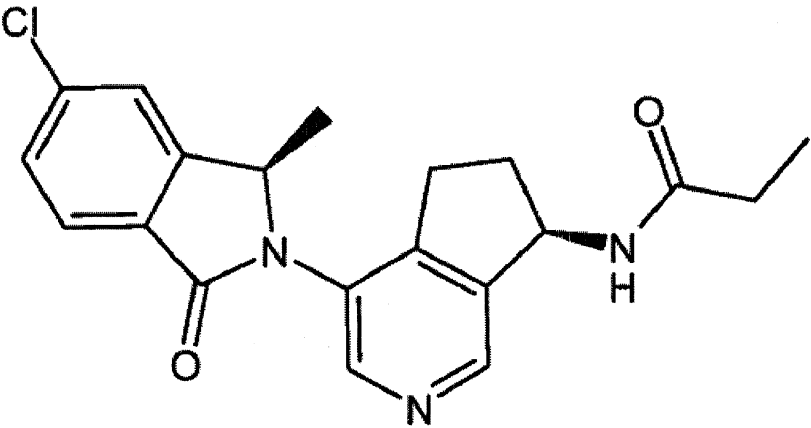
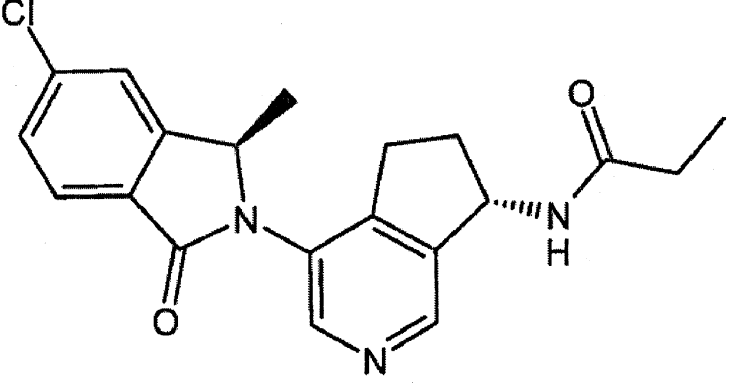
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Tín hiệu quay quang
367	N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit  406,1	(+)

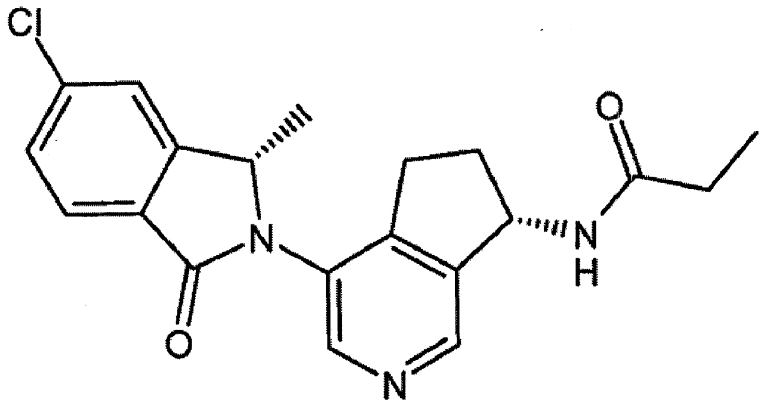
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Tín hiệu quay quang
368	N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit  406,1	(-)
369	N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit  406,1	(+)

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S)⁺	Tín hiệu quay quang
370	N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit  406,1	(-)
371	N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-xyclopropyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit  396,1	(-)

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Tín hiệu quay quang
372	N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-xyclopropyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit  396,1	(+)
373	N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-xyclopropyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit  396,1	(+)

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Tín hiệu quay quang
374	N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-xyclopropyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit  396,1	(-)
375	N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-propionamit  370,1	(-)

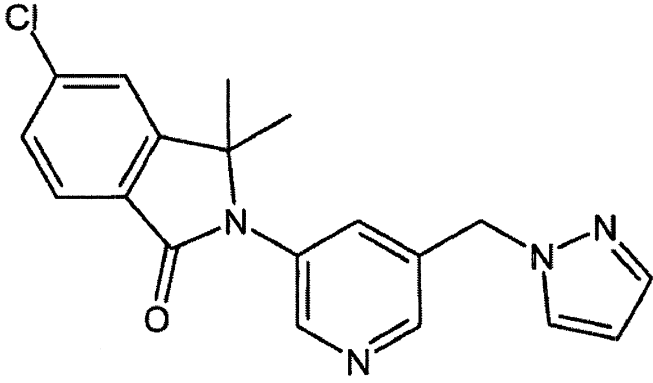
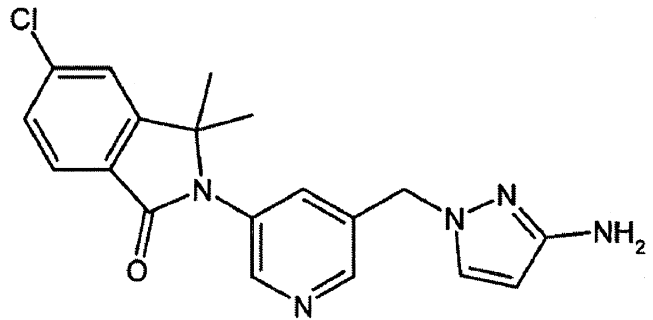
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Tín hiệu quay quang
376	N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-propionamit  370,1	(+)
377	N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-propionamit  370,1	(+)

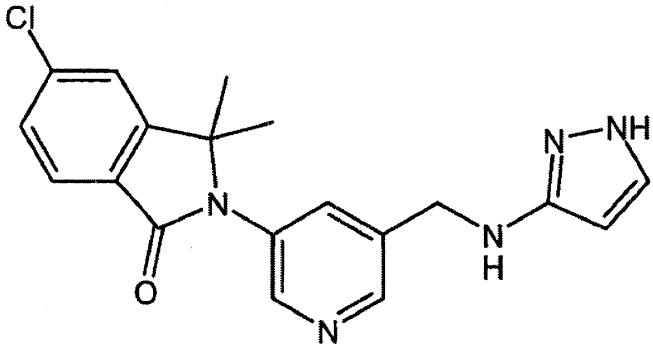
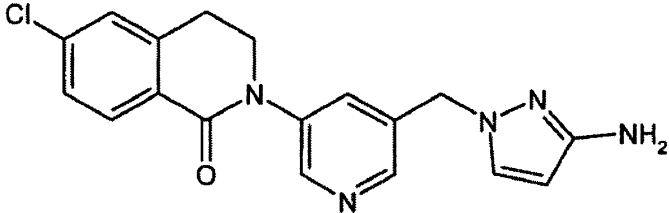
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+S) ⁺	Tín hiệu quay quang
378	N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-propionamit  370,1	(-)

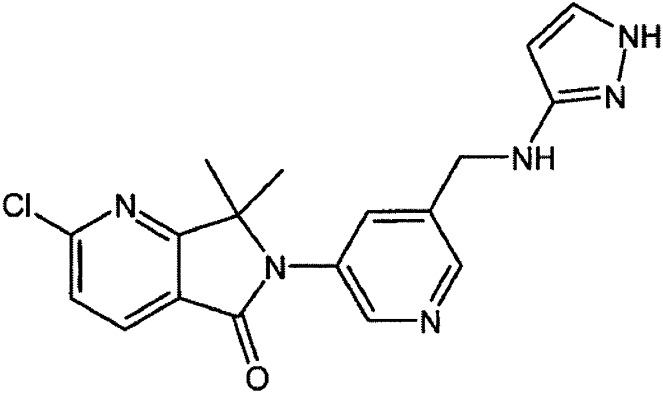
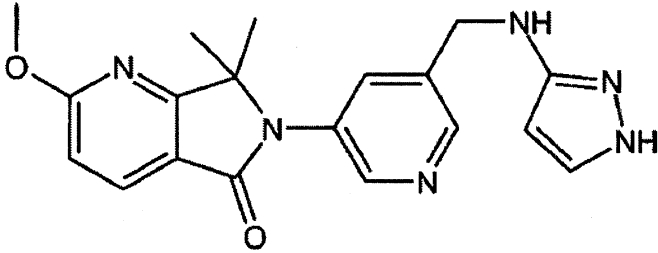
Các hợp chất dưới đây được liệt kê trong Bảng 12 được điều chế tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 140 bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp.

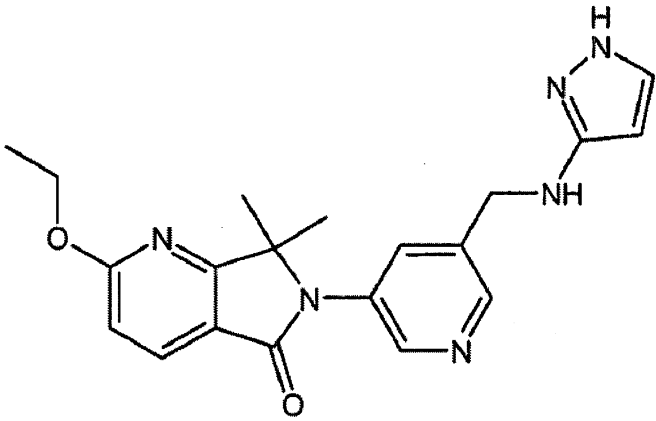
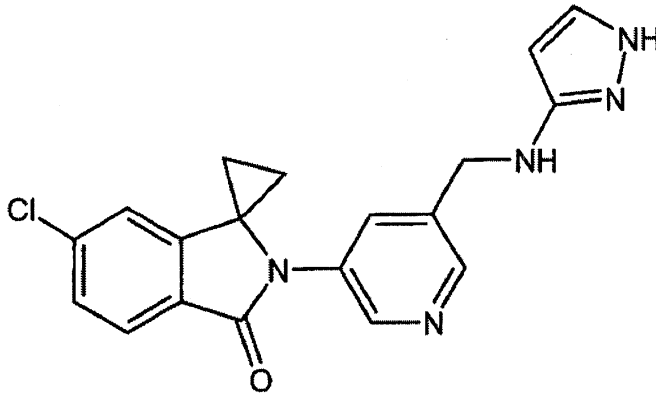
Bảng 12

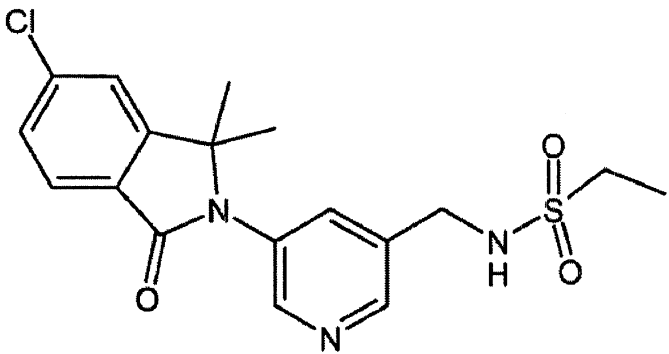
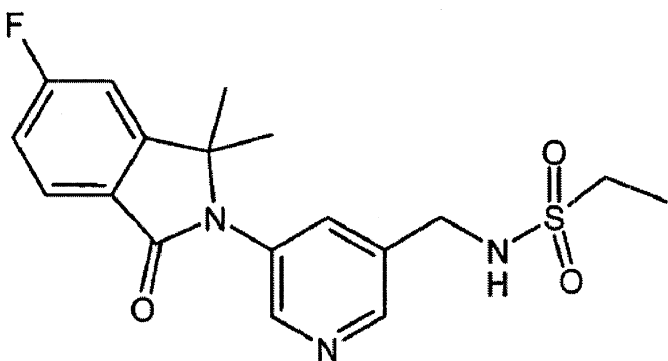
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Nguyên liệu ban đầu

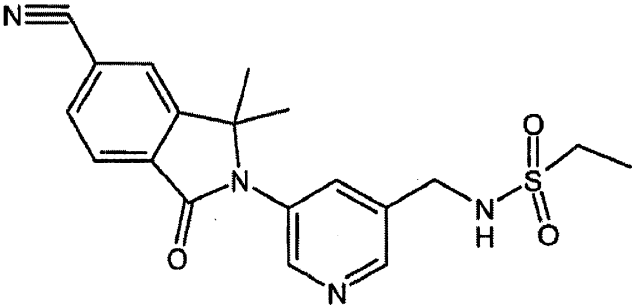
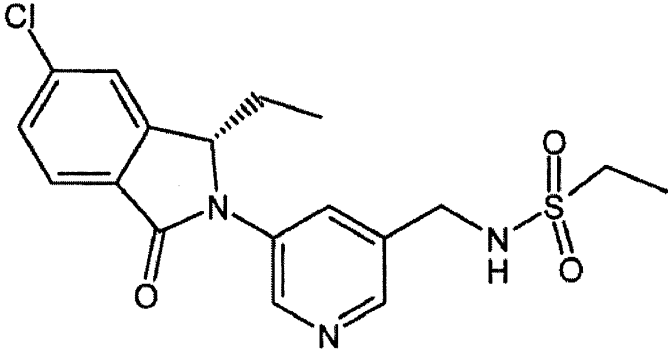
379	5-clo-3,3-dimetyl-2-(5-pyrazol-1-ylmetyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on  353,1	5-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12-1) và 1<i>H</i>-pyrazol
380	2-[5-(3-amino-pyrazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on  368,2	5-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12-1) và 3-aminopyrazol

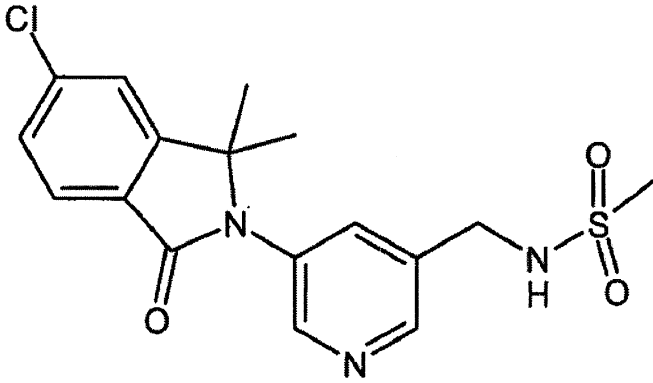
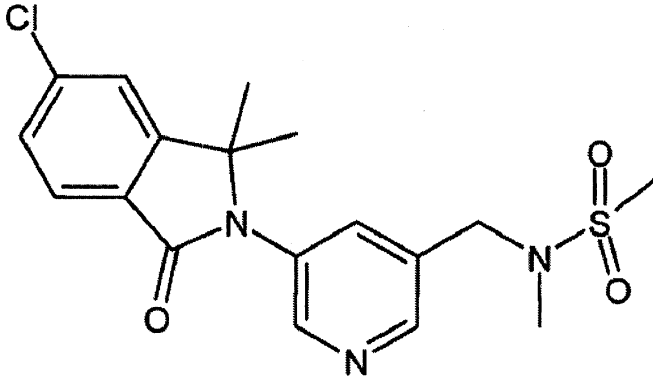
381	5-clo-3,3-dimetyl-2-{5-[(1H-pyrazol-3-ylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on  368,2	5-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12-1) và 3-aminopyrazol
382	2-[5-(3-amino-pyrazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  354,0	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (ví dụ 140 [A]) và 3-aminopyrazol

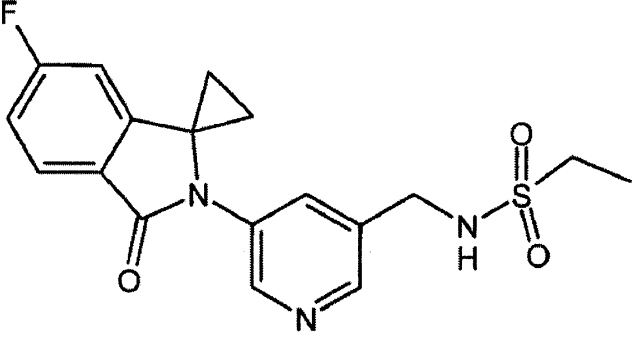
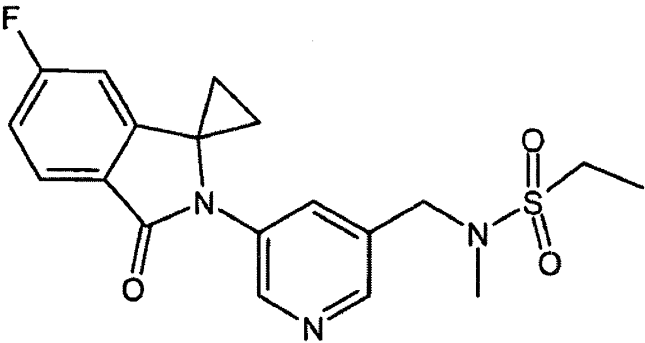
383	2-clo-7,7-dimetyl-6-{5-[(1H-pyrazol-3-ylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on  369,1	2-clo-6-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on (chất trung gian A-16-1) và 3-aminopyrazol
384	2-metoxi-7,7-dimetyl-6-{5-[(1H-pyrazol-3-ylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on  365,2	6-(5-Clometyl-pyridin-3-yl)-2-metoxi-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on (chất trung gian A-17-1) và 3-aminopyrazol

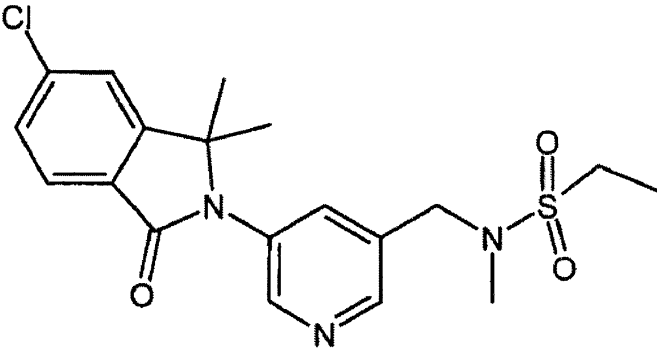
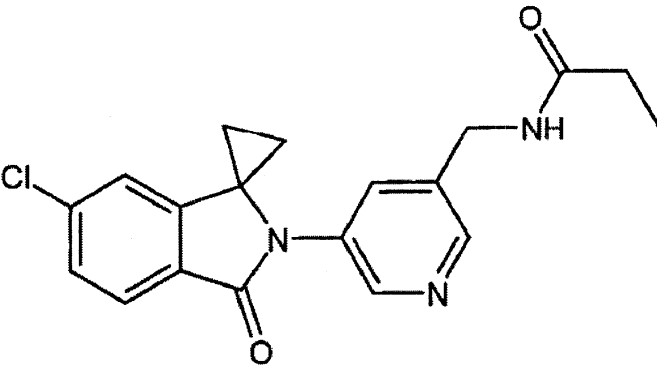
385	2-etoxy-7,7-dimetyl-6-{5-[(1H-pyrazol-3-ylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-6,7-dihydro-pyrolo[3,4-b]pyridin-5-on  379,2	6-(5-Clometyl-pyridin-3-yl)-2-etoxy-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrolo[3,4-b]pyridin-5-on (chất trung gian A-18-1) và 3-aminopyrazol
386	6'-clo-2'-{5-[(1H-pyrazol-3-ylamino)metyl]pyridin-3-yl}spiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-on  366,2	6'-clo-2'-(5-(clometyl)pyridin-3-yl)spiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-3'-on (chất trung gian A-22-1) và 3-aminopyrazol

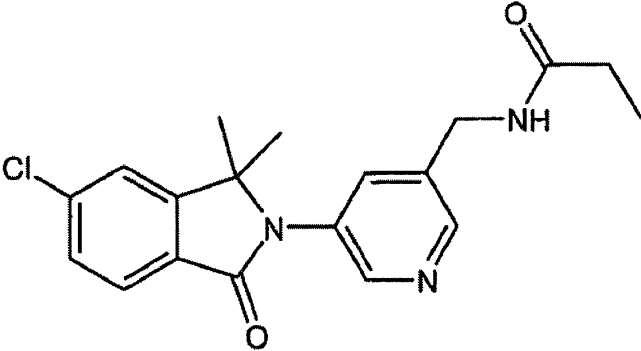
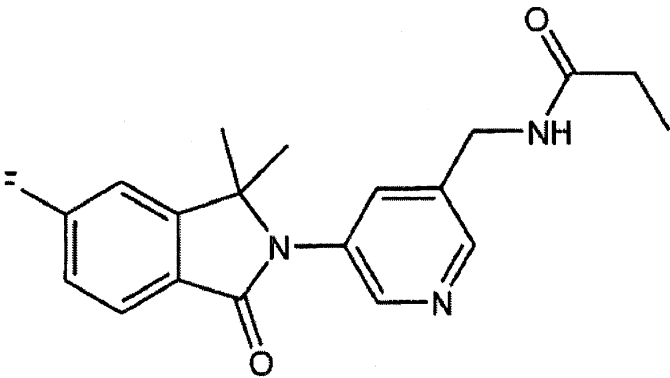
387	[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic  394,1	5-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12-1) và amit của axit etansulfonic
388	[5-(6-flo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic  378,1	2-(5-Clometyl-pyridin-3-yl)-5-flo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-19-1) và amit của axit etansulfonic

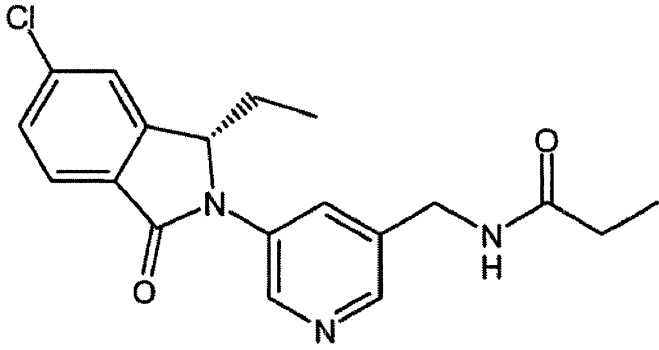
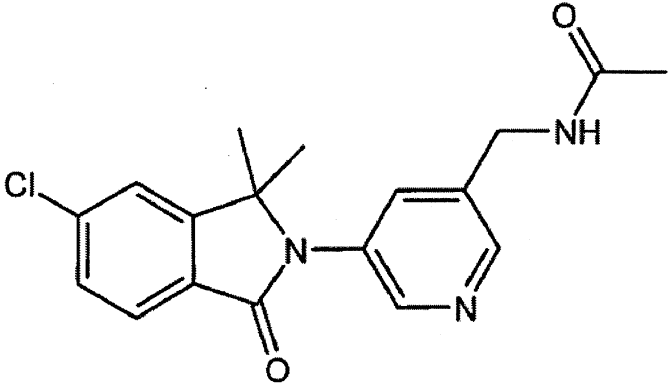
389	[5-(6-cyano-1,1-dimethyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit etansulfonic  385,1	2-(5-Clometyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-1-oxo-2,3-dihydro-1<i>H</i>-isoindol-5-cacbonitril (chất trung gian A- 21-1) và amit của axit etansulfonic
390	[5-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit của axit etansulfonic  394,1	(S hoặc R)-5-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3-etyl-2,3dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-13-3) và amit của axit etansulfonic

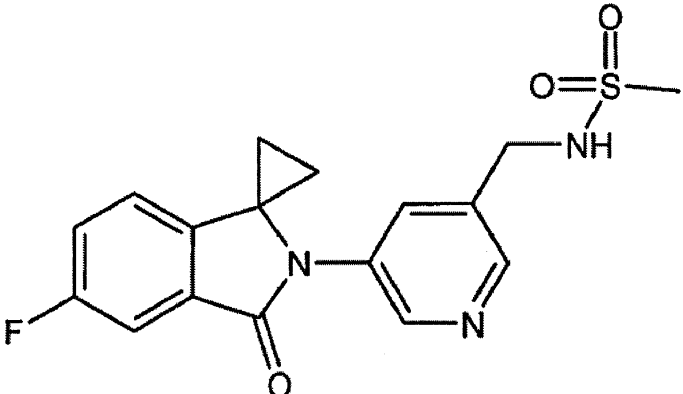
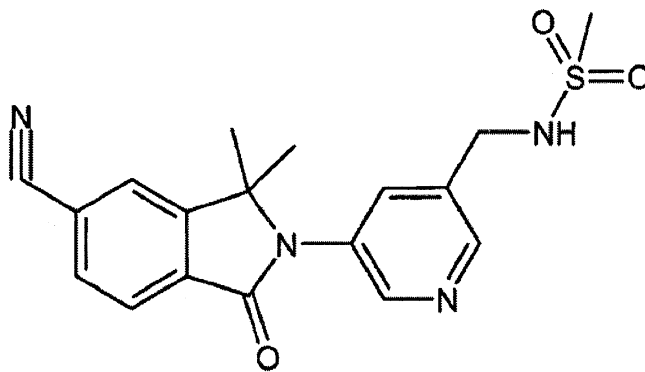
391	N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit  380,1	5-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12-1) và metansulfonamit
392	N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-N-metyl-metansulfonamit  394,1	5-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12-1) và amit của axit N-metyl-metansulfonic

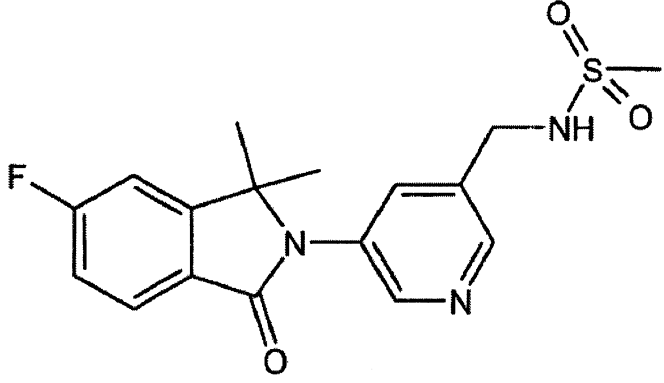
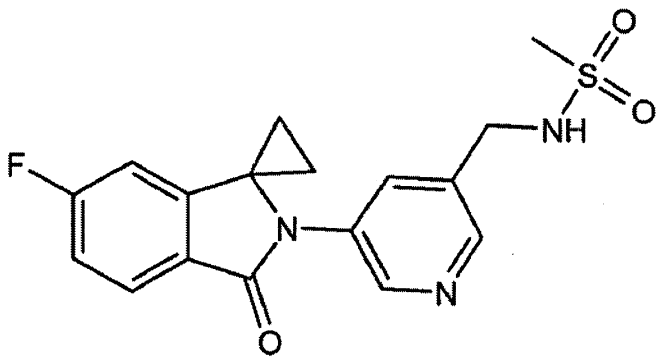
393	N-{[5-(6'-flo-3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-yl)pyridin-3-yl]metyl} etansulfonamit  376,1	2'-(5-(Clometyl)pyridin-3-yl)-6'-flospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-3'-on (chất trung gian A-23-1) và etansulfonamit
394	N-{[5-(6'-flo-3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-yl)pyridin-3-yl]metyl}-N-metyletansulfonamit  390,1	2'-(5-(Clometyl)pyridin-3-yl)-6'-flospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-3'-on (chất trung gian A-23-1) và metylamit của axit etansulfonic

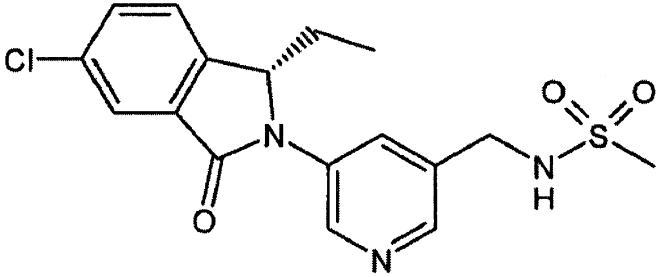
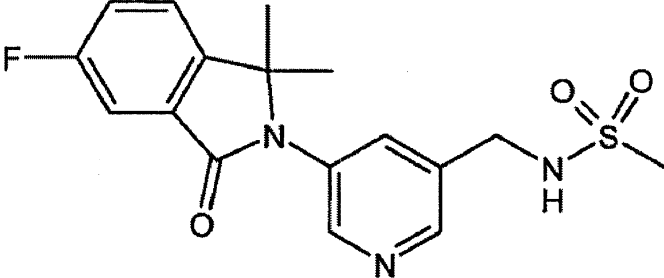
395	[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metyl-amit của axit etansulfonic  408,1	5-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12-1) và metylamit của axit etansulfonic
396	N-{[5-(6'-clo-3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-yl)pyridin-3-yl]metyl} propanamit  356,1	6'-clo-2'-(5-(clometyl)pyridin-3-yl)spiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-3'-on (chất trung gian A-22-1) và propionamit

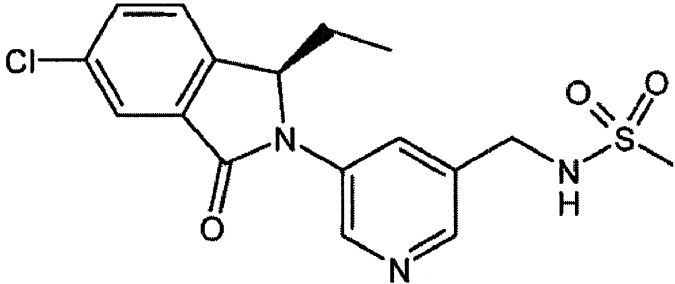
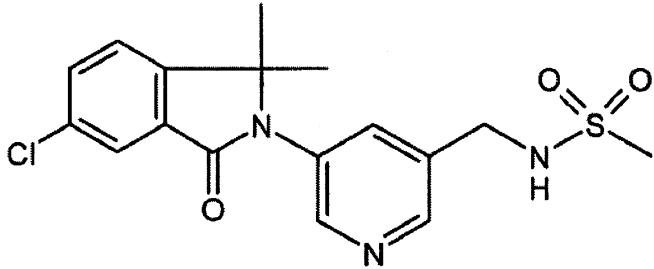
397	N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-propionamit  358,1	5-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12-1) và propionamit
398	N-[5-(6-flo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-propionamit  342,1	2-(5-Clometyl-pyridin-3-yl)-5-flo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-19-1) và propionamit

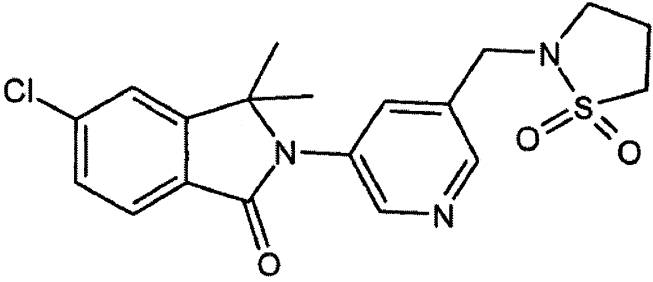
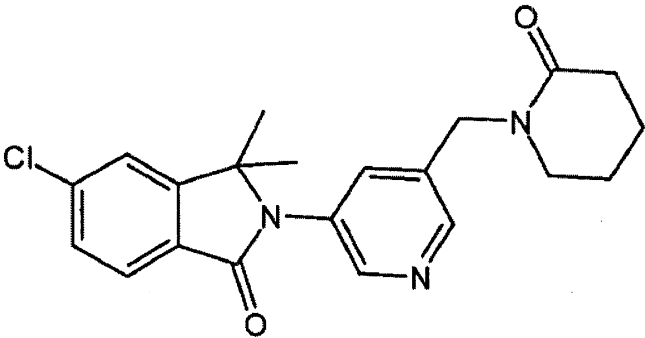
399	N-[5-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-propionamit  358,1	(S hoặc R)-5-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-13-3) và propionamit
400	N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-axetamit  344,1	5-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12-1) và axetamit

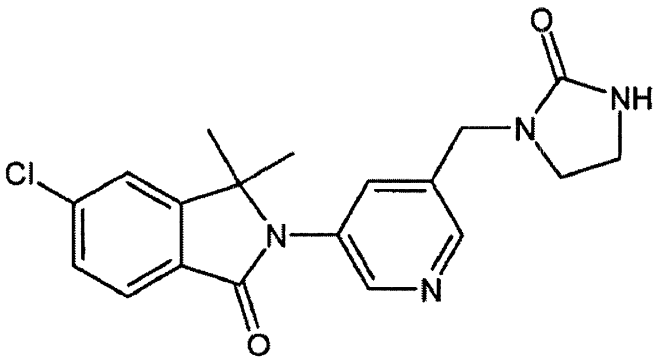
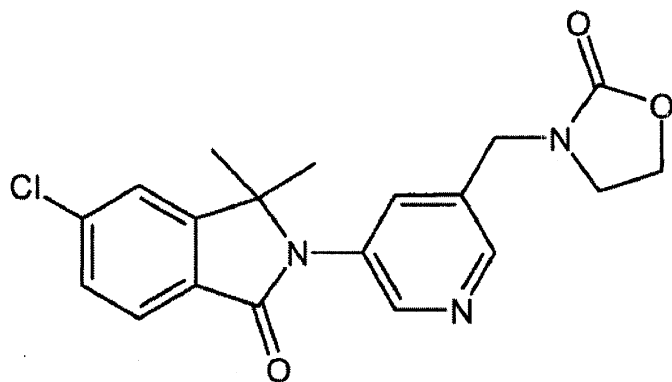
401	N-{[5-(5'-flo-3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-yl)pyridin-3-yl]metyl}metansulfonamit  362,1	2'-(5-(Clometyl)pyridin-3-yl)-6'-flospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-3'-on (chất trung gian A-24-1) và metansulfonamit
402	N-[5-(6-xyano-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit  371,1	2-(5-Clometylpyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-cacbonitril (chất trung gian A-21-1) và metansulfonamit

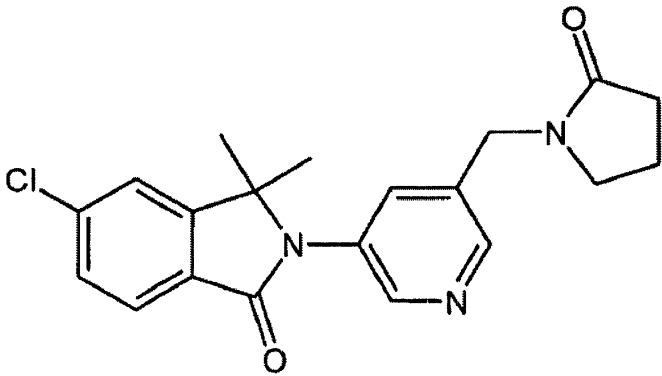
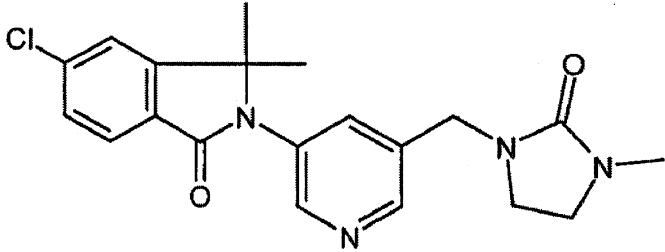
403	N-[5-(6-fluoro-1,1-dimethyl-3-oxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)pyridin-3-ylmethyl]metansulfonamid  364,4	2-(5-(Clometylpyridin-3-yl)-5-fluoro-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-19-1) và metansulfonamid
404	N-{[5-(6'-fluoro-3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-yl)pyridin-3-yl]methyl}metansulfonamid  362,0	2'-(5-(Clometylpyridin-3-yl)-6'-flospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-3'-on (chất trung gian A-23-1) và metansulfonamid

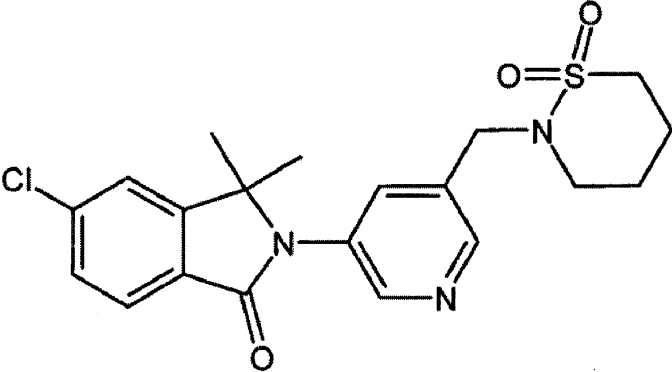
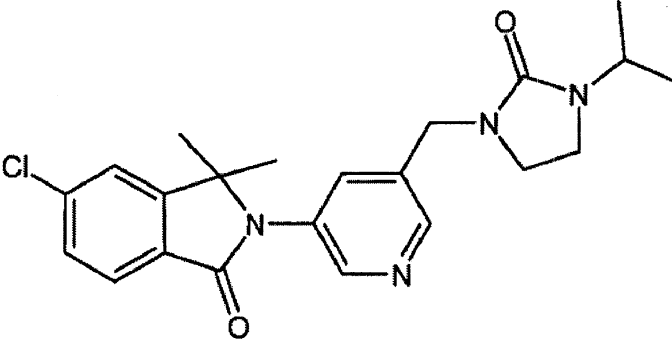
405	N-[5-((S hoặc R)-5-clo-1-etyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit  380,1	(S hoặc R)-5-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-13-3) và metansulfonamit
406	N-[5-(5-flo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit  364,4	2-(5-Clometyl-pyridin-3-yl)-6-flo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-20-1) và metansulfonamit

407	N-[5-((R hoặc S)-5-clo-1-etyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit  380,1	(R hoặc S)-5-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-13-4) và metansulfonamit
408	N-[5-(5-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit  380,1	6-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-25-1) và metansulfonamit

409	5-clo-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-isothiazolidin-2-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on  406,1	5-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12-1) và isothiazolidin 1,1-dioxit
410	5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on  384,0	5-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12-1) và piperidin-2-on

411	5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(2-oxo-imidazolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on  371,2	5-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12-1) và imidazolidin-2-on
412	5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(2-oxo-oxazolidin-3-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on  372,2	5-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12-1) và oxazolidin-2-on

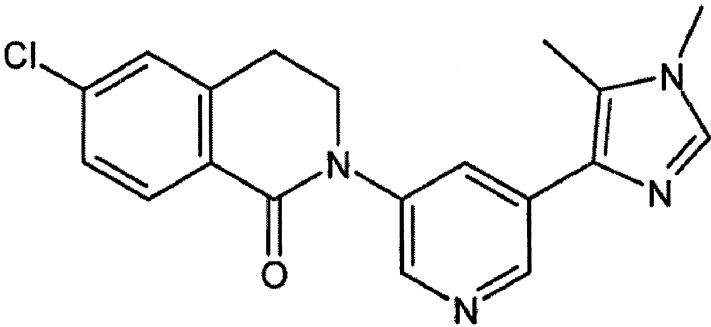
413	5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(2-oxo-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on  370,1	5-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12-1) và oxazolidin-2-on
414	5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(3-metyl-2-oxo-imidazolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on  385,1	5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12-1) và 1-metyl-imidazolidin-2-on

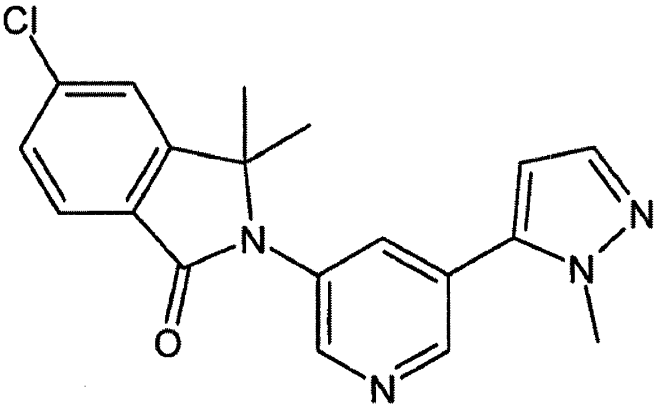
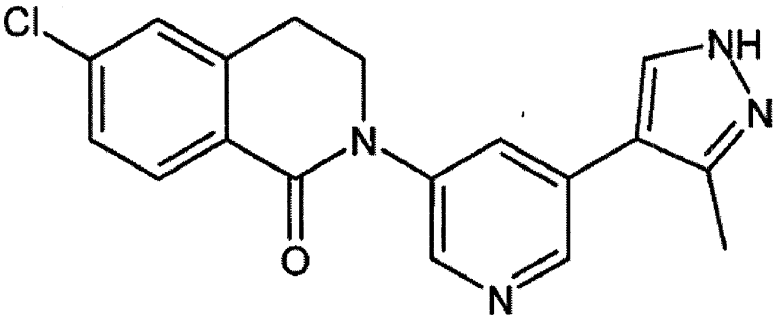
415	5-clo-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-[1,2]thiazinan-2-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on  420,2	5-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12-1) và [1,2]thiazinan 1,1-dioxit
416	5-clo-2-[5-(3-isopropyl-2-oxo-imidazolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on  385,1	5-clo-2-(5-clometyl-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12-1) và 1-isopropyl-imidazolidin-2-on

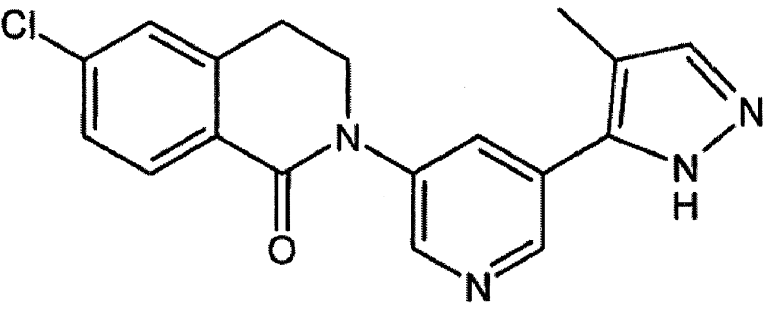
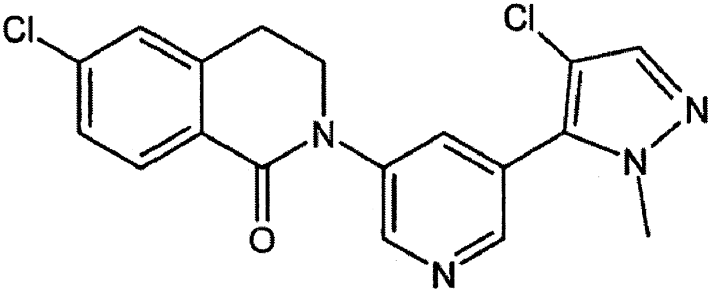
Các hợp chất dưới đây được liệt kê trong Bảng 13 được điều chế tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 229 bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp, các hợp chất này đã được điều chế như đã chỉ hoặc Hợp chất này được

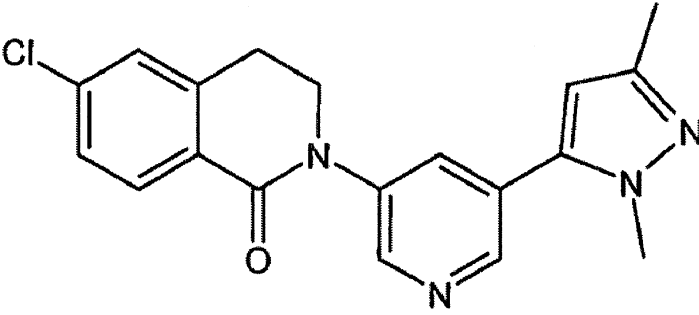
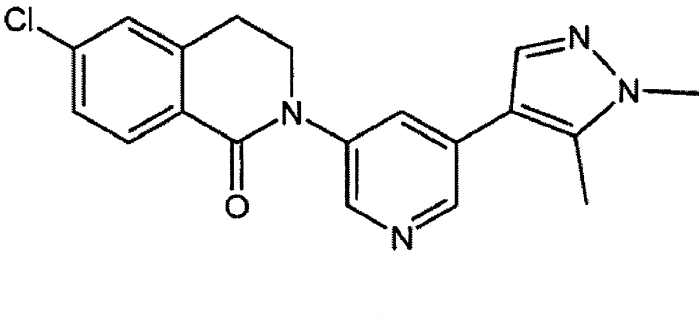
điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 7.

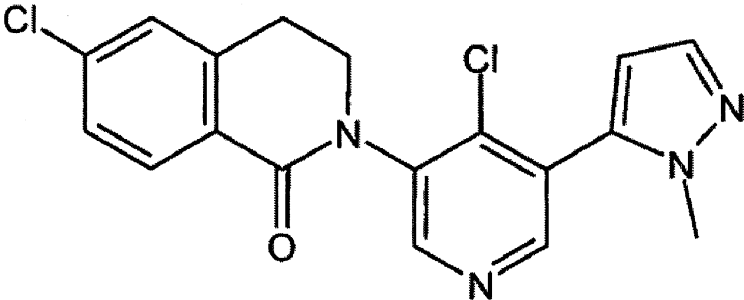
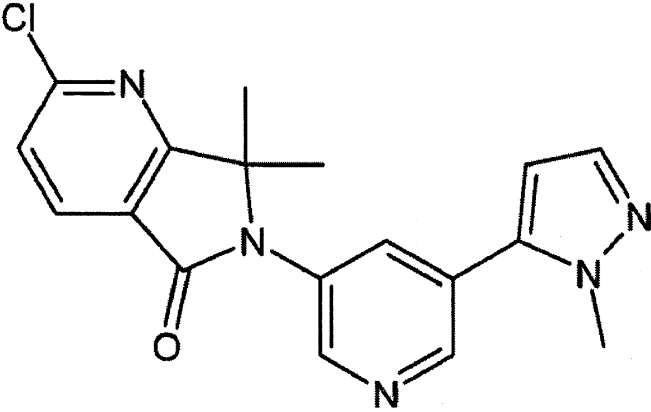
Bảng 13

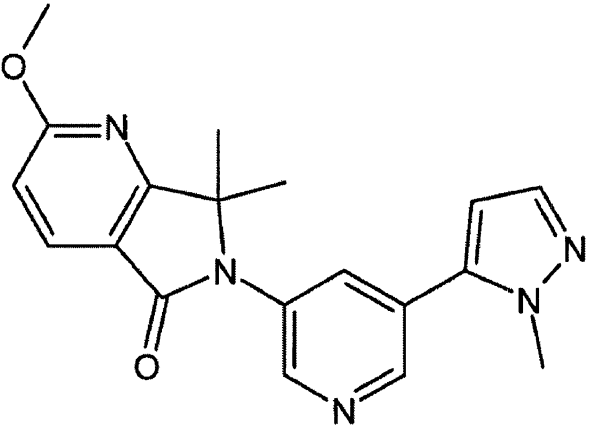
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Nguyên liệu ban đầu
417	6-clo-2-[5-(1,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  353,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và 1,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-imidazol

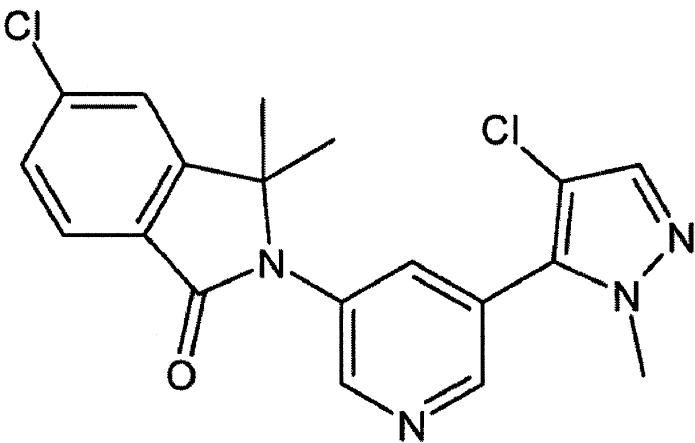
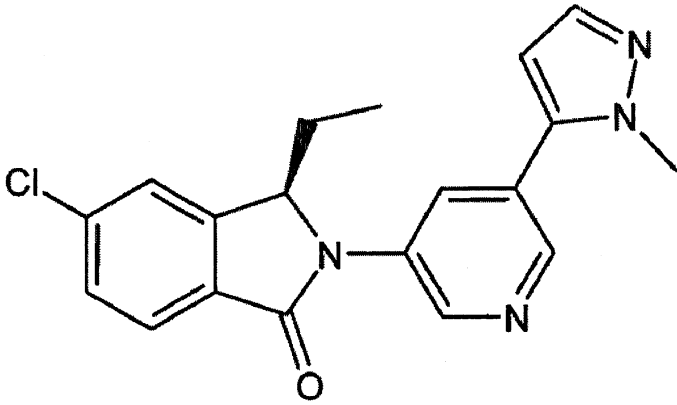
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Nguyên liệu ban đầu
418	5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on  353,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol
419	6-clo-2-[5-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  339,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

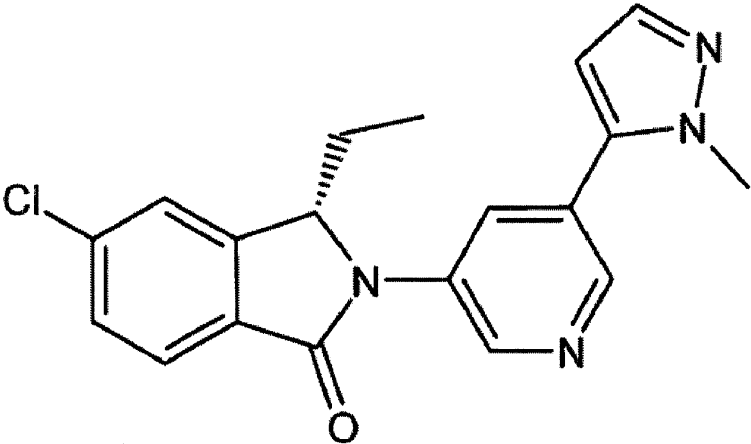
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Nguyên liệu ban đầu
420	6-clo-2-[5-(4-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  339,2	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol
421	6-clo-2-[5-(4-clo-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  373,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và 4-clo-1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Nguyên liệu ban đầu
422	6-clo-2-[5-(2,5-dimetyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  353,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và 1,3-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol
423	6-clo-2-[5-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  353,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (ví dụ 7) và 1,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Nguyên liệu ban đầu
424	6-clo-2-[4-clo-5-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on  373,1	2-(5-bromo-4-clo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on và 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol
425	2-clo-7,7-dimetyl-6-[5-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on  354,1	6-(5-bromo-pyridin-3-yl)-2-clo-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on và 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

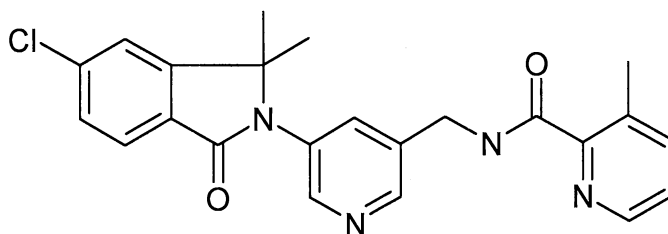
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Nguyên liệu ban đầu
426	2-metoxý-7,7-dimetyl-6-[5-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on  350,1	6-(5-bromo-pyridin-3-yl)-2-metoxý-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on và 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Nguyên liệu ban đầu
427	5-clo-2-[5-(4-clo-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on  387,1	2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 4-clo-1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol
428	(R hoặc S)-5-clo-3-etyl-2-[5-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on  353,2	(R hoặc S)-2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

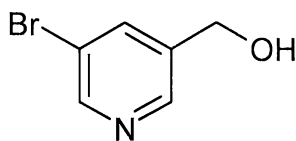
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Nguyên liệu ban đầu
429	(S hoặc R)-5-clo-3-etyl-2-[5-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on  353,2	(S hoặc R)-2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-5-clo-3-etyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on và 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Ví dụ 430

[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-metyl-pyridin-2-cacboxylic

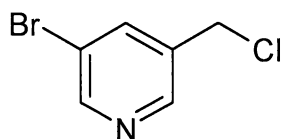


[A] (5-bromo-pyridin-3-yl)-metanol



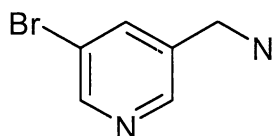
Bổ sung natri bohydrua (2,2 g, 59,1 mmol) vào huyền phù của 5-bromo-pyridin-3-carbaldehyt (10,0 g, 53,7 mmol) trong MeOH (100 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1 giờ trước khi hỗn hợp được làm ngừng bằng nước (5,0 mL). Làm bay hơi dung môi tạo ra dầu màu vàng nhạt, dầu này được tái hòa tan trong EtOAc và được rửa bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (9,6 g, 95%) dưới dạng dầu không màu. MS: 188,0 & 190,0 (M+H⁺).

[B] 3-bromo-5-clometyl-pyridin



Ở 0°C, bổ sung từng giọt thionylchlorua (7,59 g, 63,8 mmol) vào dung dịch của (5-bromopyridin-3-yl)metanol (3 g, 16,0 mmol) trong DCM (15 mL) và được khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được rót lên trên đá/nước (20 mL), và được bazơ hóa bằng dung dịch NaOH đặc (8 mL). Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (2 x 50 mL) và làm khô các lớp hữu cơ được thu gom bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, được rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0 đến 40%-heptan tạo ra hợp chất ở đề mục (3,08 g, 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 206,0, 207,9 (M+H⁺).

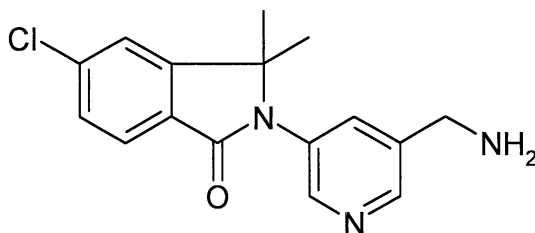
[C] (5-bromo-pyridin-3-yl)-metylamin



3-bromo-5-clometyl-pyridin (10,3 g, 50 mmol) được hòa tan trong dung dịch amoniác metanol (7 N, 250 ml) và được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Sau khi bổ sung

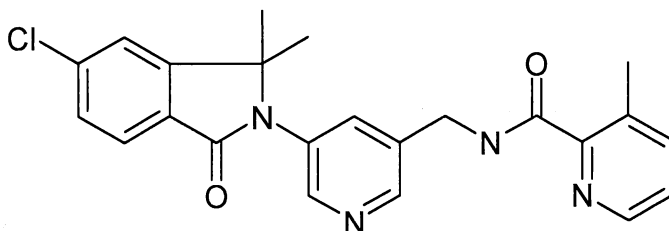
dung dịch nước NaOH (1N) để điều chỉnh độ pH > 12, chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách tái kết tinh tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn (2,5 g, 27%). MS: 187,1 (M+H⁺).

[D] 2-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Trong ống được gắn kín dung tích 25mL, hỗn hợp của (5-bromo-pyridin-3-yl)-methylamin (281 mg, 1,5 mmol), 5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12, 196 mg, 1,0 mmol), CuI (38 mg, 0,2 mmol), Cs₂CO₃ (652 mg, 2,0 mmol) và (+)-(S,S)-1,2-diaminoxyclohexan (68,4 mL, 0,6 mmol) được hòa tan trong dioxan (3 mL). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C trong 7 giờ trước khi nó được rót vào nước (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (20 mL x 2). Rửa các lớp hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (320 mg, 100%). Không cần tinh chế thêm, sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS: 302,1 (M+H⁺).

[E] [5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-metyl-pyridin-2-cacboxylic

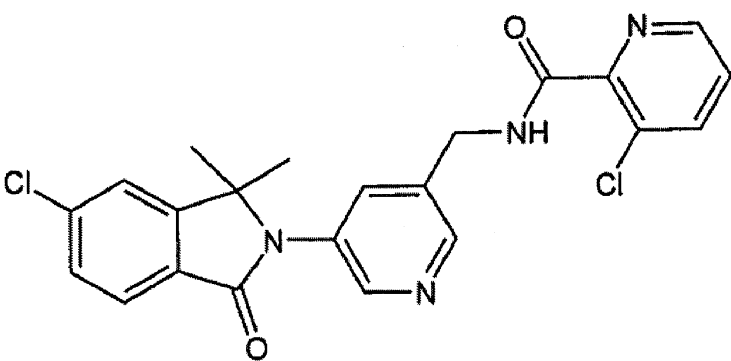


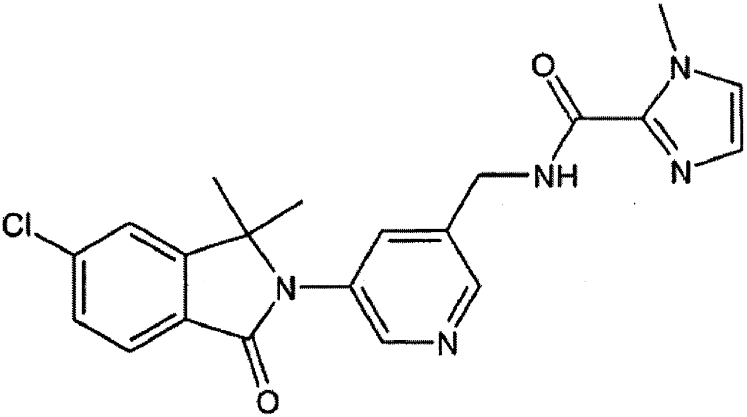
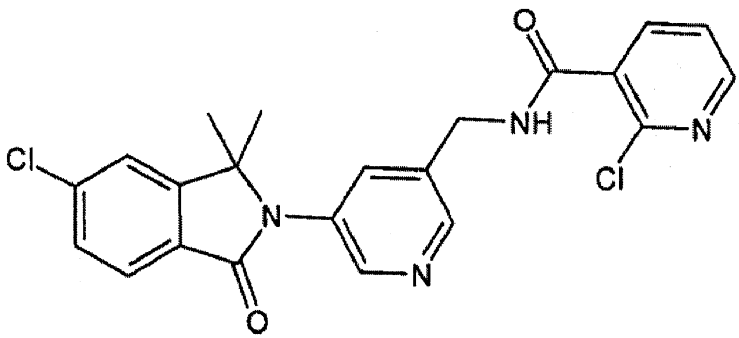
Bổ sung HATU (57,0 mg, 0,15 mmol) vào dung dịch của 2-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (30 mg, 0,1 mmol), Et₃N (15,3 mg,

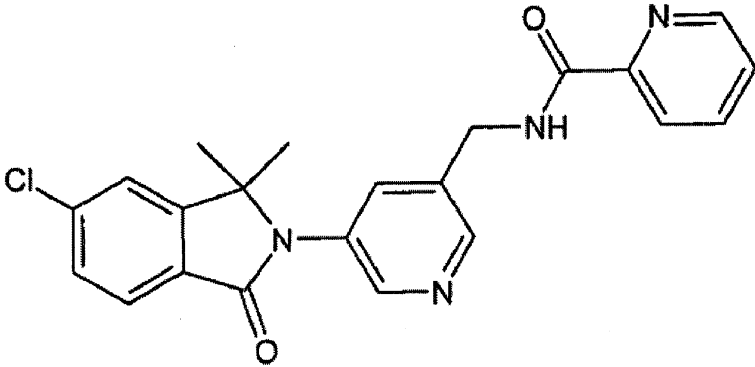
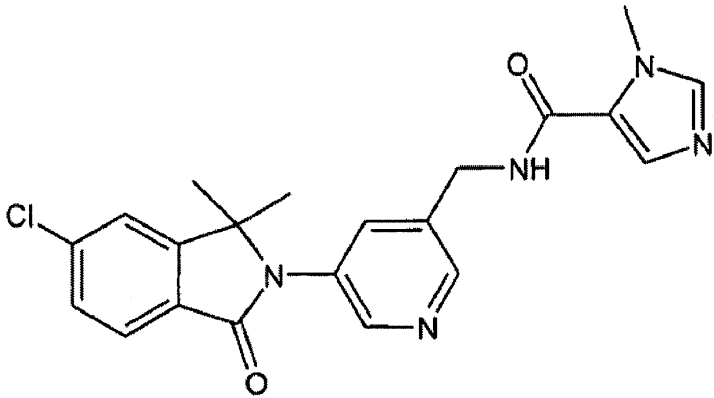
0,15 mmol) và axit 3-metyl-pyridin-2-cacboxylic (13,7 mg, 0,1 mmol) trong DMF (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung nước và EtOAc và làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra phần cặn, phần này sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (10 mg, 24%) dưới dạng chất rắn. MS: 421,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

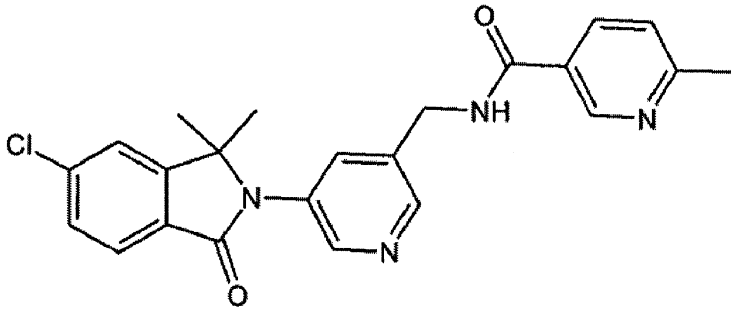
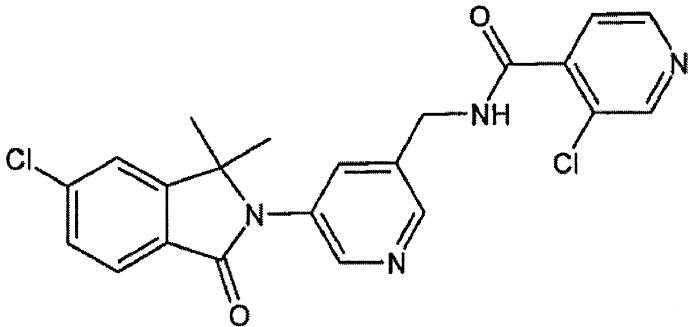
Các hợp chất dưới đây được liệt kê trong Bảng 14 được điều chế tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 430 bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp.

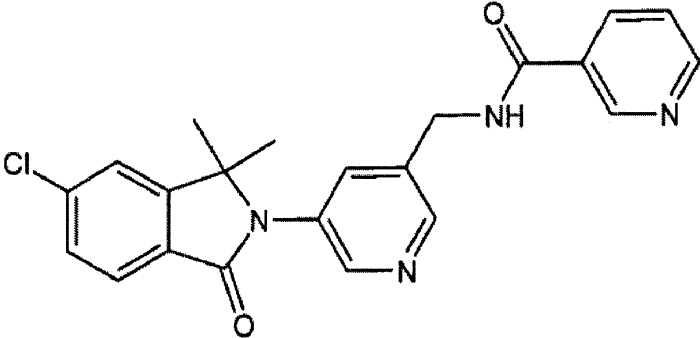
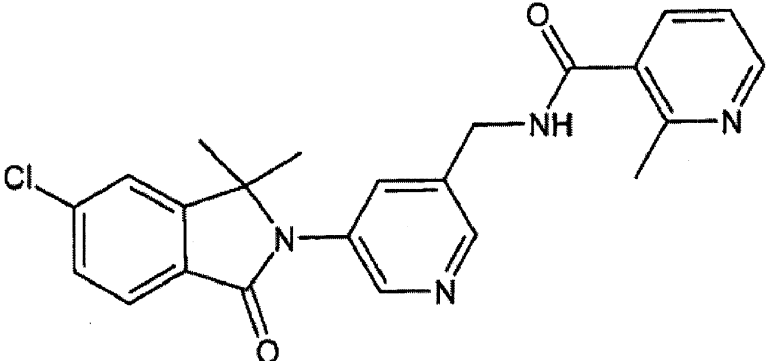
Bảng 14

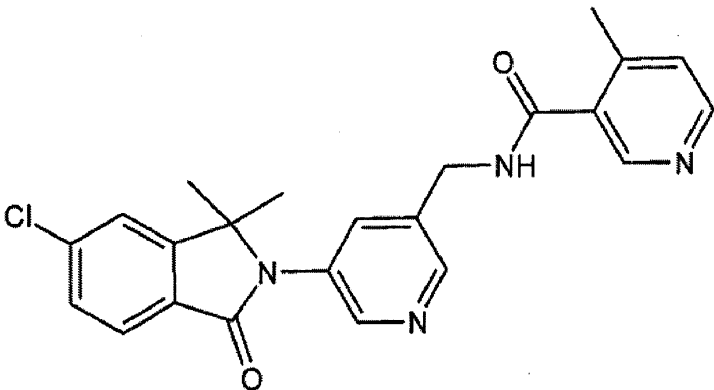
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS ($\text{M}+\text{H}^+$)	Nguyên liệu ban đầu
431	[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-cacboxylic  441,1	Ví dụ 430 (bước D) và axit 3-clo-pyridin-2-cacboxylic

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Nguyên liệu ban đầu
432	[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 1-metyl-1H-imidazol-2-cacboxylic  410,2	Ví dụ 430 (bước D) và axit 1-metyl-1H-imidazol-2-cacboxylic
433	2-clo-N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-nicotinamit  441,2	Ví dụ 430 (bước D) và axit 2-clo-nicotinic

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Nguyên liệu ban đầu
434	[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit pyridin-2-cacboxylic  407,1	Ví dụ 430 (bước D) và axit pyridin-2-cacboxylic
435	[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-metyl-3H-imidazol-4-cacboxylic  410,1	Ví dụ 430 (bước D) và axit 3-metyl-3H-imidazol-4-cacboxylic

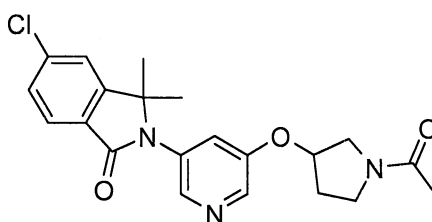
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Nguyên liệu ban đầu
436	N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-6-metyl-nicotinamit  421,3	Ví dụ 430 (bước D) và axit 6-metyl-nicotinic
437	3-clo-N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-isonicotinamit  441,2	Ví dụ 430 (bước D) và axit 3-clo-isonicotinic

Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Nguyên liệu ban đầu
438	N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-nicotinamit  407,2	Ví dụ 430 (bước D) và axit nicotinic
439	N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-2-metyl-nicotinamit  421,3	Ví dụ 430 (bước D) và axit 2-metyl-nicotinic

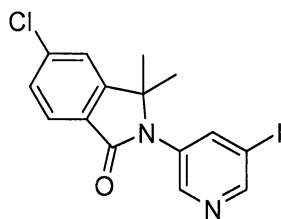
Ví dụ	Tên hợp chất/Công thức cấu trúc MS (M+H) ⁺	Nguyên liệu ban đầu
440	N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-4-metyl-nicotinamit  421,3	Ví dụ 430 (bước D) và axit 4-metyl- nicotinic

Ví dụ 441

2-[5-(1-axetyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on

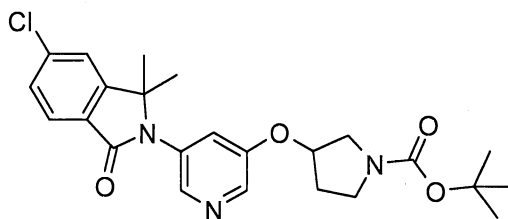


[A] 5-clo-2-(5-iodo-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



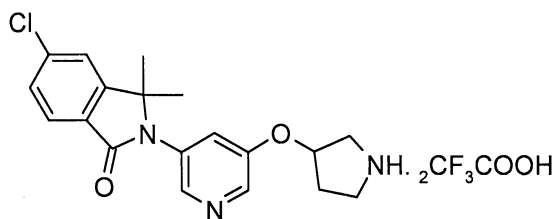
Hỗn hợp của 5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12) (390 mg, 2 mmol), 3,5-diiodo-pyridin (662 mg, 2 mmol), CuI (38 mg, 0,2 mmol), (1S, 2S)-xyclohexan-1,2-diamin (45 mg, 0,4 mmol) và K_3PO_4 (888 mg, 4 mmol) được hòa tan trong dioxan (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ $110^\circ C$ trong 3 giờ trước khi hỗn hợp phản ứng này được rót vào H_2O (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (25 mL x 2). Rửa các lớp hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này sau đó được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel (gradient EtOAc 30-100%-hexan) để tạo ra hợp chất ở đề mục (495 mg, 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 399,0 ($M+H^+$).

[B] tert-butyl este của axit 3-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-yloxy]-pyrrolidin-1-cacboxylic



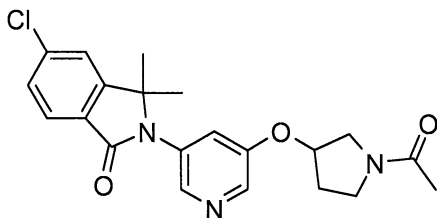
Ống vi sóng được gắn kín được nạp CuI (19,1 mg, 0,1 mmol), 1,10-phenanthrolin (36 mg, 0,2 mmol), Cs_2CO_3 (750 mg, 2,0 mmol), 5-clo-2-(5-iodo-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (399 mg, 1,0 mmol), tert-butyl este của axit 3-hydroxy-pyrrolidin-1-cacboxylic (374 mg, 2 mmol) và toluen (5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ $110^\circ C$ trong 24 giờ. Huyền phù tạo ra được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua tấm silicagel (0,5 - 1 cm) và được rửa bằng diethyl ete. Phần dịch lọc được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel tạo ra hợp chất ở đề mục (310 mg, 68%). MS: 458 ($M+H^+$).

[C] Muối của axit 5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on trifloaxetic



Bổ sung TFA (1 mL) vào dung dịch của tert-butyl este của axit 3-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-3-dihydro-isoindol-2yl)-pyridin-3-yloxy]-pyrrolidin-1-cacboxylic (310 mg, 0,67 mmol) trong DCM và được khuấy hỗn hợp tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi dung môi được loại bỏ trong chân không, sản phẩm thô thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

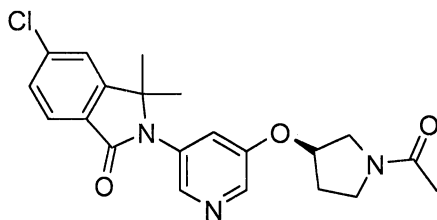
[D] 2-[5-(1-axetyl-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Bổ sung Et₃N (1 mmol) và axetyl clorua (23,4 mg, 0,3 mmol) vào dung dịch của muối của axit 5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on trifloaxetic (94,2 mg, 0,2 mmol) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi nó được rót vào H₂O (1 mL) và được chiết bằng EtOAc (15 mL x 2). Rửa các lớp hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (25,5 mg, 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 400,2 (M+H⁺).

Ví dụ 442

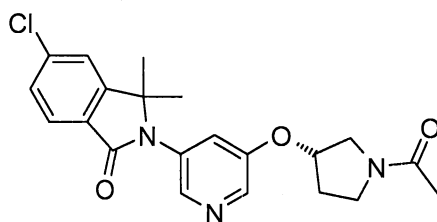
2-[5-((R)-1-acetyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 441, sử dụng tert-butyl este của axit (R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-cacboxylic (bước B) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 400,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 443

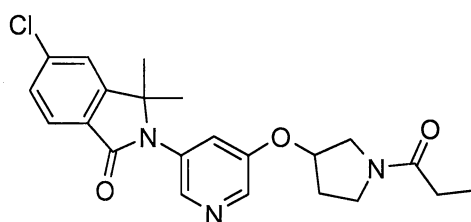
2-[5-((S)-1-acetyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 441, sử dụng tert-butyl este của axit (S)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-cacboxylic (bước B) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 400,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 444

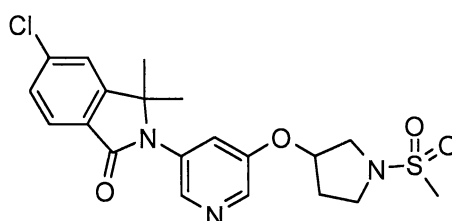
5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(1-propionyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 441, sử dụng propionyl clorua (bước D) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 414,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 445

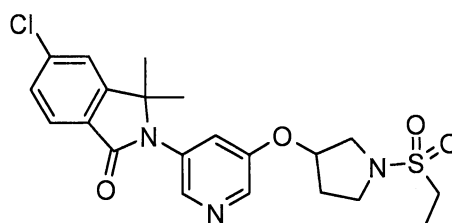
5-clo-2-[5-(1-metansulfonyl-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 441, sử dụng metansulfonyl clorua (bước D) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 436,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 446

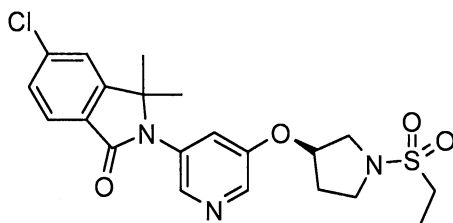
5-clo-2-[5-(1-etansulfonyl-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 441, sử dụng etansulfonyl clorua (bước D) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 450,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 447

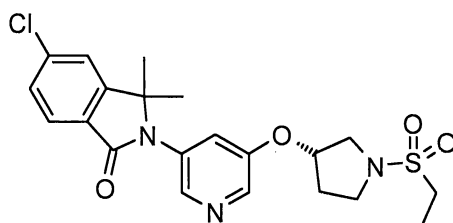
5-clo-2-[5-((R)-1-etansulfonyl-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 441, sử dụng tert-butyl este của axit (R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-cacboxylic (bước B) và etansulfonyl clorua (bước D) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 450,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 448

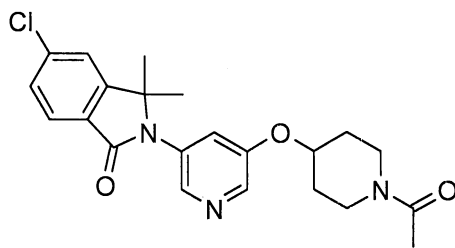
5-clo-2-[5-((S)-1-etansulfonyl-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 441, sử dụng tert-butyl este của axit (S)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-cacboxylic (bước B) và etansulfonyl clorua (bước D) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 450,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 449

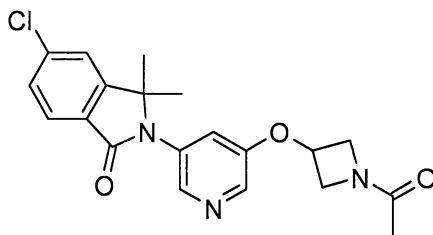
2-[5-(1-axetyl-piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 441, tert-butyl este của axit 4-hydroxy-piperidin-1-cacboxylic (bước B) được sử dụng tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 414,3 ($M+H^+$)

Ví dụ 450

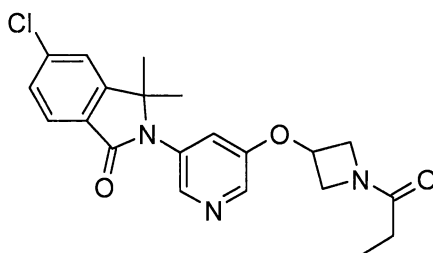
2-[5-(1-acetyl-azetidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 441, sử dụng tert-butyl este của axit 3-hydroxy-xyclobutancacboxylic (bước B) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 386,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 451

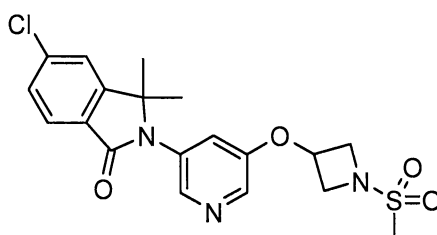
5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(1-propionyl-azetidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 441, sử dụng tert-butyl este của axit 3-hydroxy-xyclobutancacboxylic (bước B) và propionyl clorua (bước D) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 400,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 452

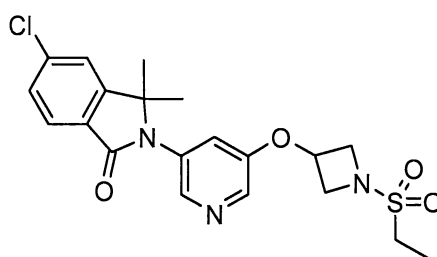
5-clo-2-[5-(1-metansulfonyl-azetidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 441, sử dụng tert-butyl este của axit 3-hydroxy-xyclobutancacboxylic (bước B) và metansulfonyl clorua (bước D) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 422,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 453

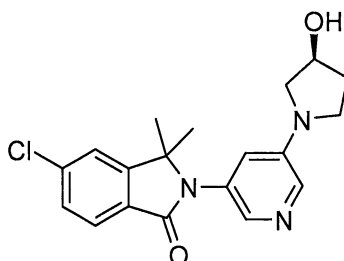
5-clo-2-[5-(1-etansulfonyl-azetidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 441, sử dụng tert-butyl este của axit 3-hydroxy-xyclobutancacboxylic (bước B) và etansulfonyl clorua (bước D) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 436,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 454

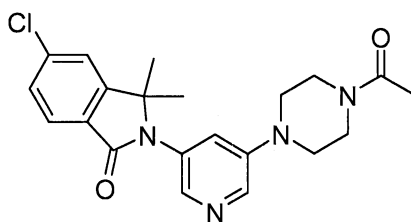
5-clo-2-[5-((S)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



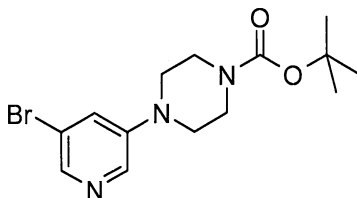
Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 137, sử dụng 5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12), 3-bromo-5-[(S)-3-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin (bước C) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 358,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 455

2-[5-(4-axetyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



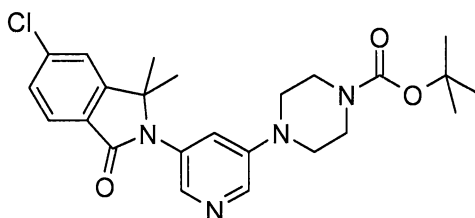
[A] *tert*-butyl este của axit 4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-piperazin-1-cacboxylic



Hỗn hợp của *tert*-butyl este của axit piperazin-1-cacboxylic (1,86 g, 10 mmol), 3,5-dibromopyridin (2,37 g, 10 mmol), paladi(II) axetat (0,11 g, 0,5 mmol), anphos (0,35

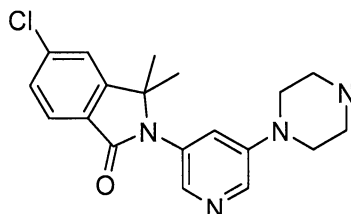
g, 0,6 mmol), và natri *tert*-butoxit (1,68 g, 15 mmol) trong dioxan (10 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 130°C trong bình phản ứng vi sóng trong 2 giờ. Hỗn hợp này sau đó được pha loãng bằng nước, và được chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (rửa giải bằng etyl axetat: hexan=1: 5) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (1,84 g, 54%). MS: 342,2 (M⁺).

[B] *tert*-butyl este của axit 4-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-yl]-piperazin-1-cacboxylic



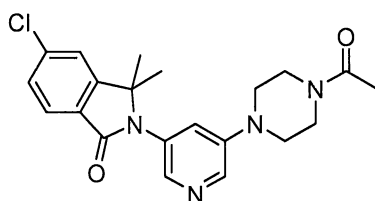
5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12, 690 mg, 3,51 mmol), *tert*-butyl este của axit 4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-piperazin-1-cacboxylic (1,0 g, 2,92 mmol), CuI (166,8 mg, 0,88 mmol), (1S, 2S)-xyclohexan-1,2-diamin (120 mg, 1,75 mmol) và Cs₂CO₃ (1,90 g, 5,84 mmol) được hòa tan trong dioxan (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được cho qua phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 2,5 giờ trước khi hợp phản ứng này được rót vào H₂O (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (50 mL x 2). Rửa các lớp hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (rửa giải bằng etyl axetat: hexan = 1: 1) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt (340 mg, 25,6%). MS: 457,3 (M+H⁺).

[C] 5-clo-3,3-dimetyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Hỗn hợp của tert-butyl este của axit 4-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-yl]-piperazin-1-cacboxylic (0,34 g, 0,74 mmol) và axit trifloaxetic (2 mL) trong DCM (5 mL) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi loại bỏ dung môi, phần cặn được xử lý bằng dung dịch nước amoniac để điều chỉnh độ pH ~ 9, và sau đó được chiết bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và làm khô bằng Na₂SO₄ khan. Sau khi loại bỏ dung môi, sản phẩm thô thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt (266 mg, 100%). MS: 357,2 (M+H⁺).

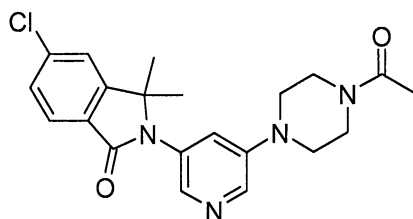
[D] 2-[5-(4-axetyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Bổ sung từng giọt axetyl clorua (17,2 mg, 0,219 mmol) vào dung dịch của 5-clo-3,3-dimetyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on (52 mg, 0,146 mmol) và TEA (29,5 mg, 0,292 mmol) trong DCM (5 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được xử lý bằng nước và được chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan. Sau khi loại bỏ dung môi, phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (23 mg, 40%). MS: 399,2 (M+H⁺).

Ví dụ 456

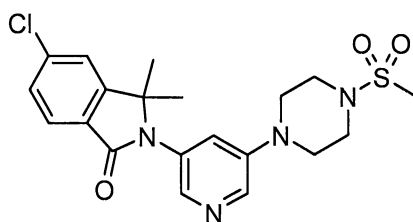
5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(4-propionyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 455, sử dụng propionyl clorua (bước D) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất 41%). MS: 413,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 457

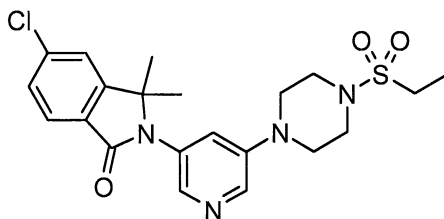
5-clo-2-[5-(4-metansulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydroisoindol-1-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 455, sử dụng metansulfonyl clorua (bước D) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất 35%). MS: 435,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 458

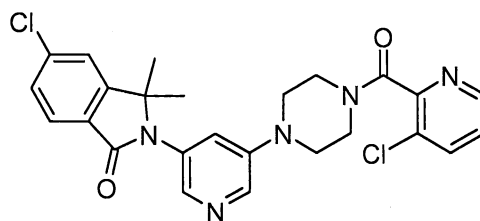
5-clo-2-[5-(4-etansulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydroisoindol-1-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 455, sử dụng etansulfonyl clorua (bước D) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất 40%). MS: 449,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 459

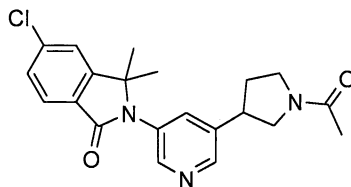
5-clo-2-{5-[4-(3-clo-pyridin-2-cacbonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-3-yl}-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



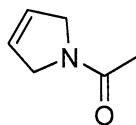
Hỗn hợp của 5-clo-3,3-dimetyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isindol-1-on (ví dụ 455 [C]) (52 mg, 0,146 mmol), axit 3-clo- pyridin-2-cacboxylic (25,3 mg, 0,161 mmol), HATU (83,3 mg, 0,219 mmol) và Et₃N (29,5 mg, 0,292 mmol) trong DCM (5 mL) được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được xử lý bằng nước, và được chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan và sau khi loại bỏ dung môi, phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (33 mg, 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 496,3 (M+H⁺).

Ví dụ 460

2-[5-(1-axetyl-pyrolidin-3-yl)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isindol-1-on



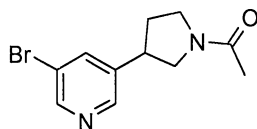
[A] 1-(2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl)-etanon



Bổ sung từng giọt anhydrit axetic (2,2 g, 21,7 mmol) vào dung dịch của 2,5-dihydro-1H-pyrrol (1,0 g, 14,5 mmol) và triethylamin (2,93 g, 29 mmol) trong DCM (20 mL). Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng trước khi bổ sung nước. Rửa lớp hữu cơ lần lượt bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và nước muối và làm khô bằng Na₂SO₄ khan. Sau khi loại bỏ các dung môi, sản

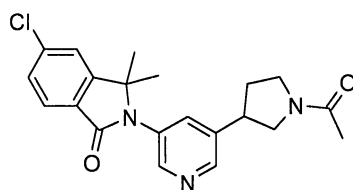
phẩm thô thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (2,89 g) và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: 112,2 ($M+H^+$).

[B] 1-[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-1-yl]-etanon



Hỗn hợp của 1-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-etanon (70 mg, 0,63 mmol), 3-bromo-5-iodo-pyridin (283 mg, 1 mmol), trietyl amin (130 mg, 1,26 mmol), axit formic (41 mg, 0,88 mmol) và *tetrakis*(triphenylphosphin)paladi(0) (72,8 mg, 0,063 mmol) trong DMF (3 mL) được khuấy trong 24 giờ ở 90°C trong điều kiện bảo vệ bằng nitơ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được xử lý bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat. Sau khi loại bỏ các dung môi, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt (25 mg, 15%). MS: 269,1 ($M+H^+$).

[C] 2-[5-(1-axetyl-pyrrolidin-3-yl)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on

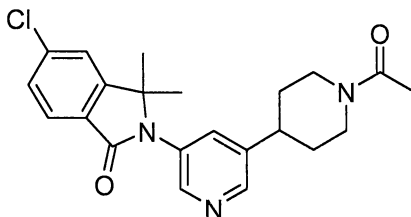


Hỗn hợp của 5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12, 160 mg, 0,82 mmol), 1-[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-1-yl]-etanon (160 mg, 0,6 mmol), CuI (34 mg, 0,8 mmol), (1S, 2S)-xyclohexan-1,2-diamin (41 mg, 0,36 mmol) và Cs_2CO_3 (390 mg, 1,2 mmol) được hòa tan trong dioxan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được cho qua phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 2,5 giờ trước khi nó được rót vào H_2O (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (25 mL x 2). Rửa các lớp hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này sau đó được tinh chế bằng HPLC

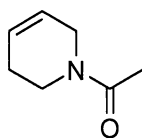
điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (23 mg, 10%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 384,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 461

2-(1'-axetyl-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridinyl-5-yl)-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on

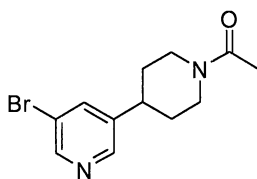


[A] 1-(3,6-Dihydro-2*H*-pyridin-1-yl)-etanon



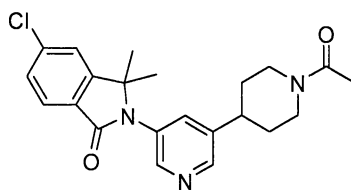
Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 460 [A], 1,2,3,6-tetrahydropyridin được sử dụng tạo ra sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất 90%). MS: 126,0 ($M+H^+$).

[B] 1-(5-bromo-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-etanon



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 460 [B], 1-(3,6-dihydro-2*H*-pyridin-1-yl)-etanon được sử dụng tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt (hiệu suất 15%). MS: 283,2 ($M+H^+$).

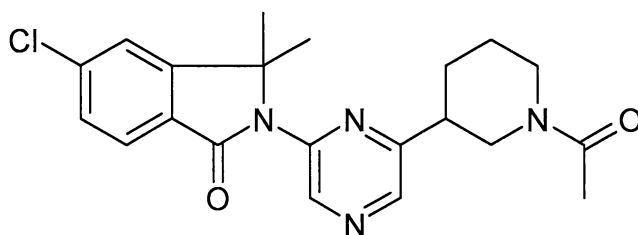
[C] 2-(1'-axetyl-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridinyl-5-yl)-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



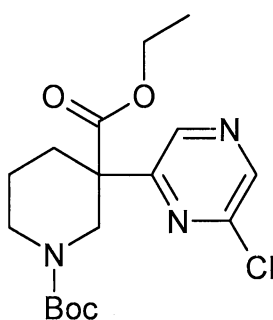
Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 460 [C], 1-(5-bromo-3',4',5',6'-tetrahydro-2'*H*-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-etanon được sử dụng tạo ra hợp chất ở đề mục (28 mg, 10%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 398,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 462

2-[6-(1-axetyl-piperidin-3-yl)-pyrazin-2-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



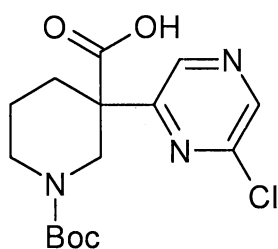
[A] 1-*tert*-butyl este 3-etyl este của axit 3-(6-clo-pyrazin-2-yl)-piperidin-1,3-dicacboxylic



Bổ sung từ từ natri-*bis*-(trimetylsilyl)-amit (1 M trong THF, 450 mL, 450 mmol) vào dung dịch của 1-*tert*-butyl este 3-etyl este của axit piperidin-1,3-dicacboxylic (90 g, 350,1 mmol) trong THF khô (180 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong 0,5 giờ trước khi hỗn hợp này được bổ sung từ từ vào dung dịch của 2,6-diclopyrazin (60 g, 401,6 mmol) trong THF khô (180 mL) trong môi trường argon.

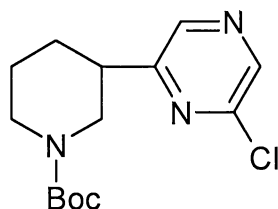
Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, và sau đó để ấm đến nhiệt độ trong phòng, và được làm ngừng bằng cách bổ sung dung dịch nước bão hòa của NH_4Cl (360 mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô ở dạng bột. Sau đó sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

[B] 1-tert-butyl este của axit 3-(6-clo-pyrazin-2-yl)-piperidin-1,3-dicacboxylic



Dung dịch của 1-tert-butyl este 3-ethyl este của axit 3-(6-clo-pyrazin-2-yl)-piperidin-1,3-dicacboxylic (350,1 mmol) trong THF (360 mL) và dung dịch nước NaOH 1,5 N (360 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 5 giờ. Sau khi dung dịch này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lớp chứa nước được tách ra và sau đó được axit hóa một cách cẩn thận đến độ pH = 5 bằng cách bổ sung dung dịch nước HCl 1N. Hỗn hợp tạo ra được chiết bằng DCM (300 mL $\times$ 3) và các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất thô ở dạng bột (46 g), hợp chất này được sử dụng một cách trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

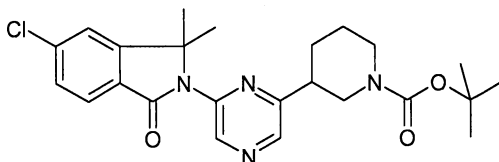
[C] tert-butyl este của axit 3-(6-clo-pyrazin-2-yl)-piperidin-1-cacboxylic



Dung dịch của 1-tert-butyl este của axit 3-(6-clo-pyrazin-2-yl)-piperidin-1,3-dicacboxylic (46 g) trong o-xylene (300 mL) và DMA (30 mL) được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 5 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, dung dịch này được rửa bằng nước muối (200 mL $\times$ 2). Sau đó lớp hữu cơ được làm khô bằng

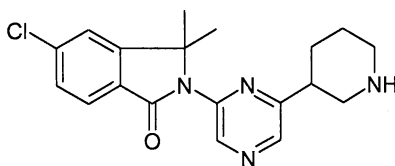
Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô trong chân không. Phần cặn thu được sau đó được tinh chế trên cột silicagel, được rửa giải bằng EA:DCM:Hex = 1:1:3 tạo ra hợp chất ở đề mục (18 g) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 298,7 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[D] tert-butyl este của axit 3-[6-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyrazin-2-yl]-piperidin-1-cacboxylic



Hỗn hợp của tert-butyl este của axit 3-(6-clo-pyrazin-2-yl)-piperidin-1-cacboxylic (892,5 mg, 3,0 mmol), 5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on (chất trung gian A-12, 586,5 mg, 3,0 mmol), CuI (171,4 mg, 0,9 mmol), (1S, 2S)-xyclohexan-1,2-diamin (205,2 mg, 1,8 mmol) và Cs_2CO_3 (1,956 g, 6,0 mmol) được hòa tan trong dioxan (15 mL). Hỗn hợp phản ứng này được cho qua phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 2,5 giờ trước khi hỗn hợp này được rót vào H_2O (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (50 mL x2). Rửa các lớp hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này sau đó tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra hợp chất ở đề mục (450 mg, 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 457,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

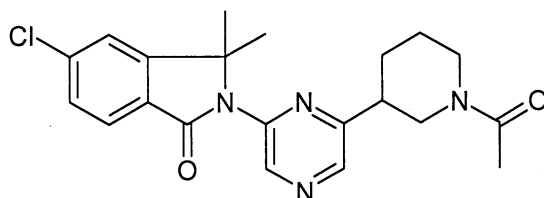
[E] 5-clo-3,3-dimetyl-2-(6-piperidin-3-yl-pyrazin-2-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Hỗn hợp của tert-butyl este của axit 3-[6-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyrazin-2-yl]-piperidin-1-cacboxylic (0,45 g, 0,99 mmol) và axit trifloaxetic (2 mL) trong DCM (10 mL) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi loại bỏ dung môi, phần cặn được xử lý bằng nước, và được chiết bằng DCM. Dung dịch nước được xử lý bằng dung dịch nước natri cacbonat bão hòa, và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4

khan. Sau khi loại bỏ dung môi, sản phẩm thô thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt (352,9 mg, 100%). MS: 357,2 ($M+H^+$).

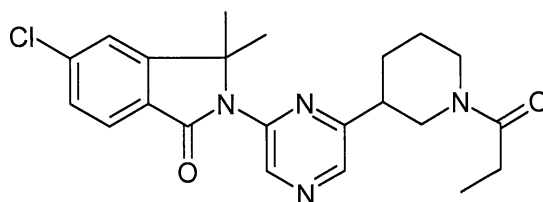
[F] 2-[6-(1-axetyl-piperidin-3-yl)-pyrazin-2-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Bổ sung axetyl clorua (26,4 mg, 0,34 mmol) vào hỗn hợp của 5-clo-3,3-dimetyl-2-(6-piperidin-3-yl-pyrazin-2-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on (80 mg, 0,22 mmol) và Et_3N (44,4 mg, 0,44 mmol) trong DCM (2 mL) ở $0^\circ C$. Sau khi loại bỏ dung môi, phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (30,6 mg, 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 399,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 463

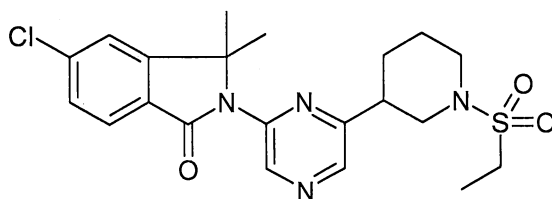
5-clo-3,3-dimetyl-2-[6-(1-propionyl-piperidin-3-yl)-pyrazin-2-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 462, sử dụng propionyl clorua (bước F) để tạo ra hợp chất ở đề mục (36,3 mg, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 413,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 464

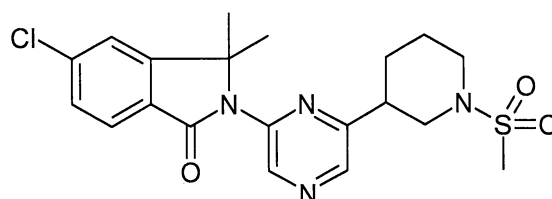
5-clo-2-[6-(1-etansulfonyl-piperidin-3-yl)-pyrazin-2-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 462, sử dụng etansulfonyl clorua (bước F) để tạo ra hợp chất ở đề mục (29,6 mg, 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 449,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 465

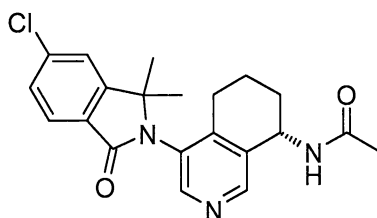
5-clo-2-[6-(1-metansulfonyl-piperidin-3-yl)-pyrazin-2-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất ở ví dụ 462, sử dụng metansulfonyl clorua (bước F) để tạo ra hợp chất ở đề mục (19,1 mg, hiệu suất 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 435,0 ($M+H^+$).

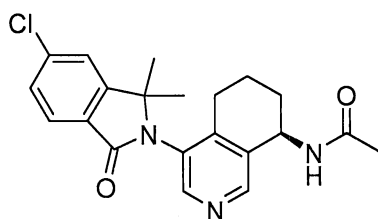
Ví dụ 466

N-[(S hoặc R)-4-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit

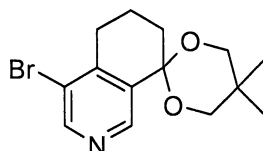


Ví dụ 467

N-[(R hoặc S)-4-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit

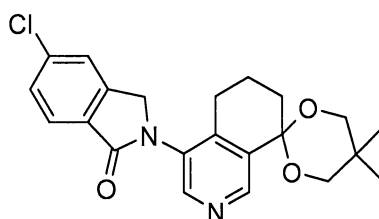


[A] 4'-bromo-5,5-dimethyl-6',7'-dihydro-5'H-spiro[1,3-dioxan-2,8'-isoquinolin]



Hỗn hợp phản ứng của 4-bromo-6,7-dihydro-5*H*-isoquinolin-8-on (chất trung gian B-11 [C], 5,0 g, 22 mmol), 2,2-dimethyl-propan-1,3-diol (2,8 g, 26,5 mmol) và axit toluen-4-sulfonic (85 mg, 0,44 mmol) trong toluen (100 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 135°C trong 12 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm tạo ra phần cặn, phần cặn này được chiết giữa EtOAc và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc, và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (6,1 g, 88,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 312,2 & 314,2 (M+H⁺).

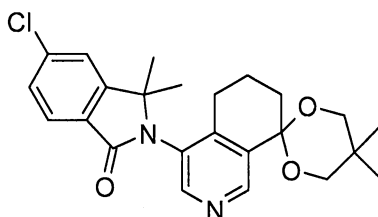
[B] 5-clo-2-(5,5-dimethyl-6',7'-dihydro-5'H-spiro[1,3-dioxan-2,8'-isoquinolin]-4'-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Hỗn hợp của 4'-bromo-5,5-dimethyl-6',7'-dihydro-5'H-spiro[1,3-dioxan-2,8'-isoquinolin](5,0 g, 16 mmol), 5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on (2,7 g, 16 mmol), (+)-(1*S*,1*S*)-1,2-diaminoxyclohexan (0,576 mL, 4,8 mmol), đồng (I) iodua (456 mg, 2,4 mmol) và Cs₂CO₃ (10,4 g, 32 mmol) trong dioxan (80 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C trong 4 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (200 mL x 2). Các lớp hữu cơ

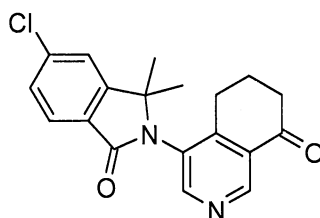
được thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (5,5 g, 86%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 399,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[C] 5-clo-2-(5,5-dimetyl-6',7'-dihydro-5'H-spiro[1,3-dioxan-2,8'-isoquinolin]-4'-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Bổ sung LiHMDS (18 mL 1,0 M trong THF, 18 mmol) vào dung dịch được khuấy của 5-clo-2-(5,5-dimetyl-6',7'-dihydro-5'H-spiro[1,3-dioxan-2,8'-isoquinolin]-4'-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (2,38 g, 6 mmol) trong THF ở 0°C . Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ 0°C 30 phút trước khi bổ sung CH_3I (1,5 mL, 24 mmol). Khuấy hỗn hợp tạo ra ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút nữa trước khi hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này sau đó được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel rửa giải bằng gradien MeOH từ 0 đến 5%-DCM tạo ra hợp chất ở đề mục (664 mg, 26%) dưới dạng bột màu vàng. MS: 427,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

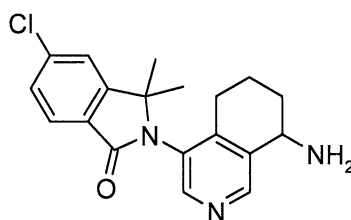
[D] 4-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-isoquinolin-8-on



Bổ sung 4 N HCl trong dioxan (1,5 mL, 6 mmol) vào dung dịch của 5-clo-2-(5,5-dimetyl-6',7'-dihydro-5'H-spiro[1,3-dioxan-2,8'-isoquinolin]-4'-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (0,66 g, 1,55 mmol) trong MeOH (2 mL) và được khuấy hỗn

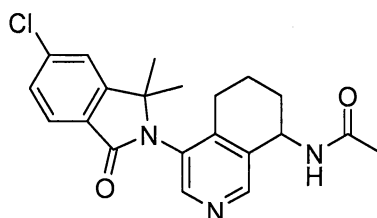
hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi làm bay hơi dung môi, phần cặn được pha loãng bằng DCM (20 mL) và được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (10 mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, được rửa giải bằng gradien hexan – etyl axetat theo tỷ lệ 0 đến 50% tạo ra hợp chất ở đề mục (421 mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 341,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[E] 2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



Hỗn hợp của 4-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-isoquinolin-8-on (408 mg, 1,2 mmol), NaBH_3CN (75 mg, 1,2 mmol) và $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ (1,0 g, 12 mmol) trong isopropanol (10 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được cô tạo ra dầu màu vàng, dầu này được chiết giữa nước và EtOAc (2 x 100 mL). Rửa các lớp hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô hợp chất ở đề mục (327 mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS: 342,1 & 325,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[F] N-[4-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit

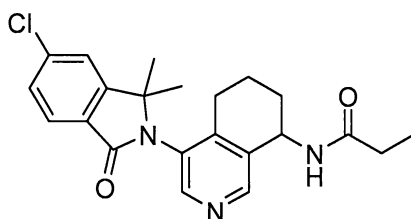


Bổ sung axetyl clorua (0,032 mL, 0,44 mmol) vào dung dịch được khuấy của 2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-

on (140 mg, 0,42 mmol) và Et_3N (1,0 mL) trong DCM (10 mL) ở 0°C và tiếp tục khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Sau khi làm bay hơi dung môi, phần cặn được chiết bằng nước và EtOAc (2 x 100 mL). Rửa các lớp hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này sau đó được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0 đến 50% - heptan tạo ra hỗn hợp raxemic của hợp chất ở đề mục (117 mg, 73%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 384,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). Hỗn hợp raxemic này sau đó được tách ra bằng HPLC không đối xứng tạo ra N-[(S hoặc R)-4-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit (35 mg, ví dụ 466), MS: 384,1 ($\text{M}+\text{H}^+$) và N-[(R hoặc S)-4-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit (38 mg, ví dụ 467) MS: 384,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 468

N-[4-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế của các ví dụ 466 và 467, sử dụng propionyl clorua (bước E) để tạo ra hỗn hợp raxemic của hợp chất ở đề mục (19,1 mg, 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 398,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ A

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng theo cách đã biết làm thành phần hoạt tính để bào chế các viên nén có thành phần sau:

Cho mỗi viên nén

Thành phần hoạt tính	200 mg
Xenluloza vi tinh thể	155 mg
Tinh bột ngô	25 mg
Bột talc	25 mg
Hydroxypropylmetylxenluloza	20 mg
	425 mg

Ví dụ B

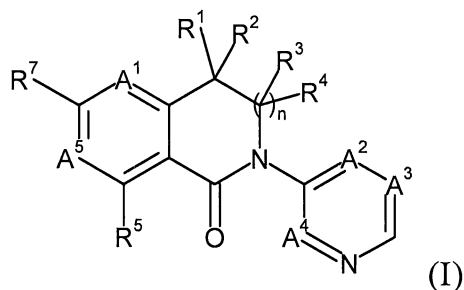
Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng theo cách đã biết làm thành phần hoạt tính để bào chế viên nang có thành phần sau:

Cho mỗi viên nang

Thành phần hoạt tính	100,0 mg
Tinh bột ngô	20,0 mg
Lactoza	95,0 mg
Bột talc	4,5 mg
Magie stearat	0,5 mg
	220,0 mg

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R^1 , R^2 , R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, haloalkyl, haloxycloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, haloxycloalkylalkyl, heteroxycloalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế, arylalkyl được thế và heteroarylalkyl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế, arylalkyl được thế và heteroarylalkyl được thế được thế bằng R^{12} , R^{13} và R^{14} ;

hoặc R^2 và R^4 cùng nhau tạo thành liên kết đôi, trong đó trong trường hợp R^2 và R^4 cùng nhau tạo thành liên kết đôi, thì R^5 là H;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế hoặc heteroxycloalkyl được thế, trong đó xycloalkyl được thế và heteroxycloalkyl được thế được thế bằng R^{22} , R^{23} và R^{24} ;

hoặc R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế hoặc heteroxycloalkyl được thế, trong đó xycloalkyl được thế và heteroxycloalkyl được thế được thế bằng R^{29} , R^{30} và R^{31} ;

hoặc R^1 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế hoặc heteroxycloalkyl được thế, trong đó xycloalkyl được thế và heteroxycloalkyl được thế được thế bằng R^{44} , R^{45} và R^{46} ;

A^1 là CR^8 hoặc N;

A^2 là CR^9 hoặc N;

A^3 là CR^{10} hoặc N;

A^4 là CR^{11} hoặc N;

A^5 là CR^6 ;

một trong số R^5 , R^6 , R^7 và R^8 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, alkoxy, hydroxyalkoxy, haloalkyl, haloalkoxy và hydroxy và các nhóm kia, mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, xyano, alkoxy, hydroxyalkoxy, haloalkoxy và hydroxy;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, hydroxy, xyano, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylxycloalkyl, haloalkoxy, alkylxycloalkylalkyl, alkoxyxycloalkylalkyl, haloalkoxyalkyl, xycloalkylalkoxy, xycloalkylalkoxyalkyl, xycloalkoxy, xycloalkoxyalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, alkylxycloalkoxy, alkylxycloalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyxycloalkylalkyl, dialkoxyalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, haloalkoxyalkoxy, haloalkoxyalkoxyalkyl, arylalkyl được thế, arylhydroxyalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế và heteroarylalkyl được thế, trong đó arylalkyl được thế, arylhydroxyalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế và heteroarylalkyl được thế được thế bằng R^{32} , R^{33} và R^{34} ;

R^{10} là $-O_m-(CR^{15}R^{16})_p-(CR^{17}R^{18})_q-(CR^{19}R^{20})_r-R^{21}$;

hoặc R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế, heteroxycloalkyl được thế, aryl được thế hoặc heteroaryl được thế, trong đó xycloalkyl được thế, heteroxycloalkyl được thế, aryl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng R^{35} , R^{36} và R^{37} ;

R^{11} là H;

mỗi R^{15} , R^{17} và R^{19} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, xycloalkyl, haloalkyl và haloalkoxy;

mỗi R^{16} , R^{18} và R^{20} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, hydroxy, halogen và alkyl;

hoặc R^{15} và R^{16} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl;

hoặc R^{17} và R^{18} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl;

hoặc R^{19} và R^{20} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl;

hoặc R^{15} và R^{17} cùng nhau tạo thành $-(CH_2)_v-$;

hoặc R^{15} và R^{19} cùng nhau tạo thành $-(CH_2)_w-$;

hoặc R^{17} và R^{19} cùng nhau tạo thành $-(CH_2)_x-$;

R^{21} được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, xyano, $-OR^{25}$, $-SR^{25}$, $-S(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-NR^{25}R^{26}$, $-NR^{26}SO_2R^{25}$, $-NR^{26}SO_2NR^{25}R^{27}$, $-NR^{26}C(O)R^{25}$, $-HR^{26}C(O)NR^{25}R^{27}$, $-C(O)R^{28}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, xycloalkyl, heteroxycloalkyl được thế, heteroaryl được thế và aryl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế, heteroaryl được thế, heteroarylalkyl được thế và aryl được thế được thế bằng R^{38} , R^{39} và R^{40} ;

R^{25} được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, hydroxyalkyl, carboxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylxycloalkyl, haloxycloalkyl, alkylxycloalkylalkyl, alkoxyxycloalkylalkyl, haloxycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxyalkyl, xycloalkoxyalkyl, haloxycloalkoxyalkyl, alkylxycloalkoxyalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkoxyalkoxyalkyl, haloalkoxyalkoxyalkyl, heteroxycloalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế, heteroaryl được thế, heteroarylalkyl được thế, aryl được thế và arylalkyl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế, heteroaryl được thế, heteroarylalkyl được thế, aryl được thế và arylalkyl được thế được thế bằng R^{41} , R^{42} và R^{43} ;

mỗi R^{26} và R^{27} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, xycloalkyl, haloalkyl và haloxycloalkyl;

hoặc R^{15} và R^{26} cùng với nguyên tử nitơ và cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế hoặc heteroaryl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng R^{47} , R^{48} và R^{49} ;

hoặc R^{17} và R^{26} cùng với nguyên tử nitơ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế hoặc heteroaryl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng R^{47} , R^{48} và R^{49} ;

hoặc R^{19} và R^{26} cùng với nguyên tử nitơ và cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế hoặc heteroaryl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng R^{47} , R^{48} và R^{49} ;

R^{28} được chọn từ nhóm bao gồm H, hydroxy, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylxycloalkyl, haloxycloalkyl, alkylxycloalkylalkyl, alkoxyxycloalkylalkyl, haloxycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, xycloalkylalkoxyalkyl, xycloalkoxy, xycloalkoxyalkyl, haloxycloalkoxy, haloxycloalkoxyalkyl, alkylxycloalkoxy, alkylxycloalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, haloalkoxyalkoxy, haloalkoxyalkoxyalkyl heteroxycloalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế, heteroaryl được thế, heteroarylalkyl được thế, aryl được thế và arylalkyl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế, heteroaryl được thế, heteroarylalkyl được thế, aryl được thế và arylalkyl được thế được thế bằng R^{50} , R^{51} và R^{52} ;

mỗi R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} và R^{52} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, hydroxy, amino, nitro, xyano, oxo, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylxycloalkyl, haloxycloalkyl, alkylxycloalkylalkyl, alkylcarbonylamino, alkylsulfonyl, alkylsulfonylamino, alkoxyxycloalkylalkyl, haloxycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, xycloalkylalkoxyalkyl, xycloalkoxy, xycloalkoxyalkyl, haloxycloalkoxy, haloxycloalkoxyalkyl, alkylxycloalkoxy, alkylxycloalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkoxyalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, haloalkoxyalkoxy, haloalkoxyalkoxyalkyl, clopyridinylcarbonyl và heteroxycloalkyl;

n bằng 0 hoặc 1;

m bằng 0 hoặc 1;

p, q và r độc lập được chọn từ 0 và 1;

v và x độc lập là 1, 2, 3 hoặc 4; và

w bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

với điều kiện là không quá một trong số A^2 , A^3 và A^4 là N;

hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 , R^2 , R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, haloalkyl, haloxycloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, haloxycloalkylalkyl, heteroxycloalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế, arylalkyl được thế và heteroarylalkyl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế, arylalkyl được thế và heteroarylalkyl được thế được thế bằng R^{12} , R^{13} và R^{14} .

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl và arylalkyl được thế bằng R^{12} , R^{13} và R^{14} .

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 là H hoặc alkyl.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế hoặc heteroxycloalkyl được thế, trong đó xycloalkyl được thế và heteroxycloalkyl được thế được thế bằng R^{22} , R^{23} và R^{24} .

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế bằng R^{22} , R^{23} và R^{24} .

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^3 là H hoặc alkyl.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^4 là H.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A^1 là CR^8 .

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A^2 là CR^9 .

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A^3 là CR^{10} .

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A^4 là CR^{11} .

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó một trong số R^5 , R^6 , R^7 và R^8 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy và hydroxy và các nhóm kia mỗi nhóm độc lập được chọn từ H và halogen.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^9 được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, xyano, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyxycloalkylalkyl, dialkoxyalkyl, arylhydroxyalkyl được thế và heteroxycloalkylalkyl được thế, trong đó arylhydroxyalkyl được thế và heteroxycloalkylalkyl được thế được thế bằng R^{32} , R^{33} và R^{34} .

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế, aryl được thế hoặc heteroaryl được thế, trong đó xycloalkyl được thế, aryl được thế và heteroaryl được thế được thế bằng R^{35} , R^{36} và R^{37} .

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi R^{15} , R^{17} và R^{19} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, xycloalkyl, haloalkyl và haloxycloalkyl.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi R^{16} , R^{18} và R^{20} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, hydroxy, halogen và alkyl.

18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^{21} được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, xyano, $-OR^{25}$, $-SR^{25}$, $-S(O)R^{25}$, $-NR^{25}R^{26}$, $-NR^{26}SO_2R^{25}$, $-NR^{26}C(O)R^{25}$, $-NR^{26}C(O)NR^{25}R^{27}$, $-C(O)R^{28}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, xycloalkyl, heteroxycloalkyl được thế, heteroaryl được thế và aryl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế, heteroaryl được thế và aryl được thế được thế bằng R^{38} , R^{39} và R^{40} .

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^{25} được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, hydroxyalkyl, carboxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế, heteroaryl được thế, heteroarylalkyl được thế, aryl được thế và arylalkyl được thế, trong đó heteroxycloalkyl được thế, heteroxycloalkylalkyl được thế, heteroaryl được thế, heteroarylalkyl được thế, aryl được thế và arylalkyl được thế được thế bằng R^{41} , R^{42} và R^{43} .

20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi R^{26} và R^{27} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, xycloalkyl, haloalkyl và haloxyalkyl.

21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} và R^{52} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, hydroxy, amino, nitro, xyano, oxo, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkylcarbonylamino, alkoxyalkyl, haloalkoxy, clopyridinylcarbonyl và heteroxyalkyl.

22. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

6-clo-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-nicotinonitril;

6-clo-2-(5-hydroxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-clo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(4-clo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridine-3-carbaldehyt;

6-clo-2-(5-metoxi-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-isopropoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-((R)-1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-((S)-1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

và các muối được dụng của nó.

23. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

6-clo-2-[5-(1-metoxi-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

2-(5-amino-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2,2,2-triflo-1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2,2,2-triflo-1-metoxi-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(xyclopropyl-hydroxy-metyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(xyclopropyl-metoxi-metyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(4-triflometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-metoxi-1-metyl-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

6-clo-2-[5-(2-oxo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-8'-hydroxy-3,4,5',6',7',8'-hexahydro-[2,4']biisoquinoliny-1-on;

N-(6-clo-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahydro-1H-[2,4']biisoquinoliny-8'-yl)-propionamit;

6-clo-2-{5-[hydroxy-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

và các muối được dụng của nó.

24. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

6-clo-2-{5-[(3,4-diflo-phenyl)-hydroxy-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[(3,5-diflo-phenyl)-hydroxy-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[(4-etyl-phenyl)-hydroxy-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(hydroxy-phenyl-metyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-hydroxy-1-phenyl-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[1-(3,4-diflo-phenyl)-1-hydroxy-etyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[1-(3,5-diflo-phenyl)-1-hydroxy-etyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(6-metyl-pyrazin-2-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(morpholin-4-carbonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3-hydroxy-pyrolidin-1-carbonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-N,N-dimetyl-nicotinamit;

6-clo-2-[5-(pyrolidin-1-carbonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-N-metyl-nicotinamit;

5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-N-xyclopropyl-nicotinamit;

5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-N-(4-flo-phenyl)-nicotinamit;

và các muối được dụng của nó.

25. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-N-phenyl-nicotinamit;

6-clo-2-[5-(4,4-diflo-piperidin-1-carbonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-((S)-2-metoxymetyl-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-((S)-2-metoxymetyl-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-((S)-2-hydroxymetyl-5-oxo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-pyrimidin-5-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-pyridazin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-pyridin-3-yl-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[4-(1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(4-hydroxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

2-[5-(1-amino-xyclopropyl)-pyridin-3-yl]-6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(4-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-metylsulfanyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-diflometoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

và các muối được dụng của nó.

26. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

6-clo-2-(4-dimetoxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-flo-4-(1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{4-[(4-flo-phenyl)-hydroxy-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[4-(1-metoxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(1-metyl-1H-pyrol[3,2-c]pyridin-7-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-xyclopropyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-(2-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(5-xyclopropoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(4-metoxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-flo-4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-(5-metyl-pyrazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(1H-pyrol[3,2-c]pyridin-7-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-3,4-dihydro-[2,4']biisoquinoliny-1-on;
 3-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-isonicotinonitril;
 6-clo-2-(5-flo-4-metoxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 và các muối được dụng của nó.

27. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

6-clo-2-[5-flo-4-(1-metoxi-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(4-isopropoxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[4-(xyclopropyl-metoxi-metyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-(3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-[1,2]thiazinan-2-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-isothiazolidin-2-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-((S)-2-hydroxymetyl-5-oxo-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

metyl este của axit (S)-1-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-pyrolidin-2-carboxylic;

6-clo-2-(5-metoxi-pyridin-3-yl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-hydroxymetyl-pyridin-3-yl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-isopropyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3-metyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-3-metyl-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-3-metyl-2-pyrimidin-5-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

và các muối được dụng của nó.

28. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

(R)-6-clo-3-metyl-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

(S)-6-clo-3-metyl-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

8-clo-3-metyl-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-Metoxi-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

5,6-diclo-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

2-clo-6-(5-metoxi-pyridin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-[1,6]naphtyridin-5-on;

2-Metoxi-6-(5-metoxi-pyridin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-[1,6]naphtyridin-5-on;

2-Metoxi-6-pyridin-3-yl-7,8-dihydro-6H-[1,6]naphtyridin-5-on;

6-clo-5-flo-2-(5-metoxi-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-7-flo-2-(5-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-7-flo-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-4,4-dimetyl-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(5-metoxypyridin-3-yl)-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-4-metyl-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 và các muối được dụng của nó.

29. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

6-clo-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(5-metoxypyridin-3-yl)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 5-clo-2-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-2-[5-(2-isopropyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-2-(5-[1,2,4]triazol-1-ylmetyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-2-[5-(2-metyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-2-[5-(2-oxo-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-2-[5-((S)-2-metoxymetyl-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 [5-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit
 etansulfonic;
 5-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-2-(8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-3-metyl-2-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 6-clo-3-metyl-2-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-(5-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

và các muối được dụng của nó.

30. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

5-clo-3-metyl-2-(4-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(1-hydroxy-etyl)pyridin-3-yl]-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

3-Benzyl-5-clo-2-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3-etyl-2-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3-etyl-2-(5-flopyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3-etyl-2-(5-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3,3-dimetyl-2-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-(5-flopyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-(5-metoxypyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-(5-diflometoxy-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(1-hydroxy-etyl)pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-(5-hydroxymetylpyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(2-metyl-imidazol-1-ylmetyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

6-clo-2-[5-((S)-2-hydroxymetylpyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

và các muối được dụng của nó.

31. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

5-clo-2-[5-((S)-2-hydroxymetylpyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

6-clo-2-[5-((R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

5-clo-2-[5-((R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

2-Hydroxy-6-(5-metoxy-pyridin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-[1,6]naphtyridin-5-on;

6-clo-2-(5-imidazol-1-ylmetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-isopropyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-metyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-etyl-4-metyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3-hydroxy-piperidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit propan-2-sulfonic;

6-clo-2-[5-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-((R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-((S)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-((S)-2-hydroxymetyl-pyrrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-((R)-2-hydroxymetyl-pyrrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

và các muối được dựng của nó.

32. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

6-clo-2-[5-(3,5-dimetyl-pyrazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

N-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit

N-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-axetamit

6-clo-2-(5-morpholin-4-ylmetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-oxo-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-thiomorpholin-4-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-oxo-oxazolidin-3-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-oxo-imidazolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3-metyl-2-oxo-imidazolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-pyrazol-1-ylmetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-propyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

etyl este của axit 1-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-1H-imidazol-2-carboxylic;

6-clo-2-[5-(2-hydroxymetyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(oxetan-3-ylaminometyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[4-(2-hydroxy-etyl)-piperazin-1-ylmetyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

và các muối được dụng của nó.

33. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

6-clo-2-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(4,4-diflo-piperidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-oxa-6-aza-spiro[3.4]oct-6-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3,3-diflo-piperidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-[1,2,3]triazol-2-ylmetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-[1,2,3]triazol-1-ylmetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-clo-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3-metyl-[1,2,4]triazol-4-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(5-metyl-[1,2,4]triazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3-metyl-[1,2,4]triazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-[1,2,4]triazol-4-ylmetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
và các muối được dụng của nó.

34. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

6-clo-2-(5-[1,2,4]triazol-1-ylmetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-metyl-benzoimidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-indazol-1-ylmetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-indazol-2-ylmetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(6-flo-indol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(7-flo-indol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(4-flo-indol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(4-metyl-pyrazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-xyclopropyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-triflometyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3-metyl-pyrazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-etyl-imidazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

2-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-metoxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-isopropoxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

và các muối được dụng của nó.

35. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

6-clo-2-[5-(2,2,2-triflo-1-metyl-etoxymetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[2-(1-metyl-pyrolidin-2-yl)-etoxymetyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-xyclopentyloxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-xyclopropylmetoxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-flo-phenoxy-metyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-metyl-xyclopropylmetoxymetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(tetrahydro-furan-2-ylmetoxymetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2,2,2-triflo-etoxymetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-xyclobutoxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3,5-dimetyl-isoxazol-4-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(4-metansulfonyl-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(6-metyl-pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-metyl-2H-pyrazol-3-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

và các muối được dụng của nó.

36. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

6-clo-2-[5-(2,3-diflo-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3,5-diflo-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2,5-diflo-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-triflometyl-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2,6-diclo-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-clo-6-flo-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3,4-diclo-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2,5-diclo-benzyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit
etansulfonic;

N-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzensulfonamit;

N-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-metansulfonamit;

[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit
xyclopropansulfonic;

6-clo-2-[5-(4-flo-benzylamino)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2,2,2-triflo-etyl-amino)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

và các muối được dụng của nó.

37. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

N-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-propionamit;

6-clo-2-{5-[(2-metyl-2H-pyrazol-3-ylmetyl)-amino]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-
isoquinolin-1-on;

Axit 2-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl-amino]-2-metyl-
propionic;

6-clo-2-{5-[(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metyl]-amino}-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3,5-dimetyl-isoxazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3-flo-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3,4-diflo-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3,5-diflo-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3-clo-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2,5-diflo-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3-triflometyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3-triflometoxy-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

và các muối được dụng của nó.

38. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

6-clo-2-[5-(4-clo-3-flo-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(3,4-diclo-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-triflometyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-isoxazol-4-yl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2,4-dimetyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

5-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-1H-pyrazol-4-carbonitril

N-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-isobutyramit

[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit xyclopropancarboxylic;

N-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-4-flo-benzamit;

1-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-3-xyclohexyl-ure;

1-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-3-(3-triflometyl-phenyl)-ure;

6-clo-2-(5-hydroxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

2-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yloxy]-axetamit;

2-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yloxy]-N-metyl-axetamit;

và các muối được dụng của nó.

39. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

metyl este của axit [5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yloxy]-axetic;

2-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yloxy]-N,N-dimetyl-axetamit;

6-clo-2-(5-phenylaminometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[(4-flo-phenylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[3-flo-phenylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[(4-clo-phenylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[(3-clo-phenylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[(1H-pyrazol-3-ylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

2-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-N-(2-hydroxy-etyl)-axetamit;

6-clo-2-[5-(1-metyl-amino-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-dimetyl-amino-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-metyl-1H-imidazol-2-carbonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(4-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-[1,2,3]triazol-2-yl-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
và các muối được dụng của nó.

40. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

6-clo-2-[5-(1-imidazol-1-yl-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-pyrazol-1-yl-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[1-(oxazol-2-ylamino)-etyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-[1,2,4]triazol-1-yl-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[1-(2-oxo-pyrolidin-1-yl)-etyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-{5-[1-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-ethyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

N-{1-[5-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-metansulfonamit;

6-clo-2-{5-[1-(3-flo-phenylamino)-ethyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1-phenylamino-ethyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-metansulfinyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

và các muối được dụng của nó.

41. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-(5-diflometoxy-pyridin-3-yl)-3-ethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3-ethyl-2-[5-(1-hydroxy-ethyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-(4-clo-pyridin-3-yl)-3-ethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-(4-clo-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

6-clo-5'-nitro-3,4-dihydro-[2,4']biisoquinoliny-1-on;

6-clo-8'-nitro-3,4-dihydro-[2,4']biisoquinoliny-1-on;

8'-amino-6-clo-3,4-dihydro-[2,4']biisoquinoliny-1-on;

(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-[2,4']biisoquinoliny-8'-yl)-amit của axit etansulfonic;

6'-clo-2'-(5-flopyridin-3-yl)spiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-on;

6'-clo-2'-[5-(diflometoxy)pyridin-3-yl]spiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-on;

2-clo-6-(5-flo-pyridin-3-yl)-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on;

2-clo-6-(5-diflometoxy-pyridin-3-yl)-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on;

6-(5-flo-pyridin-3-yl)-2-metoxy-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on;

6-(5-Diflometoxy-pyridin-3-yl)-2-metoxy-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on;

và các muối được dụng của nó.

42. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

6'-clo-2'-(pyridin-3-yl)spiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-on;

5-clo-3-xyclopropyl-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

2-clo-7,7-dimetyl-6-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on;

2-Etoxy-6-(5-flo-pyridin-3-yl)-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on;

2-Metoxy-7,7-dimetyl-6-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on;

5-clo-3-xyclopropyl-2-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3-xyclopropyl-2-(5-diflometoxy-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

6-(5-Diflometoxy-pyridin-3-yl)-2-etoxy-7,7-dimetyl-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on;

5-clo-2-(5-isopropoxy-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

6'-clo-2'-(4-clopyridin-3-yl)spiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-on;

5-clo-2-(5-xyclopropoxy-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

(S hoặc R)-6-clo-3-etyl-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

(R hoặc S)-6-clo-3-etyl-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

(R hoặc S)-5-clo-3-etyl-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

(S hoặc R)-5-clo-3-etyl-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

và các muối được dụng của nó.

43. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-5-clo-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-1-etyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;

N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-1-etyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;

N-[(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;

[4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-amit của axit etansulfonic;

[(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-amit của axit etansulfonic;

[(S hoặc R)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-amit của axit etansulfonic;

N-[(S hoặc R)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit;

N-((R hoặc S)-6-clo-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahydro-1H-[2,4']biisoquinoliny-8'-yl)-axetamit;

N-((S hoặc R)-6-clo-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahydro-1H-[2,4']biisoquinoliny-8'-yl)-axetamit;

N-[(S hoặc R)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-((S hoặc R)-6-clo-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahydro-1H-[2,4']biisoquinoliny-8'-yl)-metansulfonamit;

N-((R hoặc S)-6-clo-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahydro-1H-[2,4']biisoquinoliny-8'-yl)-metansulfonamit;

và các muối được dựng của nó.

44. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

N-[(S hoặc R)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-metansulfonamit;

N-[(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-metansulfonamit;

N-((R hoặc S)-6-clo-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahydro-1H-[2,4']biisoquinoliny-8'-yl)-propionamit;

N-((S hoặc R)-6-clo-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahydro-1H-[2,4']biisoquinoliny-8'-yl)-propionamit;

N-[(S hoặc R)-4-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit;

N-[(R hoặc S)-4-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit;

N-[(R hoặc S)-4-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit;

N-[(S hoặc R)-4-(6-clo-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit;

N-[(S hoặc R)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit;

[(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-amit của axit etansulfonic;

[(S hoặc R)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-amit của axit etansulfonic;

N-[(S hoặc R)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-propionamit;

N-[(R hoặc S)-4-(5-clo-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-propionamit;

5-clo-2-((S hoặc R)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

và các muối được dụng của nó.

45. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

5-clo-2-((R hoặc S)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit;

N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-axetamit;

N-[4-(5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-metansulfonamit;

N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-metansulfonamit;

N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-metansulfonamit;

N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-metansulfonamit;

N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-metansulfonamit;

N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;

N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;

N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;

N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;

N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

và các muối được dụng của nó.

46. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;

N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;

N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;

N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;

N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit;

N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit;

N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit;

N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit;

và các muối được dụng của nó.

47. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-xyclopropyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-xyclopropyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-xyclopropyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-xyclopropyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-propionamit;

N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-propionamit;

N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-propionamit;

N-[(S hoặc R)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-propionamit;

5-clo-3,3-dimetyl-2-(5-pyrazol-1-ylmetyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

2-[5-(3-amino-pyrazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3,3-dimetyl-2-{5-[(1H-pyrazol-3-ylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

2-[5-(3-amino-pyrazol-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-6-clo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

2-clo-7,7-dimetyl-6-{5-[(1H-pyrazol-3-ylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on;

2-Metoxi-7,7-dimetyl-6-{5-[(1H-pyrazol-3-ylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on;

2-Etoxy-7,7-dimetyl-6-{5-[(1H-pyrazol-3-ylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on;

và các muối được dụng của nó.

48. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

6'-clo-2'-{5-[(1H-pyrazol-3-ylamino)metyl]pyridin-3-yl}spiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-on;

[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

[5-(6-flo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

[5-(6-xyano-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

[5-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic;

N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit;

N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-N-metyl-metansulfonamit;

N-{[5-(6'-flo-3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-yl)pyridin-3-yl]metyl}etansulfonamit;

N-{[5-(6'-flo-3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-yl)pyridin-3-yl]metyl}-N-metyletansulfonamit;

[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metyl-amit của axit etansulfonic;

N-{[5-(6'-clo-3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-yl)pyridin-3-yl]metyl}propanamit;

N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-propionamit;

N-[5-(6-flo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-propionamit;

N-[5-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-propionamit;

N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-axetamit;
và các muối được dụng của nó.

49. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

N-{[5-(5'-flo-3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-yl)pyridin-3-yl]metyl}metansulfonamit;

N-[5-(6-xyano-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit;

N-[5-(6-flo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit;

N-{[5-(6'-flo-3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-yl)pyridin-3-yl]metyl}metansulfonamit;

N-[5-((S hoặc R)-5-clo-1-etyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit;

N-[5-(5-flo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit;

N-[5-((R hoặc S)-5-clo-1-etyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit;

N-[5-(5-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit;

5-clo-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-isothiazolidin-2-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(2-oxo-imidazolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(2-oxo-oxazolidin-3-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(2-oxo-pyrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(3-metyl-2-oxo-imidazolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-[1,2]thiazinan-2-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

và các muối được dụng của nó.

50. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

5-clo-2-[5-(3-isopropyl-2-oxo-imidazolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

6-clo-2-[5-(1,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

6-clo-2-[5-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(4-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(4-clo-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(2,5-dimetyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[5-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-[4-clo-5-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

2-clo-7,7-dimetyl-6-[5-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on;

2-Metoxi-7,7-dimetyl-6-[5-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-pyrol[3,4-b]pyridin-5-on;

5-clo-2-[5-(4-clo-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

(R hoặc S)-5-clo-3-etyl-2-[5-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

(S hoặc R)-5-clo-3-etyl-2-[5-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-metyl-pyridin-2-carboxylic;

[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-clo-pyridin-2-carboxylic;

và các muối được dụng của nó.

51. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 1-metyl-1H-imidazol-2-carboxylic;

2-clo-N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-nicotinamit;

[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit pyridin-2-carboxylic;

[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của
axit 3-metyl-3H-imidazol-4-carboxylic;

N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-6-metyl-
nicotinamit;

3-clo-N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
isonicotinamit;

N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-
nicotinamit;

N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-2-metyl-
nicotinamit;

N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-4-metyl-
nicotinamit;

2-[5-(1-axetyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-
isoindol-1-on;

2-[5-((R)-1-axetyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-
isoindol-1-on;

2-[5-((S)-1-axetyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-
isoindol-1-on;

5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(1-propionyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-
isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(1-metansulfonyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-
isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(1-etansulfonyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-
isoindol-1-on;

và các muối được dụng của nó.

52. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

5-clo-2-[5-((R)-1-etansulfonyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-((S)-1-etansulfonyl-pyrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

2-[5-(1-axetyl-piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

2-[5-(1-axetyl-azetidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(1-propionyl-azetidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(1-metansulfonyl-azetidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(1-etansulfonyl-azetidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-((S)-3-hydroxy-pyrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

2-[5-(4-axetyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3,3-dimetyl-2-[5-(4-propionyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(4-metansulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(4-etansulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-{5-[4-(3-clo-pyridine-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-3-yl}-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

2-[5-(1-axetyl-pyrolidin-3-yl)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

2-(1'-axetyl-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridinyl-5-yl)-5-clo-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

và các muối được dụng của nó.

53. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

2-[6-(1-axetyl-piperidin-3-yl)-pyrazin-2-yl]-5-clo-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-3,3-dimethyl-2-[6-(1-propionyl-piperidin-3-yl)-pyrazin-2-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[6-(1-etansulfonyl-piperidin-3-yl)-pyrazin-2-yl]-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[6-(1-metansulfonyl-piperidin-3-yl)-pyrazin-2-yl]-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

N-[(S hoặc R)-4-(6-clo-1,1-dimethyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-(6-clo-1,1-dimethyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[4-(6-clo-1,1-dimethyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;

và các muối được dụng của nó.

54. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

6-clo-2-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(4-clo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

6-clo-2-(5-isopropoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-((R)-1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(5-xyclopropoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 2-Metoxi-6-(5-metoxi-pyridin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-[1,6]naphtyridin-5-on;
 5-clo-3-etyl-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 5-clo-2-(5-diflometoxi-pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 6-clo-2-[5-(2-oxa-6-aza-spiro[3.4]oct-6-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-(5-metoxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-{5-[(2-metyl-2H-pyrazol-3-ylmetyl)-amino]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-[5-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;
 6-clo-2-{5-[(1H-pyrazol-3-ylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on;

và các muối được dựng của nó.

55. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

(R hoặc S)-5-clo-3-etyl-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 (S hoặc R)-5-clo-3-etyl-2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;
 N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;
 N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-propionamit;

N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-yl]-axetamit;

N-[(R hoặc S)-4-((S hoặc R)-5-clo-3-etyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-metansulfonamit;

N-[(R hoặc S)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-propionamit;

N-[(S hoặc R)-4-((R hoặc S)-5-clo-3-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-yl]-propionamit;

5-clo-3,3-dimetyl-2-{5-[(1H-pyrazol-3-ylamino)-metyl]-pyridin-3-yl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

6'-clo-2'-{5-[(1H-pyrazol-3-ylamino)metyl]pyridin-3-yl}spiro[xyclopropan-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-on;

N-[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit;

[5-(6-clo-1,1-dimetyl-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit 3-metyl-pyridin-2-carboxylic;

2-[5-((R)-1-axetyl-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

2-[5-((S)-1-axetyl-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(1-metansulfonyl-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-((R)-1-etansulfonyl-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-((S)-1-etansulfonyl-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

2-[5-(1-axetyl-piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(1-etansulfonyl-azetidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

2-[5-(4-axetyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(4-metansulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-clo-2-[5-(4-etansulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

2-(1'-axetyl-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridinyl-5-yl)-5-clo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

và các muối được dụng của nó.

56. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 và chất mang không có tác dụng điều trị bệnh.