



(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)



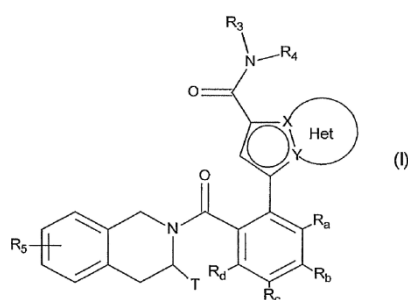
1-0023536

(51)⁷ C07D 471/04; A61K 31/4985; A61P 35/00; C07D 519/00; C07D 487/04; A61K 31/4709; A61P 37/00 (13) B

(21) 1-2016-00640 (22) 22/07/2014
(86) PCT/FR2014/051885 22/07/2014 (87) WO2015/011397A1 29/01/2015
(30) 13/57265 23/07/2013 FR
(45) 27/04/2020 385 (43) 27/06/2016 339A
(73) 1. LES LABORATOIRES SERVIER (FR)
35 rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex, France
2. VERNALIS (R&D) Limited (GB)
100 Berkshire Place, Wharfedale Road, Winnersh, Berkshire RG41 5RD, United Kingdom
(72) Arnaud LE TIRAN (FR); Thierry LE DIGUARHER (FR); Jérôme-Benoît STARCK (FR); Jean-Michel HENLIN (FR); Guillaume DE NANTEUIL (FR); Olivier GENESTE (FR); James Edward Paul DAVIDSON (GB); James Brooke MURRAY (NZ); I-Jen CHEN (GB)
(74) Công ty TNHH Lê & Lê (LE & LE)

(54) HỢP CHẤT INDOLIZIN, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ, DƯỢC PHẨM VÀ TỔ HỢP CHỨA NÓ

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



trong đó R_a , R_b , R_c , R_d , T , R_3 , R_4 , R_5 , X , Y và Het như được định nghĩa trong phần mô tả.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế, dược phẩm và tổ hợp chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất indolizin, quy trình điều chế, dược phẩm và tổ hợp chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các hợp chất của sáng chế có các đặc tính dược lý rất có giá trị trong lĩnh vực về sự chết theo chương trình và ung thư học.

Sự chết theo chương trình, hoặc sự chết tế bào được lập trình, là quá trình sinh lý học rất quan trọng cho sự phát triển của phôi thai và duy trì sự cân bằng nội môi ở mô.

Sự chết tế bào dạng chết theo chương trình được lập trình bao gồm những thay đổi hình thái như là ngưng tụ các hạt nhân, sự phân mảnh ADN và hiện tượng sinh hóa như là sự hoạt hóa của các caspase gây thiệt hại tới các thành phần cấu trúc quan trọng của tế bào, vì vậy gây ra sự tách rời và chết đi của nó. Quy tắc của quá trình chết theo chương trình rất phức tạp và bao gồm sự kích hoạt hoặc sự dồn nén của một số đường truyền tín hiệu trong tế bào (Cory S. *et al.*, Nature Review Cancer, 2002, 2, 647-656).

Việc không điều tiết sự chết theo chương trình có liên quan đến một số bệnh lý. Sự chết theo chương trình tăng lên có liên quan đến các bệnh thoái hóa thần kinh như là bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer và thiếu máu cục bộ. Ngược lại, những thiếu hụt trong việc thực hiện chết theo chương trình đóng vai trò rất quan trọng trong sự phát triển của bệnh ung thư và sự kháng hóa chất của chúng, trong các bệnh tự miễn dịch, các bệnh viêm và nhiễm trùng do vi rút. Theo đó, sự vắng mặt của quá trình chết theo chương trình là trong những dấu hiệu kiểu hình của bệnh ung thư (Hanahan D. *et al.*, Cell 2000, 100, 57-70).

Các protein chống chết theo chương trình thuộc họ Bcl-2 có liên quan đến nhiều

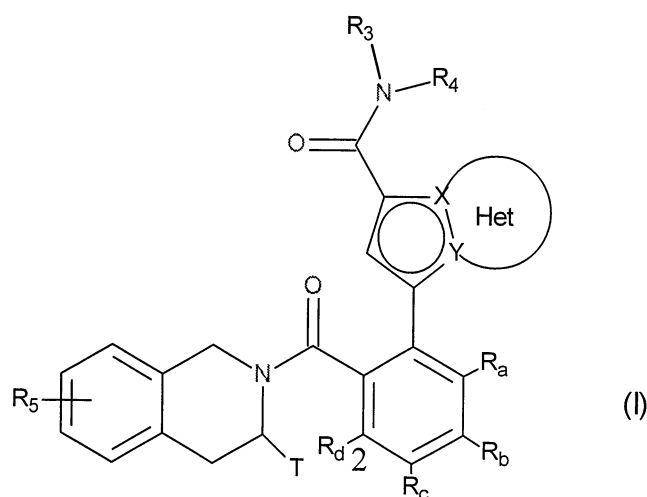
bệnh lý. Sự bao hàm các protein thuộc họ Bcl-2 được mô tả trong nhiều loại bệnh ung thư, chẳng hạn ung thư đại trực tràng, ung thư vú, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư bàng quang, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, bệnh bạch cầu lym pho mãn tính, u lym pho thể nang, u tủy, bệnh bạch cầu myeloid cấp tính, v.v.. Sự biểu hiện quá mức của các protein chống chết rụng thuộc họ Bcl-2 có liên quan đến sự tạo u, đến sự kháng hóa trị và đến sự chẩn đoán lâm sàng của bệnh nhân mắc bệnh ung thư. Do đó, tồn tại nhu cầu điều trị đối với các hợp chất ức chế hoạt động chống chết theo chương trình của các protein họ Bcl-2.

Ngoài việc có tính mới, các hợp chất của sáng chế có các tính chất dẫn đến chết theo chương trình cho phép sử dụng chúng trong các bệnh lý liên quan đến sự thiếu hụt trong quá trình chết theo chương trình, ví dụ, trong điều trị bệnh ung thư và các bệnh tự miễn dịch và các bệnh thuộc hệ thống miễn dịch.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

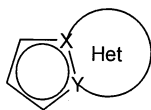
Mục đích của sáng chế là đề cập đến hợp chất indolizin có các tính chất dẫn đến chết theo chương trình cho phép sử dụng chúng trong các bệnh lý liên quan đến sự thiếu hụt trong quá trình chết theo chương trình, ví dụ, trong điều trị bệnh ung thư và các bệnh tự miễn dịch và các bệnh thuộc hệ thống miễn dịch.

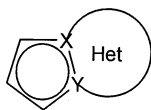
Theo đó, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



trong đó:

- ♦ X và Y là nguyên tử cacbon hoặc nitơ, được hiểu rằng chúng có thể không đồng thời là hai nguyên tử cacbon hoặc hai nguyên tử nitơ;



- ♦ Phần tử Het của nhóm  là nhóm thế tùy ý, vòng thơm hoặc không thơm chứa 5, 6 hoặc 7 cạnh, có thể chứa, ngoài nitơ được biểu diễn bởi X hoặc Y, từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn tùy ý từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, được hiểu rằng nitơ ở đây có thể được thế bởi nhóm là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc nhóm -C(O)-O-Alk trong đó Alk là nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;
- ♦ T là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý bởi một đến ba nguyên tử halogen, nhóm (C₂-C₄)alkyl-NR₁R₂, hoặc nhóm (C₁-C₄)alkyl-OR₆;
- ♦ R₁ và R₂ độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;
hoặc R₁ và R₂ tạo với nguyên tử nitơ liên kết với chúng một heteroxycloalkyl;
- ♦ R₃ là nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm xycloalkyl, nhóm (C₃-C₁₀)xycloalkyl-(C₁-C₆)alkyl trong đó phần tử alkyl là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được hiểu rằng một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của nhóm trước đó, hoặc của nhóm thế tùy ý của chúng, có thể bị đoteri hóa;
- ♦ R₄ là nhóm aryl, nhóm heteroaryl, nhóm xycloalkyl hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được hiểu rằng một hay nhiều nguyên tử cacbon của nhóm trước đó, hoặc của nhóm thế tùy ý của chúng, có thể bị đoteri hóa;

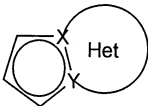
- ♦ R_5 là nguyên tử hydro hoặc halogen, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh;
- ♦ R_6 là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;
- ♦ R_a, R_b, R_c và R_d , độc lập với nhau, là R_7 , một nguyên tử halogen, nhóm (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm (C_1-C_6) polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm triflometoxy, $-NR_7R_7'$, nitơ, $R_7-CO-(C_0-C_6)alkyl-$, $R_7-CO-NH-(C_0-C_6)alkyl-$, $NR_7R_7'-CO-(C_0-C_6)alkyl-$, $NR_7R_7'-CO-(C_0-C_6)alkyl-O-$, $R_7-SO_2-NH-(C_0-C_6)alkyl-$, $R_7-NH-CO-NH-(C_0-C_6)alkyl-$, $R_7-O-CO-NH-(C_0-C_6)alkyl-$, nhóm heteroxycloalkyl, hoặc thể của một trong những cặp (R_a, R_b) , (R_b, R_c) hay (R_c, R_d) cùng nhau tạo với nguyên tử cacbon liên kết với chúng một vòng chứa từ 5 đến 7 cạnh, có thể chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy và lưu huỳnh, cũng được hiểu rằng một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của vòng được định nghĩa ở trên có thể bị đơteri hóa và thể bởi 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen và nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;
- ♦ R_7 và R_7' , độc lập với nhau, là hydro, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6) alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_2-C_6) alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm aryl hoặc heteroaryl, hoặc R_7 và R_7' , cùng với nguyên tử nitơ chứa chúng, tạo ra một dị vòng chứa từ 5 đến 6 cạnh;

được hiểu rằng:

- "aryl" có nghĩa là nhóm phenyl, naphthyl, biphenyl hoặc indenyl;
- "heteroaryl" có nghĩa là bất kỳ nhóm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 5 đến 10 cạnh, có ít nhất một phần tử thơm và chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ (bao gồm nitơ bậc bốn);

- "xycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm carboxylic không thơm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 3 đến 10 cạnh;
- "heteroxycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm vòng ngưng tụ hoặc vòng xoắn đơn vòng hoặc hai vòng, không thơm, chứa từ 3 đến 10 cạnh, và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh, SO, SO₂ và nitơ;

các nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl vì thế có thể được xác định và alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C₃-C₆)spiro, được thế tùy ý, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C₁-C₆)alkyl-S-, hydroxy, oxo (hoặc *N*-oxit khi thích hợp), nitro, xyano, -COOR', -OCOR', NR'R'', (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, triflometoxy, (C₁-C₆)alkylsulphonyl, halogen, nhóm aryl thế tùy ý, heteroaryl, aryloxy, arylthio, xycloalkyl, heteroxycloalkyl thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc nhóm alkyl, được hiểu rằng R' và R'', độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm được thế tùy ý, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

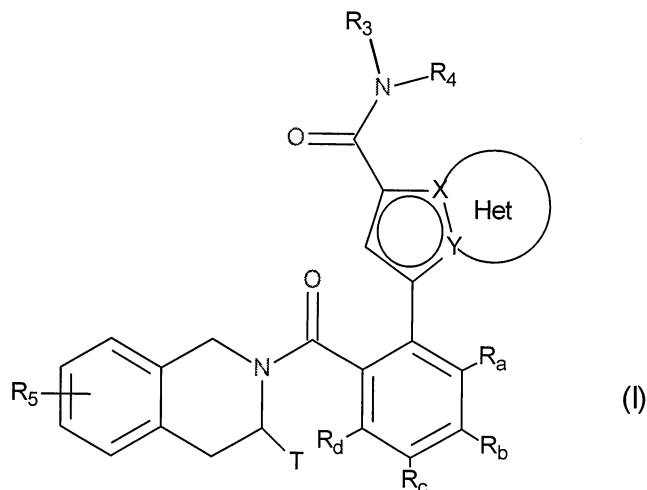
phần tử Het của nhóm  được định nghĩa trong công thức (I) được thế bởi từ một đến ba nhóm được chọn từ nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hydroxyl, (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, NR₁'R₁'' và halogen, được hiểu rằng R₁' và R₁'' được định nghĩa như nhóm R' và R'' được đề cập ở trên;

các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang của chúng, và các muối cộng của chúng với axit hoặc bazơ được dụng.

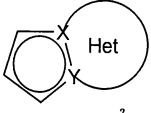
Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất indolizin và được phẩm chứa hợp chất này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



trong đó:

- ♦ X và Y là nguyên tử cacbon hoặc nitơ, được hiểu rằng chúng có thể không đồng thời là hai nguyên tử cacbon hoặc hai nguyên tử nitơ,
- ♦ Phần tử Het của nhóm  là nhóm thế tùy ý, vòng thơm hoặc không thơm chứa 5, 6 hoặc 7 cạnh, có thể chứa, ngoài nitơ được biểu diễn bởi X hoặc Y, từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn tùy ý từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, được hiểu rằng nitơ ở đây có thể được thế bởi nhóm là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc nhóm -C(O)-O-Alk trong đó Alk là nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ♦ T là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý bởi một đến ba nguyên tử halogen, nhóm (C₂-C₄)alkyl-NR₁R₂, hoặc nhóm (C₁-C₄)alkyl-OR₆,

- ♦ R_1 và R_2 độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

hoặc R_1 và R_2 tạo với nguyên tử nitơ liên kết với chúng một heteroxycloalkyl,

- ♦ R_3 là nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6) alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6) alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm xycloalkyl, nhóm (C_3-C_{10}) xycloalkyl- (C_1-C_6) alkyl trong đó phần tử alkyl là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được hiểu rằng một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của nhóm trước đó, hoặc của nhóm thế tùy ý của chúng, có thể bị đoteri hóa,
- ♦ R_4 là nhóm aryl, nhóm heteroaryl, nhóm xycloalkyl hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được hiểu rằng một hay nhiều nguyên tử cacbon của nhóm trước đó, hoặc của nhóm thế tùy ý của chúng, có thể bị đoteri hóa,
- ♦ R_5 là nguyên tử hydro hoặc halogen, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ♦ R_6 là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ♦ R_a , R_b , R_c và R_d , độc lập với nhau, là R_7 , một nguyên tử halogen, nhóm (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm (C_1-C_6) polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm triflometoxy, $-NR_7R_7'$, nitơ, $R_7-CO-(C_0-C_6)alkyl-$, $R_7-CO-NH-(C_0-C_6)alkyl-$, $NR_7R_7'-CO-(C_0-C_6)alkyl-$, $NR_7R_7'-CO-(C_0-C_6)alkyl-O-$, $R_7-SO_2-NH-(C_0-C_6)alkyl-$, $R_7-NH-CO-NH-(C_0-C_6)alkyl-$, $R_7-O-CO-NH-(C_0-C_6)alkyl-$, nhóm heteroxycloalkyl, hoặc thế của một trong những cặp (R_a, R_b) , (R_b, R_c) hay (R_c, R_d) cùng nhau tạo với nguyên tử cacbon liên kết với chúng một vòng chứa từ 5 đến 7 cạnh, có thể chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy và lưu huỳnh, cũng được hiểu rằng một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của vòng được định nghĩa ở trên có thể bị đoteri hóa và thế bởi

1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen và nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

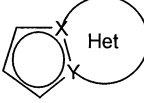
- ♦ R₇ và R_{7'}, độc lập với nhau, là hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm aryl hoặc heteroaryl, hoặc R₇ và R_{7'}, cùng với nguyên tử nitơ chứa chúng, tạo ra một dị vòng chứa từ 5 đến 6 cạnh,

được hiểu rằng:

- "aryl" có nghĩa là nhóm phenyl, naphthyl, biphenyl hoặc indenyl,
- "heteroaryl" có nghĩa là bất kỳ nhóm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 5 đến 10 cạnh, có ít nhất một phần tử thơm và chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ (bao gồm nitơ bậc bốn),
- "xycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm carboxylic không thơm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 3 đến 10 cạnh,
- "heteroxycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm vòng ngưng tụ hoặc vòng xoắn đơn vòng hoặc hai vòng, không thơm, chứa từ 3 đến 10 cạnh, và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh, SO, SO₂ và nitơ,

các nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl vì thế có thể được xác định và alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C₃-C₆)spiro, được thế tùy ý, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C₁-C₆)alkyl-S-, hydroxy, oxo (hoặc N-oxit khi thích hợp), nitro, xyano, -COOR', -OCOR', NR'R'', (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, triflometoxy, (C₁-C₆)alkylsulphonyl, halogen, nhóm aryl thế tùy ý, heteroaryl, aryloxy, arylthio, xycloalkyl, heteroxycloalkyl thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc nhóm alkyl, được hiểu rằng R' và R'', độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm được thế tùy ý,

nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

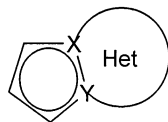
phần tử Het của nhóm  được định nghĩa trong công thức (I) được thể bởi từ một đến ba nhóm được chọn từ nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hydroxyl, (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, NR₁'R₁" và halogen, được hiểu rằng R₁' và R₁" được định nghĩa như nhóm R' và R" được đề cập ở trên,

các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang của chúng, và các muối cộng của chúng với axit hoặc bazơ được dùng.

Trong các axit được dùng, có thể đề cập đến, mà không bao hàm giới hạn bất kỳ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphonic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit lactic, axit pyruvic, axit malonic, axit succinic, axit glutaric, axit fumaric, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit ascorbic, axit oxalic, axit metansulphonic, axit camphoric, v.v.

Trong các bazơ được dùng có thể đề cập đến, mà không bao hàm giới hạn bất kỳ, natri hydroxit, kali hydroxit, trietylamin, *tert*-butylamin, v.v.

Tốt hơn, nhóm:



là một trong những nhóm sau : 5,6,7,8-tetrahydroindolizin được thể tùy ý bởi nhóm amino, indolizin; 1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-*a*]pyrazin được thể tùy ý bởi một metyl; pyrido[1,2-*a*]pyrimidin. Nhóm 5,6,7,8-tetrahydroindolizin và indozilin đặc biệt được ưu tiên.

Trong các hợp chất được ưu tiên theo sáng chế, T là nguyên tử hydro, nhóm metyl (và cụ thể hơn là nhóm (*R*)-metyl), nhóm 2-(morpholin-4-yl)etyl, 3-(morpholin-4-yl)propyl, -CH₂-OH, 2-aminoetyl, 2-(3,3-difloperidin-1-yl)etyl, 2-[(2,2-difloetyl)amino]etyl hoặc 2-(3-metoxiazetidin-1-yl)etyl.

Tốt hơn, R_a và R_d là nguyên tử hydro và (R_b, R_c) , cùng với nguyên tử cacbon liên kết với chúng, tạo thành nhóm 1,3-dioxolan hoặc nhóm 1,4-dioxan; hoặc R_a , R_c và R_d là nguyên tử hydro và R_b là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm metyl hoặc nhóm metoxy, hoặc R_a , R_c và R_d là nguyên tử hydro, R_c là nhóm hydroxyl hoặc metoxy. Tốt hơn nữa, R_a và R_d là nguyên tử hydro và (R_b, R_c) , cùng các nguyên tử cacbon liên kết với chúng, tạo thành nhóm 1,3-dioxolan; hoặc R_a , R_c và R_d là nguyên tử hydro và R_b là halogen.

Tốt hơn, nhóm R_4 là nhóm 4-hydroxyphenyl.

Trong các hợp chất được ưu tiên theo sáng chế, R_3 là nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl, hai nhóm sau có thể được thế bởi một đến ba nhóm được chọn từ halogen, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, xyano và heterocycloalkyl- (C_1-C_6) alkyl trong đó phần tử alkyl là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Tốt hơn nữa, R_3 là nhóm heteroaryl được chọn từ nhóm: 1*H*-indol, 2,3-dihydro-1*H*-indol, 1*H*-indazol, pyridin, 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin, 1*H*-pyrazol, imidazo[1,2-*a*]pyridin, pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin, và 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin, tất cả có thể được thế bởi nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

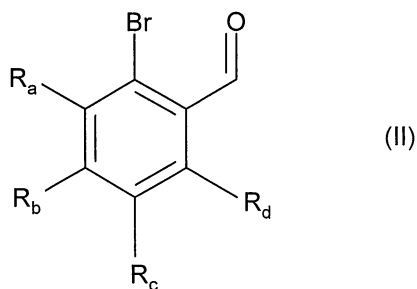
Các hợp chất được ưu tiên theo sáng chế nằm trong nhóm sau:

- *N*-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-([(3*R*)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]cacbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-{1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1*H*-indol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit,
- *N*-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-([(3*S*)-3-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]cacbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit,

- *N*-{3-flo-4-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl}-*N*-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3*R*)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizin-1-carboxamit,
- *N*-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3*R*)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(pyridin-4-yl)indolizin-1-carboxamit,
- *N*-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3*R*)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(2-metylpyridin-4-yl)indolizin-1-carboxamit,
- *N*-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3*R*)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(1-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)indolizin-1-carboxamit,
- *N*-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3*R*)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit,
- *N*-(2,6-dimetylpyridin-4-yl)-*N*-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3*R*)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizin-1-carboxamit,
- *N*-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3*R*)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit,
- 3-(5-clo-2-{[(3*R*)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]cacbonyl}phenyl)-*N*-(4-hydroxyphenyl)-*N*-(1-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)indolizin-1-carboxamit,
- *N*-(4-hydroxyphenyl)-*N*-(2-metoxypyridin-4-yl)-3-(6-{[(3*R*)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizin-1-carboxamit,

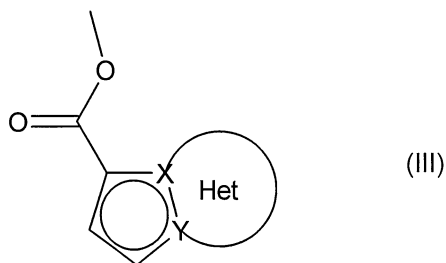
các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang của chúng, và các muối cộng của chúng với axit hoặc bazơ được dùng.

Sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), quy trình này đặc trưng ở chỗ hợp chất có công thức (II) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu:



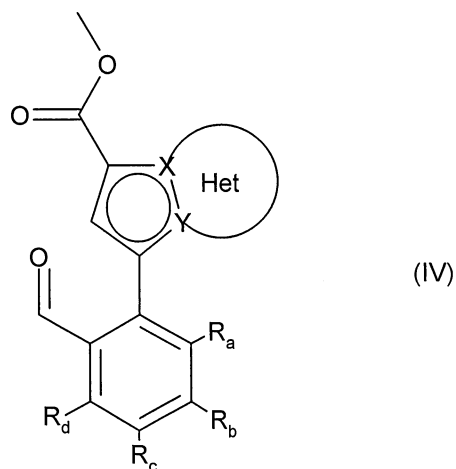
trong đó R_a , R_b , R_c và R_d được định nghĩa như với công thức (I),

hợp chất có công thức (II) được đưa qua phản ứng Heck, trong dung môi nước hoặc hữu cơ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, một bazơ, phosphin và hợp chất có công thức (III):



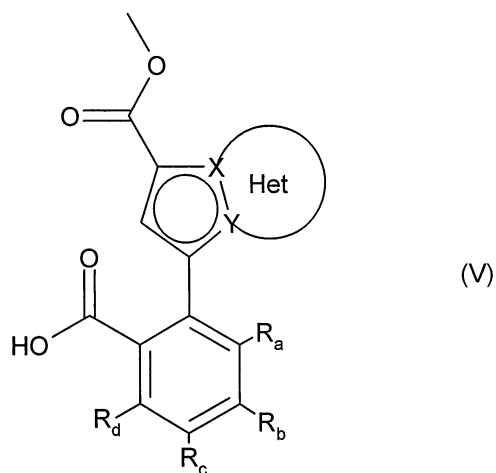
trong đó nhóm X, Y và Het như được xác định trong công thức (I),

để thu được hợp chất có công thức (IV):



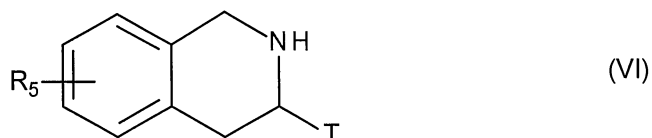
trong đó R_a , R_b , R_c , R_d , X, Y và Het như được xác định trong công thức (I),

nhóm chức andehit của hợp chất có công thức (IV) được oxy hóa với axit carboxylic để tạo ra hợp chất có công thức (V):



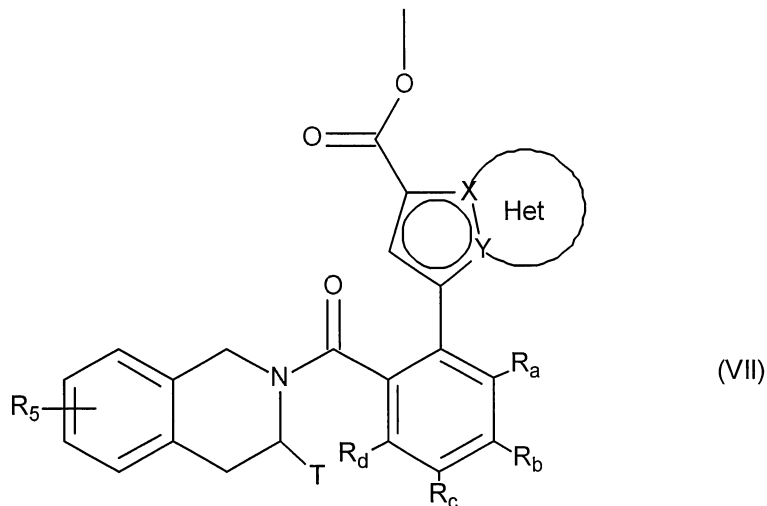
trong đó R_a , R_b , R_c , R_d , X, Y và Het như được xác định trong công thức (I),

hợp chất có công thức (V) được đưa vào liên kết peptit với hợp chất có công thức (VI):



trong đó T và R_5 như được xác định trong công thức (I),

để thu được hợp chất có công thức (VII):



trong đó R_a , R_b , R_c , R_d , T , R_5 , X , Y và Het như được xác định trong công thức (I),

nhóm chức este của hợp chất có công thức (VII) được thủy phân để thu được axit carboxylic hoặc carboxylat tương ứng, có thể được chuyển đổi thành dẫn xuất axit như axyl clorua hoặc anhydrit trước khi được liên kết với amin NHR_3R_4 trong đó R_3 và R_4 như được xác định trong công thức (I), để thu được hợp chất có công thức (I),

hợp chất có công thức (I) có thể được tinh chế theo kỹ thuật tách thông thường, được chuyển hóa, nếu cần, thành các muối cộng của nó với một axit hoặc bazơ được dùng mà được tách tùy ý thành đồng phân của nó theo một kỹ thuật tách thông thường,

được hiểu rằng, tại thời điểm bất kỳ được coi là thích hợp trong quá trình nêu trên, một số nhóm (hydroxy, amino, v.v.) của chất phản ứng ban đầu hoặc chất trung gian của quy trình tổng hợp có thể được bảo vệ, sau đó được loại bỏ bảo vệ, theo các yêu cầu của quy trình tổng hợp.

Cụ thể hơn, khi một trong các nhóm R_3 hoặc R_4 của amin NHR_3R_4 được thế bởi nhóm chức hydroxy, nhóm còn lại trước đó có thể được đưa vào phản ứng bảo vệ trước khi liên kết bất kỳ với axit carboxylic được tạo ra từ hợp chất có công thức (VII), hoặc

với dẫn xuất axit tương ứng của nó, hợp chất được bảo vệ tạo thành có công thức (I) sau đó trải qua phản ứng loại bảo vệ và sau đó được chuyển hóa tùy ý thành một trong các muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dụng.

Các hợp chất có công thức (II), (III), (VI) và amin NHR_3R_4 hoặc có sẵn thương mại hoặc có thể thu được bởi người có trình độ trung bình về lĩnh vực kỹ thuật bằng cách sử dụng các phản ứng hóa học thông thường được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

Nghiên cứu dược lý của các hợp chất theo sáng chế cho thấy chúng có các tính chất dẫn đến chết theo chương trình. Khả năng kích hoạt quá trình chết rụng trong các tế bào ung thư có lợi ích quan trọng về trị liệu trong việc điều trị các bệnh ung thư và các bệnh miễn dịch và tự miễn dịch.

Đặc biệt hơn, các hợp chất theo sáng chế sẽ hữu ích đối với việc điều trị các bệnh ung thư kháng hóa chất và kháng phóng xạ, và các bệnh máu ác tính và ung thư phổi tế bào nhỏ.

Trong số các phương pháp dự tính điều trị bệnh ung thư, có thể kể đến mà không giới hạn bất kỳ ở, phương pháp điều trị bệnh ung thư bằng quang, ung thư não, ung thư vú và tử cung, ung thư bạch cầu dạng bạch huyết mãn tính, ung thư đại trực tràng, ung thư thực quản và gan, ung thư bạch cầu nguyên bào lympho, u lympho không Hodgkin, u sắc tố, các bệnh máu ác tính, u tủy, ung thư buồng trứng, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư tuyến tiền liệt và ung thư phổi tế bào nhỏ. Trong số các bệnh u lympho không Hodgkin, được ưu tiên đề cập đến là u lympho nang, u lympho tế bào vỏ, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u hạch lympho nhỏ và u lympho tế bào B vùng rìa.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I) kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Trong số các dược phẩm theo sáng chế, có thể kể đến các dược phẩm đặc biệt thích hợp dùng qua đường uống, ngoài đường tiêu hóa, đường mũi, dưới da hoặc xuyên qua da, đường trực tràng, ngậm, qua mắt hoặc qua đường hô hấp, đặc biệt là các viên nén

hoặc viên bao đường, viên nén ngậm dưới lưỡi, gói, gói nhỏ, viên nang, viên glossette, viên ngậm, viên thuốc đạn, kem, thuốc mỡ, gel bôi trên da, và các ống thuốc có thể uống được hoặc tiêm được.

Liều dùng thay đổi theo giới tính, tuổi tác và thể trọng của bệnh nhân, theo phương thức cấp thuốc, bản chất của chỉ dẫn điều trị, hoặc các phương pháp điều trị kết hợp bất kỳ, và nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 1g trong mỗi 24 giờ theo một hoặc nhiều lần dùng thuốc.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (I) với một tác nhân chống ung thư được chọn từ các tác nhân gây độc gen, chất độc gián phân, chất chống chuyển hóa, chất ức chế proteasom, chất ức chế kinaza và các kháng thể, và sáng chế cũng đề cập đến các dược phẩm chứa loại hỗn hợp này và hỗn hợp này dùng trong sản xuất thuốc để điều trị ung thư.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với xạ trị trong điều trị bệnh ung thư.

Cuối cùng, các hợp chất theo sáng chế có thể được liên kết với các kháng thể đơn dòng hoặc các mảnh của nó hoặc liên kết với các protein giàn giáo mà có thể có hoặc không liên quan đến các kháng thể đơn dòng.

Các mảnh kháng thể phải được hiểu là các mảnh loại Fv, scFv, Fab, F(ab')₂, F(ab'), scFv-Fc hoặc các diabody, chúng thường có đặc trưng liên kết tương tự như kháng thể mà chúng bắt nguồn từ đó. Theo sáng chế, các mảnh kháng thể của sáng chế có thể thu được bắt đầu từ các kháng thể bằng các phương pháp chẳng hạn tiêu hóa bởi các enzym, chẳng hạn như pepsin hoặc papain, và/hoặc bằng cách phân cắt các cầu disulfit bằng cách khử hóa học. Theo cách khác, các mảnh kháng thể theo sáng chế có thể thu được bằng các kỹ thuật tái tổ hợp di truyền tương tự như đã được biết đến bởi người có trình độ trung bình về lĩnh vực kỹ thuật hoặc bằng cách tổng hợp peptit theo phương

pháp, ví dụ, tổng hợp peptit tự động như những phương pháp tổng hợp được cung cấp bởi công ty Applied Biosystems, v.v..

Các protein giàn giáo mà có thể có hoặc không liên quan đến các kháng thể đơn dòng được hiểu theo nghĩa là protein có chứa hoặc không chứa một nếp gấp globulin miễn dịch và tạo ra khả năng liên kết tương tự như một kháng thể đơn dòng. Người có trình độ trung bình về lĩnh vực kỹ thuật biết cách để chọn lựa giàn giáo protein. Cụ thể hơn, cần biết rằng, để được lựa chọn, một giàn giáo như vậy phải biểu thị một số tính năng như sau (Skerra A., J.mol. Recogn., 13, 2000, 167-187): bảo tồn tốt phát sinh loài, cấu trúc chắc chắn với sự tổ chức phân tử ba chiều nổi tiếng (như tinh thể học hoặc NMR), kích thước nhỏ, không có hoặc chỉ có mức độ biến đổi hậu tịnh tiến thấp, dễ sản xuất, nhanh và sàng lọc. Giàn giáo protein như vậy có thể là, nhưng không giới hạn ở, một cấu trúc được chọn từ nhóm gồm có fibronectin và tốt hơn là loại fibronectin 10 vùng III (FNfn10), lipocalin, anticalin (Skerra A., J. Biotechnol., 2001, 74(4):257-75), protein Z dẫn xuất từ vùng B của protein A gây nên do khuẩn tụ cầu, thioredoxin A hoặc protein bất kỳ với vùng lặp lại như là "lặp lại ankyrin" (Kohl et al., PNAS, 2003, vol.100, No.4, 1700-1705), "lặp lại armadillo ", "lặp lại giàu leucine" hoặc "lặp lại tetratricopeptit ". Cũng có thể kể đến giàn giáo dẫn xuất từ các chất độc (ví dụ, các chất độc từ bộ cặp, côn trùng, cây trồng hoặc động vật thân mềm) hoặc các chất ức chế protein nitric oxit synthaza thuộc tế bào thần kinh (PIN).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các sản phẩm điều chế và ví dụ sau đây minh họa sáng chế mà không giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ.

Quy trình chung

Tất cả các hợp chất và dung môi khan từ nguồn thương mại được sử dụng mà không cần tinh chế thêm nữa. Sắc ký cột nhanh được thực hiện trên ISCO CombiFlash Rf 200i với các ống silica-gel được đóng gói trước (SiliaSep™ F60 (40-63µm, 60Å). Sắc ký

lớp mỏng được tiến hành với các đĩa 5 x 10cm được bao phủ bằng Merck Type 60 F₂₅₄ silica-gel. Gia nhiệt bằng vi sóng được thực hiện trong thiết bị CEM Discover® SP.

Phân tích LC-MS

Các hợp chất theo sáng chế được đặc trưng bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao – phổ khối lượng (HPLC-MS) trên thiết bị phân giải nhanh Agilent HP1200 nối với bộ dò khối lượng 6140 với nguồn đa chế độ (m/z từ 150 đến 1000 amu) hoặc thiết bị Agilent HP1100 được nối với bộ dò khối lượng 1946D với nguồn ion hóa tia điện (m/z từ 150 đến 1000 amu). Điều kiện và phương pháp được liệt kê dưới đây là giống nhau đối với cả hai thiết bị.

Dò: dò UV tại 230, 254 và 270nm.

Thể tích bơm vào: 2 μ L

Pha động: A – Nước + 10mMol/amoni format + 0,08% (v/v) axit formic ở pH khoảng 3,5.

B – 95% Axetonitril + 5% A + 0.08% (v/v) axit formic

Phương pháp A (3,75 phút, hoặc ion hóa dương hoặc ion hóa dương và âm)

Cột: Gemini 5 μ m, C18, 30mM x 4,6mm (Phenomenex).

Nhiệt độ: 35°C.

Gradient:

Thời gian (phút)	Dung môi A (%)	Dung môi B (%)	Lưu lượng (mL/phút)
0	95	5	2
0,25	95	5	2
2,50	95	5	2
2,55	5	95	3
3,60	5	95	3
3,65	5	95	2
3,70	95	5	2
3,75	95	5	2

Phương pháp B (1,9 phút; hoặc ion hóa dương hoặc ion hóa dương và âm)

Cột: Gemini 5 μ m, C18, 30mM x 4,6mm (Phenomenex).

Nhiệt độ: 35°C.

Gradient:

Thời gian (phút)	Dung môi A (%)	Dung môi B (%)	Lưu lượng (mL/phút)
0	95	5	1,1
0,12	95	5	1,1
1,30	5	95	1,1
1,35	5	95	1,7
1,85	5	95	1,7
1,90	5	95	1,1
1,95	95	5	1,1

Sản phẩm điều chế 1: Axit 6-[1-(Metoxycacbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indoliziny]-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Bước A: Axit 1-Formyl-2-piperidin-carboxylic

Dung dịch chứa 40g hỗn hợp triệt quang chứa axit 2-piperidin-carboxylic (0,310mMol) trong 300mL axit formic đặt ở nhiệt độ 0°C được bổ sung, từng giọt, 200mL (2,15mMol) axetic anhydrit. Hỗn hợp sau đó được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, thủy phân bằng cách bổ sung 20mL nước, và khuấy trong nửa giờ ở nhiệt độ 0°C trước khi được cô cạn đến khô. Chất dầu thu được được hấp thu trong 200mL metanol và sau đó cô cạn đến khô. Sản phẩm được nêu trong tiêu đề thu được ở dạng dầu với hiệu suất 98%. Nó được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR: δ (400 MHz; dmso- d_6 ; 300K): 13,0 (m, 1H OH); 8,0-8,05 (2s, 1H andehit); 4,9-4,5 (2d, 1H α với N và COOH) ; 4,1-2,6 (m, 2H α với N); 2,2-1,2 (m, 6H piperidin)

IR: ν : -OH: 2000-3000 cm^{-1} axit; ν : $>\text{C}=\text{O}$ 1703 cm^{-1} dải rộng

Bước B: Metyl 5,6,7,8-tetrahydro-1-indolizin-carboxylat

Dung dịch chứa 10g axit carboxylic thu được trong bước A (63,6mMol) trong 65mL diclometan được bổ sung lần lượt 13,54g tosyl clorua (70,4mMol), 11,5mL metyl 2-cloacrylat (113,5mMol) và sau đó, từng giọt, 17,8mL *N,N,N*-trietylamin (127,2mMol). Hỗn hợp phản ứng sau đó được hồi lưu trong 1 giờ 30 phút. Sau đó nó được đem đặt ở nhiệt độ phòng, sau đó bổ sung 5mL metyl 2-cloacrylat (48,9mMol) và, từng giọt, 9mL *N,N,N*-trietylamin (64mMol). Hỗn hợp được hồi lưu qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với metylen clorua, rửa lần lượt với dung dịch 1N HCl, dung dịch NaHCO_3 bão hòa và sau đó dung dịch NaCl bão hòa cho đến khi đạt pH trung hòa. Pha hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , lọc, cô cạn đến khô và tinh chế bởi

sắc ký qua silica gel (gradient heptan/AcOEt). Sản phẩm có tên trong tiêu đề thu được ở dạng dầu.

^1H NMR: δ (400 MHz; CDCl_3 ; 300K): 6,55-6,40 (d, 2H, tetrahydroindolizin); 3,91 (t, 3H methyl este); 3,78 (s, 3H tetrahydroindolizin); 3,08 (t, 2H, tetrahydroindolizin); 1,95-1,85 (m, 4H, tetrahydroindolizin)

IR: ν : $>\text{C}=\text{O}$ 1692 cm^{-1} este

Bước C: Metyl 3-(6-formyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1-indolizin-carboxylat

Dung dịch chứa 6,4g este thu được trong bước b (35,7mMol) trong 12mL *N,N*-dimetylaxetamit, được bổ sung lần lượt 12,3g 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-cacbandehit (53,6mMol) và 7g kali axetat (71,4mMol), và sau đó hỗn hợp được khuấy dưới argon trong 20 phút. Sau đó bổ sung 1,3g xúc tác paladi $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1,8mMol). Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt đến 130°C trong một giờ trước khi bổ sung thêm vào đó 139 μL H_2O . Gia nhiệt được duy trì tại cùng nhiệt độ đó qua đêm. Hỗn hợp được đưa trở lại nhiệt độ môi trường và sau đó pha loãng với AcOEt. Than động vật (2g trên mỗi g sản phẩm) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó được lọc. Pha hữu cơ sau đó được rửa với nước, làm khô qua magiê sulphat và cô cạn đến khô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế qua silica gel (gradient heptan/ACOEt). Sản phẩm có tên trên tiêu đề thu được ở dạng dầu.

^1H NMR: δ :(400 MHz; $\text{dmso}-d_6$; 353°K): 9,65 (s, 1H, H andehit); 7,3-7,15 (2s, 2H, Hs thơm); 6,45 (s, 1H tetrahydroindolizin); 6,20 (s, 2H metylendioxy); 3,70 (s, 3H methyl este); 3,5-4,0 (m, 2H tetrahydroindolizin); 3,05 (m, 2H tetrahydroindolizin); 1,85 (m, 4H tetrahydroindolizin)

IR: ν : $>\text{C}=\text{O}$ 1695 cm^{-1} este; ν : $>\text{C}=\text{O}$ 1674 cm^{-1}

Bước D: Axit 6-[1-(Metoxycacbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indoliziny]-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Dung dịch chứa 3,37g hợp chất thu được trong bước C (10,3mMol) trong 9,3mL axeton và 8,8mL (80,24mMol) 2-metyl-2-buten được chuẩn bị và đặt ở nhiệt độ 0°C. Được bổ sung, từng giọt, 9,3mL dung dịch chứa hỗn hợp 3,3g NaClO₃ (36,05mMol) và 3,6g Na₂PO₄ (25,75mMol). Hỗn hợp sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô cạn để loại bỏ axeton. Chất rắn thu được sau đó được lọc, rửa với nước và làm khô ở nhiệt độ 40°C trong chân không qua đêm. Sản phẩm có tên trên tiêu đề thu được ở dạng rắn, được sử dụng ở bước sau mà không cần tinh chế thêm.

¹H NMR: δ (400 MHz; dmso-d₆; 300K): 12,10 (m, 1H, H axit carboxylic); 7,40-6,88 (2s, 2H, Hs thơm); 6,20 (s, 1H, H tetrahydroindolizin); 6,18 (s, 2H, H metylendioxy); 3,70 (s, 3H, metyl este); 3,55 (t, 2H tetrahydroindolizin); 3,00 (t, 2H tetrahydroindolizin); 1,80 (m, 4H, H tetrahydroindolizin)

IR: ν: -OH: 3000-2000 cm⁻¹ axit; ν: >C=O 1686-1676 cm⁻¹ este+axit; ν: >C=C< 1608 cm⁻¹

Sản phẩm điều chế 2: Axit 2-[2-(tert-Butoxycacbonyl)-8-(metoxycacbonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrol[1,2-a]pyrazin-6-yl]-4-clobenzoic

Bước A: 1-tert-Butyl 3-metyl 4-formyl-1,3-piperazindicarboxylat

Dung dịch chứa pentaflorphenol trong 520mL ete đặt ở nhiệt độ 0°C được bổ sung lần lượt 49g 1-etyl-3-(3'-dimetylaminopropyl)-carbodiimit (286mMol) theo từng phần và 12mL axit fomic (312mMol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Sau đó bổ sung hỗn hợp chứa 32g 1-tert-butyl 3-metyl 1,3-piperazindicarboxylat (130mMol) và 18mL trietylamin (130mMol) hòa tan trong 520mL CH₂Cl₂. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được thủy phân với dung

dịch 1N HCl và chiết với CH_2Cl_2 . Pha hữu cơ sau đó được hóa hợp và sau đó rửa với dung dịch NaHCO_3 và với dung dịch NaCl bão hòa cho đến khi trung hòa. Sau khi làm khô qua MgSO_4 , lọc và cô cạn đến khô, sản phẩm được tách bởi sắc ký qua silica gel (gradient dầu ete / AcOEt: 0-30%). Sản phẩm có tên trên tiêu đề thu được ở dạng dầu.

IR: ν : C=O: 1674-1745 cm^{-1}

m/z ($\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$): 272,1(M⁺); 295,121 (M+Na)⁺; 567,253 (2M+Na)⁺

Bước B: Liti 4-(tert-butoxycarbonyl)-1-formyl-2-piperazincarboxylat

Dung dịch chứa 28g hợp chất thu được trong bước A (103mMol) trong 515mL dioxan được bổ sung 4,8g LiOH (113mMol) hòa tan trong 100mL H_2O . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn đến khô và sau đó cho bay hơi vài lần với etyl axetat. Sản phẩm có tên trên tiêu đề thu được ở dạng rắn và được sử dụng trực tiếp trong bước đóng vòng sau đây.

$^{13}\text{CnmR}$: δ (500 MHz; dmsd- d_6 ; 300K): 46 (s, C piperazin); 42-38 (m, C piperazin); 58-53 (s, C piperazin); 28,5 (s, C ^tBu)

IR: ν : C=O: 1650 cm^{-1} ; 2800 cm^{-1}

Bước C: 2-tert-Butyl 8-metyl 3,4-dihydropyrol[1,2-a]pyrazin-2,8(1H)-dicarboxylat

Được bổ sung lần lượt vào huyền phù chứa 29g hợp chất thu được trong bước B (103mMol) trong 800mL diclometan là 24g tosyl clorua (124mMol), 12,6mL metyl 2-cloacrylat (124mMol) và 35mL trietylamin (247mMol). Hỗn hợp được khuấy đến hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat và pha hữu cơ được rửa với dung dịch NaCl bão hòa cho đến khi trung hòa. Sau khi làm khô qua MgSO_4 , lọc và cô cạn đến khô, sản phẩm có tên trên tiêu đề được tách bởi sắc ký qua silica gel (gradient dầu ete/AcOEt: 0-20%) ở dạng rắn.

^1H NMR: δ (400 MHz; dms -d_6 ; 300K): 6,8-6,43 (m, 2H, H pyrrol); 4,75-3,75 (m, 6H, H piperazin); 3,73 (s, 3H, H COOCH_3); 1,48 (s, 9H, H ^tBu)

IR: ν : C=O (este liên hợp): 1712 cm^{-1} ; C=O (cacbamat): 1677 cm^{-1}

Bước D: Axit 2-[2-(tert-Butoxycarbonyl)-8-(metoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-yl]-4-clobenzoic

Quy trình giống như được mô tả trong bước C và bước D của sản phẩm điều chế 1, thay thế 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-cacbandehit dùng trong bước C bằng 2-bromo-4-clobenzandehit.

Sản phẩm điều chế 3: Axit 4-Clo-2-[1-(metoxycarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indoliziny]benzoic

Quy trình giống như đối với sản phẩm điều chế 1, thay thế 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-cacbandehit sử dụng trong bước C bằng 2-bromo-4-clobenzandehit.

Sản phẩm điều chế 4: Axit 7-[2-(tert-Butoxycarbonyl)-8-(metoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-carboxylic

Bước A: 2-tert-Butyl 8-metyl 3,4-dihydropyrido[1,2-a]pyrazin-2,8(1H)-dicarboxylat

Quy trình như được mô tả trong các bước A đến bước C của sản phẩm điều chế 2.

^1H NMR: δ (400 MHz; dms -d_6 ; 300K): 6,8-6,43 (m, 2H, H pyrrol); 4,75-3,75 (m, 6H, H piperazin); 3,73 (s, 3H, H COOCH_3); 1,48 (s, 9H, H ^tBu)

IR: ν : C=O (este liên hợp): 1712 cm^{-1} ; C=O (cacbamat): 1677 cm^{-1}

Bước B: Axit 7-[2-(tert-Butoxycarbonyl)-8-(metoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-carboxylic

Quy trình như được mô tả trong bước C và bước D của sản phẩm điều chế 1, thay thế 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-cacbandehit sử dụng trong bước C bằng 7-bromo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-cacbandehit.

Sản phẩm điều chế 5: Axit 4-Clo-2-[1-(metoxycacbonyl)-3-indoliziny]benzoic

Bước A: 1-(Carboxymetyl)-1,2-dihydropyridinium bromua

Dung dịch chứa 16,2mL pyridin (200mMol) trong 120mL etyl axetat được bổ sung, theo từng phần, 27,8g (200mMol) axit bromoaxetic. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Kết tủa thu được được lọc và rửa với etyl axetat lạnh. Sau khi làm khô, sản phẩm có tên trên tiêu đề thu được ở dạng bột được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

^1H NMR: δ (400 MHz; dms o-d_6 ; 300K): 9,15 (d, 2H, Hs pyridin thơm); 8,7 (t, 1H, H thơm); 8,25 (t, 2H, H thơm); 5,65 (s, 2H, H CH_2COOH)

IR: ν : C=O: 1732 cm^{-1} ; -OH axit: 2800 cm^{-1}

Bước B: Metyl 1-indolizincarboxylat

Bổ sung lần lượt 16,7mL metyl acrylat (150mMol), 4,2mL trietylamin (30mMol) và sau đó, theo từng phần, 20,9g MnO_2 (240mMol) vào huyền phù chứa 6,55g muối pyridin thu được trong bước A (30mMol) trong 240mL toluen. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 90°C trong 3 giờ. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và cô cạn đến khô. Sản phẩm có tên trên tiêu đề được tách bởi tinh chế qua silica gel (gradient heptan/AcOEt: 0-10%) ở dạng dầu mà kết tinh trong điều kiện lạnh.

^1H NMR: δ (300 MHz; dms o-d_6 ; 300K): 8,5 (d, 1H, H indolizin); 8,05 (d, 1H, H indolizin); 7,6 (s, 1H, H indolizin); 7,15 (m, 2H, H indolizin); 6,85 (m, 1H, H indolizin); 4,25 (q, 2H, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,35 (t, 3H, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$)

IR: ν : C=O este: 1675 cm^{-1} ; nư a thơm C=C: 1634 cm^{-1}

Bước C: Axit 4-Clo-2-[1-(metoxycacbonyl)-3-indoliziny]benzoic

Quy trình như trong bước C và bước D của sản phẩm điều chế 1, thay thế 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-cacbandehit sử dụng trong bước C bằng 2-bromo-4-clobenzandehit.

Sản phẩm điều chế 6: Axit 2-[2-(*tert*-Butoxycacbonyl)-8-(metoxycacbonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrol[1,2-*a*]pyrazin-6-yl]-4-flobenzoic

Quy trình như được mô tả trong sản phẩm điều chế 2, thay thế 2-bromo-4-clobenzandehit sử dụng trong bước D bằng 2-bromo-4-flobenzandehit.

Sản phẩm điều chế 7: Axit 6-[2-(*tert*-Butoxycacbonyl)-8-(metoxycacbonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrol[1,2-*a*]pyrazin-6-yl]-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Quy trình như được mô tả trong sản phẩm điều chế 2, thay thế 2-bromo-4-clobenzandehit sử dụng trong bước D bằng 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-cacbandehit.

Sản phẩm điều chế 8: Axit 6-[1'-(Metoxycacbonyl)-5',6'-dihydro-8'H-spiro[1,3-dioxolan-2,7'-indolizin]-3'-yl]-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Bước A: Metyl 8-formyl-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-carboxylat

24g metyl 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-9-carboxylat (111mMol) được hòa tan trong 80mL etyl axetat và 80mL diclometan. Bổ sung 26g 4-nitrophenyl)format (155mMol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô và hấp thu trong etyl axetat. Pha hữu cơ sau đó được rửa lần lượt với dung dịch 1N HCl, nước và sau đó là dung dịch NH₄Cl bão hòa cho đến khi đạt pH trung hòa. Sau đó nó được làm khô qua magiê sulphat, lọc và cô cạn đến khô. Chất dầu thu được được tinh chế bởi sắc ký nhanh (heptan/etyl axetat gradient). Sản phẩm có tên trên tiêu đề thu được ở dạng dầu.

^1H NMR: δ (400 MHz; dmso- d_6 ; 300K): 8,15 (s, 1H, CHO); 5,0-4,75 (m, 1H, tertiary H); 4,3-3,7 (m, 5H, 4H ethylenedioxy + 1H aliphatic piperidin); 3,70 (s, 3H, Me); 3,4-2,9 (2m, 1H, H aliphatic piperidin); 2,3-1,75 (m, 2H, H aliphatic piperidin); 1,7-1,5 (m, 2H, H aliphatic piperidin)

Bước B: Axit 8-Formyl-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-carboxylic

15,25g hợp chất thu được trong bước A (62,7mMol) được hòa tan trong 160mL dioxan. Dung dịch 125mL KOH được bổ sung từng giọt và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Bổ sung 125mL dung dịch HCl 1M và hợp chất được chiết với diclometan. Pha hữu cơ được làm khô qua MgSO_4 , lọc và cô cạn đến khô. Sản phẩm có tên trên tiêu đề thu được ở dạng bột.

^1H NMR: δ (400 MHz; dmso- d_6 ; 300K) 13,5-12 (m, 1H, OH); 8,1 + 8,0 (2s, 1H, CHO); 4,9 + 4,6 (2m, 1H, tertiary H); 4,0-3,8 (m, 4H, ethylenedioxy); 4,2 + 3,7 (2ms, 1H, H aliphatic piperidin); 3,4 + 2,9 (2m, 1H, H aliphatic piperidin); 2,4-1,5 (m, 4H, H aliphatic piperidin)

IR: ν : OH: 3500-2000 cm^{-1} ; $-\text{C}=\text{O}$ (axit + andehit): 1731 + 1655 cm^{-1}

Bước C: Metyl 5',6'-dihydro-8'H-spiro[1,3-dioxolan-2,7'-indolizin]-1'-carboxylat

Dung dịch chứa 13,5g (62,7mMol) axit thu được trong bước B trong 380mL diclometan được bổ sung lần lượt 39,5mL (238,4mMol) triethylamin và sau đó, từng phần, 22,5g (65,6mMol) *para*-toluensulphonyl clorua và 23,7mL (238,4mMol) metyl cloacrylat. Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Chất sau lọc sau đó được rửa với dung dịch NaHCO_3 và sau đó với dung dịch NH_4Cl . Pha hữu cơ được làm khô qua MgSO_4 , lọc và cô cạn đến khô. Chất dầu thu được được tinh chế bởi sắc ký nhanh (gradient heptan/etyl axetat). Sản phẩm thu được ở dạng rắn.

Bước D: Metyl 3'-(6-formyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-5',6'-dihydro-8'H-spiro[1,3-dioxolan-2,7'-indolizin]-1'-carboxylat

Quy trình như bước C của sản phẩm điều chế 1.

Bước E: Axit 6-[1'-(Metoxycarbonyl)-5',6'-dihydro-8'H-spiro[1,3-dioxolan-2,7'-indolizin]-3'-yl]-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Quy trình như bước D của sản phẩm điều chế 1.

Sản phẩm điều chế 9: Axit 6-[1-(Metoxycarbonyl)-3-indoliziny]-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Quy trình như được mô tả trong sản phẩm điều chế 5, thay thế 2-bromo-4-clobenzandehit sử dụng trong bước C bằng 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-cacbandehit.

Sản phẩm điều chế 10: Axit 4-Metyl-2-[1-(metoxycarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indoliziny]benzoic

Quy trình như được mô tả trong sản phẩm điều chế 1, thay thế 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-cacbandehit sử dụng trong bước C bằng 2-bromo-4-metylbenzandehit.

Sản phẩm điều chế 11: Axit 2-[1-(Metoxycarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indoliziny]benzoic

Quy trình như được mô tả trong sản phẩm điều chế 1, thay thế 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-cacbandehit sử dụng trong bước C bằng 2-bromo-benzandehit.

Sản phẩm điều chế 12: Axit 6-[8-(Metoxycarbonyl)pyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Bước A: Metyl pyrolo[1,2-a]pyrimidin-8-carboxylat

Dung dịch chứa 6,2g metyl 2-pyrimidin-2-ylaxetat (40,75mMol) trong 250mL axeton được bổ sung lần lượt 14,04g (167mMol) NaHCO_3 ở dạng bột, 13,2mL (203,75mMol) cloaxetandehit và sau đó 3,54g (40,75mMol) liti bromua. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn đến khô, hấp thu trong etyl axetat, rửa với nước, làm khô qua MgSO_4 , lọc và cô cạn đến khô. Chất rắn thu được được lọc qua sắc ký qua silica gel (AcOEt). Sản phẩm mong muốn thu được ở dạng dầu.

Khối phổ:

Công thức thực nghiệm: $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$

LC/MS: $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+ = 177$

Bước B: Metyl 6-(6-formyl-1,3-benzodioxol-5-yl)pyrolo[1,2-a]pyrimidin-8-carboxylat

Dung dịch chứa 3,93g hợp chất thu được trong bước A (22, 3mMol) trong 80mL dimetylaxetamit được bổ sung 7,66g (33,45mMol) 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-cacbandehit và 4,4g (44,6mMol) kali axetat. Hỗn hợp được khử khí trong nitơ trong 15 phút. Sau đó được bổ sung 1,56g (2,23mMol) xúc tác $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_4$. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 130°C trong 16 giờ trong môi trường trơ. Sau khi làm khô, phần còn lại được hấp thu trong diclometan, hỗn hợp được lọc qua đệm xelit, và chất sau lọc sau đó được rửa với nước, làm khô qua MgSO_4 và cô cạn đến khô. Chất rắn màu đen sau đó được tinh chế bởi sắc ký qua silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5%). Sản phẩm mong muốn thu được ở dạng rắn.

Khối phổ:

Công thức thực nghiệm: $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$

LC/MS: $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+ = 325$

Bước C: Axit 6-[8-(Metoxycacbonyl)pyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Dung dịch chứa 2,91g (8,97mMol) của andehit thu được từ bước B trong 140mL axeton được làm lạnh xuống 0°C được bổ sung 2-metylbuten và sau đó, từng giọt, hỗn hợp 2,8g (17,94mMol) $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ và 2,84g (31,4mMol) NaClO_2 hòa tan trong 30mL nước. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô cạn trong chân không để loại bỏ axeton, đặt ở nhiệt độ 0°C và được axit hóa đến pH = 2 đến 3 bằng cách bổ sung từng giọt dung dịch HCl 5N. Kết tủa thu được được lọc, rửa với nước và sau đó với dietyl ete và làm khô trong chân không.

^1H NMR: δ (400 MHz; dmso-d_6 ; 300K): 12,7 (m, 1H, COOH); 8,45 (d, 1H, H thơm, H pyrolo [1,2-a]pyrimidin); 8,19 (d, 1H, H thơm, H pyrolo [1,2-a]pyrimidin); 6,9 (dd, 1H, H thơm, H pyrolo [1,2-a]pyrimidin); 7,51 (s, 1H, H thơm); 7,21 (s, 1H, H thơm); 7,07 (s, 1H, H thơm); 6,2 (s, 2H, Hs béo, O-CH₂-O); 3,8 (s, 3H, Hs béo, COOCH₃)

IR: ν -OH-: 3300 to 1800 cm^{-1} ; ν -CO-: 1705 cm^{-1} , ν >C=C<: 1616 cm^{-1}

Sản phẩm điều chế 13: Axit 4-Metoxy-2-[1-(metoxycarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indoliziny]benzoic

Quy trình theo như được mô tả trong sản phẩm điều chế 1, thay thế 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-cacbandehit sử dụng trong bước C bằng 2-bromo-4-metoxybenzandehit.

Sản phẩm điều chế 14: Axit 5-Metoxy-2-[1-(metoxycarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indoliziny]benzoic

Quy trình theo như được mô tả trong sản phẩm điều chế 1, thay thế 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-cacbandehit sử dụng trong bước C bằng 2-bromo-5-metoxybenzandehit.

Sản phẩm điều chế 15: Axit 7-[1-(Metoxycarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indoliziny]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-carboxylic

Quy trình như đối với sản phẩm điều chế 5, thay thế 2-bromo-4-clobenzandehit sử dụng trong bước C bằng 2-bromo-benzandehit.

Sản phẩm điều chế 16: Axit 2-[1-(Metoxycacbonyl)-3-indoliziny]benzoic

Quy trình như đối với sản phẩm điều chế 5, thay thế 2-bromo-4-clobenzandehit sử dụng trong bước C bằng 2-bromo-benzandehit.

Sản phẩm điều chế 17: Axit 4-Flo-2-[1-(metoxycacbonyl)-3-indoliziny]benzoic

Quy trình như đối với sản phẩm điều chế 5, thay thế 2-bromo-4-clobenzandehit sử dụng trong bước C bằng 2-bromo-4-flobenzandehit.

Sản phẩm điều chế 18: Axit 4-Flo-2-[1-(metoxycacbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indoliziny]benzoic

Quy trình như đối với sản phẩm điều chế 1, thay thế 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-cacbandehit sử dụng trong bước C bằng 2-bromo-4-flobenzandehit.

Sản phẩm điều chế 1': (3R)-3-Metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua

Bước A: {(3S)-2-[(4-Metylphenyl)sulphonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl}metyl 4-metylbenzensulphonat

Dung dịch chứa 30,2g [(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]metanol (185mMol) trong 750mL diclometan được bổ sung lần lượt 91,71g tosyl clorua (481mMol) và sau đó, từng giọt, 122,3mL *N,N,N*-trietylamin (740mMol). Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 20 giờ. Sau đó nó được pha loãng với diclometan, rửa lần lượt với dung dịch 1M HCl, dung dịch NaHCO₃ bão hòa và sau đó là dung dịch NaCl bão hòa cho đến khi trung hòa. Pha hữu cơ sau đó được rửa qua MgSO₄, lọc và cô cạn đến khô. Chất rắn thu được sau đó được pha loãng trong lượng tối thiểu diclometan và sau đó là xyclohexan. Sau khi làm khô, sản phẩm có tên trên tiêu đề thu được ở dạng tinh thể.

¹H NMR: δ (400 MHz; dmso-d₆; 300K): 7,75 (d, 2H, Hs thơm, *ortho* O-tosyl); 7,6 (d, 2H, Hs thơm, *ortho* N-tosyl); 7,5 (d, 2H, Hs thơm, *meta* O-tosyl); 7,3 (d, 2H, Hs thơm,

meta N-tosyl); 7,15-6,9 (m, 4H, Hs thơm, tetrahydroisoquinolin); 4.4-4.15 (dd, 2H, Hs béo, tetrahydroisoquinolin); 4,25 (m, 1H, H béo, tetrahydroisoquinolin); 4,0-3,8 (2dd, 2H, Hs béo, CH₂-O-tosyl); 2,7 (2dd, 2H, Hs béo, tetrahydroisoquinolin); 2,45 (s, 3H, O-SO₂-Ph-CH₃); 2,35 (s, 3H, *N*-SO₂-Ph-CH₃)

IR: ν: -SO₂: 1339-1165 cm⁻¹

Bước B: (3R)-3-Metyl-2-[(4-metylphenyl)sulphonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin

Huyền phù chứa 8,15g (214,8mMol) LiAlH₄ trong 800mL methyl *tert*-butyl ete (MTBE) được bổ sung 101,2g hợp chất ditosyl thu được trong bước A (214,8mMol) được hòa tan trong 200mL MTBE. Hỗn hợp sau đó được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Nó được làm lạnh và đặt ở nhiệt độ 0°C, và sau đó được bổ sung, từng giọt, 12mL dung dịch 5N HCl. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 45 phút. Chất rắn thu được từ đó được lọc và rửa với MBTE và sau đó với diclometan. Chất sau lọc sau đó được cô cạn đến khô. Sản phẩm có tên trên tiêu đề thu được ở dạng chất rắn.

¹H NMR: δ (400 MHz; dmso-d₆; 300K): 7.70 (d, 2H, Hs thơm, *ortho N*-tosyl); 7,38 (d, 2H, Hs thơm, *meta N*-tosyl); 7,2-7,0 (m, 4H, Hs thơm, tetrahydroisoquinolin); 4,4 (m, 2H, Hs béo, tetrahydroisoquinolin); 4,3 (m, 1H, H béo, tetrahydroisoquinolin); 2,85-2,51 (2dd, 2H, Hs béo, tetrahydroisoquinolin); 2,35 (s, 3H, *N*-SO₂-Ph-CH₃); 0,90 (d, 3H, tetrahydroisoquinolin-CH₃)

IR : ν: -SO₂: 1332-1154 cm⁻¹

Bước C: (3R)-3-Metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin

Dung dịch chứa 31,15g (103,15mMol) hợp chất monotosyl thu được trong bước B trong 500mL metanol khan được bổ sung, theo từng phần, 3,92g (161mMol) phôi tiện magiê. Hỗn hợp được khuấy dưới sóng siêu âm trong 96 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc và chất rắn được rửa vài lần với metanol. Chất sau lọc sau đó được cô cạn đến

khô. Sau khi tinh chế bởi sắc ký cột qua silica gel (diclometan /EtOH /NH₄OH), sản phẩm có tên trên tiêu đề thu được ở dạng dầu.

¹H NMR: δ (400 MHz; dms_o-d₆; 300K): 7,05 (m, 4H, Hs thơm, tetrahydroisoquinolin); 3,90 (m, 2H, Hs béo, tetrahydroisoquinolin); 2,85 (m, 1H, H béo, tetrahydroisoquinolin); 2,68-2,4 (2dd, 2H, Hs béo, tetrahydroisoquinolin); 1,12 (d, 3H, tetrahydroisoquinolin-CH₃); 2,9-2,3 (m, broad, 1H, HN (tetrahydroisoquinolin))

IR: ν : -NH: 3248 cm⁻¹

Bước D: (3R)-3-Metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua

Dung dịch chứa 14,3g (97,20mMol) hợp chất thu được trong bước C trong 20mL etanol được bổ sung, từng giọt, 100mL dung dịch HCl 1M trong ete. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ và sau đó được lọc. Tinh thể thu được từ đó được rửa với etyl ete. Sau khi làm khô, sản phẩm có tên trên tiêu đề thu được ở dạng tinh thể.

¹H NMR: δ (400 MHz; dms_o-d₆; 300K): 9,57 (m, broad, 2H, NH₂⁺ (tetrahydroisoquinolin); 7,22 (m, 4H, Hs thơm, tetrahydroisoquinolin); 4,27 (s, 2H, Hs béo, tetrahydroisoquinolin); 3,52 (m, 1H, H béo, tetrahydroisoquinolin); 3,03-2,85 (2dd, 2H, Hs béo, tetrahydroisoquinolin); 1,39 (d, 3H, tetrahydroisoquinolin-CH₃)

IR: ν : -NH₂⁺: 3000-2300 cm⁻¹; ν : -CH thơm: 766 cm⁻¹

Sản phẩm điều chế 2': (3S)-3-[2-(Morpholin-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua

Bước A: tert-Butyl (3S)-3-(2-morpholino-2-oxo-etyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylat

Dung dịch chứa 3g (10,30mMol) axit [(3S)-2-(tert-butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]axetic trong 100mL diclometan được bổ sung, từng giọt,

1,10mL (11,32mMol) morpholin và, từng giọt, 4,3mL (30,9mMol) triethylamin, 2,20g (12,40mMol) 1,2-diclorometan và 1,70g (1,68mMol) hydroxybenzotriazol. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với diclorometan và rửa lần lượt với dung dịch 1M HCl, dung dịch NaHCO₃ bão hòa và sau đó là dung dịch NaCl bão hòa cho tới khi trung hòa. Pha hữu cơ được làm khô qua MgSO₄, lọc và cô cạn đến khô. Sau khi tinh chế bởi sắc ký cột qua silica gel (diclorometan/MeOH), sản phẩm có tên trên tiêu đề thu được ở dạng dầu.

¹H NMR: δ (400 MHz; dmso-d₆; 300K): 7,20-7,10 (m, 4H, Hs thơm, tetrahydroisoquinolin); 4,70 (m, 1H, Hs béo, CH tetrahydroisoquinolin); 4,75-4,20 (2m, 2H, Hs béo, CH₂ alpha với N tetrahydroisoquinolin); 3,60 (m, 8H, Hs béo, morpholin); 3,00 và 2,70 (2dd, 2H, H béo, tetrahydroisoquinolin); 2,50-2,20 (2d, 2H, Hs béo, CH₂CO); 1,40 (s, 9H, ^tBu)

IR: ν: C=O: 1687; 1625 cm⁻¹

Bước B: 1-(Morpholin-4-yl)-2-[(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]ethanone hydroclorua

Dung dịch chứa 2,88g (7,18mMol) hợp chất thu được trong bước A trong 16mL diclorometan được bổ sung, từng giọt, 80mL (80mMol) dung dịch HCl 1M trong ete. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 15 giờ và sau đó huyền phù được lọc và kết tủa được rửa với ete. Sau khi làm khô, sản phẩm có tên trên tiêu đề thu được ở dạng rắn.

¹H NMR: δ (400 MHz; dmso-d₆; 300K): 9,80-9,50 (m, 2H, NH₂⁺); 7,30-7,10 (m, 4H, Hs thơm, tetrahydroisoquinolin); 4,30 (m, 2H, Hs béo, CH₂ alpha với N tetrahydroisoquinolin); 3,80 (m, 1H, Hs béo, CH tetrahydroisoquinolin); 3,70-3,40 (2m, 8H, Hs béo, morpholin); 3,15 và 2,8 (m, 4H, H béo, CH₂ tetrahydroisoquinolin và CH₂CO)

IR: ν: -NH₂⁺: 2800-1900 cm⁻¹; ν: C=O: 1620 cm⁻¹

Bước C: (3S)-3-[2-(Morpholin-4-yl)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua

Dung dịch chứa 2,2g (7,44mMol) hợp chất thu được trong bước B trong 22mL MTBE và 5mL diclometan được chuẩn bị. Sau khi làm lạnh trong thùng đá tại 0°C, được bổ sung vào đó, từng giọt, 15mL (15mMol) dung dịch LiAlH₄ 1M trong tetrahydrofuran. Hỗn hợp sau đó được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 6 giờ. Nó được đặt ở nhiệt độ 0°C, và sau đó được bổ sung, từng giọt, 1mL dung dịch NaOH 5N. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 45 phút. Chất rắn sau đó được lọc và rửa với MTBE và sau đó với diclometan và chất sau lọc được cô cạn đến khô. Chất dầu thu được từ đó được pha loãng với diclometan và sau đó được bổ sung, từng giọt, 6,3mL dung dịch HCl 1M trong ete. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ và sau đó được lọc. Tinh thể thu được từ đó được rửa với etyl ete. Sau khi làm khô, sản phẩm có tên trên tiêu đề thu được ở dạng rắn.

¹H NMR: δ (400 MHz; dms_o-d₆; 300K): 11,35 + 9,80 (2m, 2H, NH₂⁺); 10,00 (m, H, NH⁺); 7,20 (m, 4H, Hs thơm, tetrahydroisoquinolin); 4,30 (s, 2H, Hs béo, CH₂ alpha với N tetrahydroisoquinolin); 4,00 + 3,85 (2m, 4H, Hs béo, CH₂ alpha với N morpholin); 3,70 (m, 1H, Hs béo, CH tetrahydroisoquinolin); 3,55-3,30 (m, 4H, Hs béo, CH alpha với O morpholin và CH₂-morpholin); 3,15 (dd, 1H, H béo, CH₂ tetrahydroisoquinolin); 3,10 (m, 2H, H béo, CH alpha với O morpholin); 2,90 (dd, 1H, H béo, CH₂ tetrahydroisoquinolin); 2,30 + 2,15 (2m, 2H, H béo, CH₂-tetrahydroisoquinolin)

IR: ν: NH⁺ / -NH₂⁺: trong khoảng 3500 và 2250 cm⁻¹; ν: C=C: yếu 1593 cm⁻¹; ν: C-H thơm: 765 cm⁻¹

Sản phẩm điều chế 3': tert-Butyl {2-[(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]etyl}-cacbamat

Bước A: Benzyl (3S)-3-(2-hydroxyetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Hợp chất có tên trên tiêu đề thu được bắt đầu từ axit (3S)-2-[(benzyloxy)cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic dựa trên quy trình từ tài liệu (Jinlong Jiang *et al Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 1795, 2004).

Bước B: Benzyl (3S)-3-{2-[(metylsulphonyl)oxy]etyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Dung dịch chứa 10,6g hợp chất của bước A (35,6mMol) trong 350mL CH₂Cl₂ khan đặt ở nhiệt độ 0°C được bổ sung lần lượt 10,1mL triethylamin (71,2mMol) và sau đó, từng giọt, 3,1mL metansulphonyl clorua (39mMol). Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Thủy phân được thực hiện bằng cách từ từ bổ sung nước. Sản phẩm được chiết vài lần với CH₂Cl₂. Pha hữu cơ được hóa hợp và rửa lần lượt với dung dịch HCl 1N, dung dịch NaCl bão hòa, dung dịch NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl bão hòa cho đến khi trung hòa. Sau đó chúng được làm khô qua MgSO₄ và cô cạn đến khô. Sau khi tinh chế bởi sắc ký qua silica gel (gradient dầu ete/ AcOEt), sản phẩm mong muốn thu được ở dạng bột.

LC/MS: m/z = (M + H)⁺ = 375

Bước C: Benzyl (3S)-3-(xyanometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Dung dịch chứa 15,4g hợp chất thu được trong bước B (41,02mMol) trong 250mL DMSO khan được bổ sung 22g (449mMol) natri xyanua. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 12 giờ. Nó được làm lạnh và sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách thêm etyl axetat. Thủy phân được thực hiện bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Sau khi chiết thêm hai lần với etyl axetat, pha hữu cơ được hóa hợp, rửa với H₂O, làm khô qua

MgSO₄ và cô cạn đến khô. Sau khi tinh chế bởi sắc ký qua silica gel (hexan/AcOEt 7/3), sản phẩm mong muốn thu được ở dạng dầu.

LC/MS: $m/z = [M+H]^+ = 307,1$

Bước D: Benzyl (3S)-3-(2-aminoethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Dung dịch chứa 15,4g hợp chất thu được trong bước C (50,3mMol) trong 300mL THF khan đặt ở nhiệt độ 0°C được bổ sung, từng giọt, dung dịch BH₃-THF 1N. Hỗn hợp phản ứng được dần dần đưa trở lại nhiệt độ môi trường và sau đó hỗn hợp được khuấy trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được thủy phân bằng cách thêm từ từ dung dịch NH₄Cl. Sau khi chiết hai lần với etyl axetat, pha hữu cơ được hóa hợp và làm khô qua MgSO₄. Sau khi cô cạn đến khô, sản phẩm mong muốn thu được ở dạng bột, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước E: Benzyl (3S)-3-{2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Dung dịch chứa 15,6g hợp chất thu được trong bước D (50,3mMol) trong 670mL CH₂Cl₂ được bổ sung lần lượt, theo từng phần, 13,2g (60,36mMol) Boc₂O, 14mL triethylamin (100,6mMol) và DMAP trong lượng xúc tác. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được thủy phân với nước và chiết hai lần với CH₂Cl₂. Pha hữu cơ được hóa hợp, rửa với nước và làm khô qua MgSO₄. Sau khi cô cạn đến khô và tinh chế bởi sắc ký qua silica gel (gradient heptan/AcOEt), sản phẩm mong muốn thu được ở dạng dầu.

LC/MS: $m/z = (M + H)^+ = 411$

Bước F: tert-Butyl {2-[(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]ethyl}cacamat

Dung dịch chứa 10,4g hợp chất thu được trong bước E (25,5mMol) trong 210mL MeOH khan được bổ sung 2,71g (2,55mMol) Pd/C 10%. Hỗn hợp được khử khí trong 30

phút và sau đó được khuấy trong môi trường hydro trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc và cô cạn đến khô. Sản phẩm mong muốn thu được ở dạng rắn được hấp thu trong hỗn hợp pentan/Et₂O (90/10), nghiền bột và lọc. Sau khi làm khô, sản phẩm thu được ở dạng rắn.

¹H NMR: δ (400 MHz; dmso-d₆; 300K): 7,1-6,98 (m, 4H, Hs thơm, tetrahydroisoquinolin); 6,83 (m, 1H, CH₂NHBoc); 3,85 (s, 2H, Hs béo, tetrahydroisoquinolin); 3,09 (q, 2H, CH₂NHBoc); 2,73 (m, 1H, Hs béo, tetrahydroisoquinolin); 2,70 và 2,39 (2m, 2H, Hs béo, tetrahydroisoquinolin); 1,63 (m, 2H, Hs béo); 1,38 (s, 9H, NHCOOtBu)

IR: ν : >NH: 3378, -3201 cm⁻¹ (amin, amit); ν : >C=O: 1683 cm⁻¹ (amit); ν : >NH: 1524 cm⁻¹ (amit); ν : >C=O: 1168 cm⁻¹

LC/MS: $m/z = [M+H]^+ = 277$

Sản phẩm điều chế 4': (3R)-3-[3-(Morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin

Bước A: {(3S)-2-[(4-Methylphenyl)sulphonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl}methyl 4-methylbenzensulphonat

Quy trình giống như bước A của sản phẩm điều chế 1'.

Bước B: tert-Butyl 2-({(3R)-2-[(4-methylphenyl)sulphonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl}methyl)-3-(morpholin-4-yl)-3-oxopropanoat

Huyền phù chứa 1g NaH (60%) (25,08mMol) trong 30mL MTBE được bổ sung, từng giọt, dung dịch chứa 5g *tert*-butyl 3-morpholino-3-oxopropanoat (21,81mMol) trong 20mL MTBE khan. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ và sau đó hợp chất thu được trong bước A được bổ sung ở dạng bột. Hỗn hợp được khuấy tại 60°C trong 30 giờ. 100mL amoni clorua được bổ sung. Dung dịch sau phản ứng được chiết với diclometan. Pha hữu cơ được làm khô qua MgSO₄, lọc và cô cạn đến khô. Sau khi tinh

chế bởi sắc ký cột qua silica gel (diclometan/MeOH), sản phẩm mong muốn thu được ở dạng dầu.

^1H NMR (500 MHz; dmso- d_6) δ ppm: 7,63/7,59 (2d, 2 H), 7,3/7,26 (2d, 2 H); 7,13 (m, 2H), 7,09/6,97 (2t, 2 H), 4,64/4,55/4,36/4,28 (2AB, 2 H), 4,25/4,11 (2m, 1 H), 3,81 (m, 1 H), 3,73/3,48 (m, 4 H), 3,57-3,32 (m, 4 H), 2,51 (m, 2 H), 2,32/2,31 (2s, 3 H), 1,88/1,79 (2m, 2 H), 1,39/1,38 (2s, 9 H).

IR (ATR) cm^{-1} : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1731 (este); ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1644 (amit); ν : $-\text{SO}_2$: 1334-1156; ν : $>\text{C}-\text{O}-\text{C}<$: 1155; γ : $>\text{CH}-\text{Ar}$: 815-746-709

Bước C: Axit 2-((3R)-2-[(4-Metylphenyl)sulphonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl)metyl)-3-(morpholin-4-yl)-3-oxopropanoic

Dung dịch chứa 9,5g (17,97mMol) hợp chất thu được trong bước B trong 40mL dioxan được bổ sung, từng giọt, 20mL dung dịch HCl 4M trong dioxan. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 48 giờ và sau đó dung dịch được cô cạn đến khô. Sau khi làm khô, sản phẩm mong muốn thu được ở dạng dầu.

^1H NMR (400 MHz; dmso- d_6) δ ppm: 12,75 (m, 1 H), 7,6 (2*d, 2 H); 7,3 (2*d, 2 H), 7,1/6,95 (2*m, 4 H), 4,7/4,2 (d, 2 H), 4,25/4,12 (2*m, 1 H), 3,9-3,3 (m, 9 H), 2,55 (d, 2 H), 2,3 (2*s, 3 H), 1,8 (t, 2 H)

IR (ATR) cm^{-1} : ν : $-\text{OH}$: 3500 đến 2000; ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1727 (axit); ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1634 (amit); ν : $-\text{SO}_2$: 1330-1155

Bước D: 3-((3R)-2-[(4-Metylphenyl)sulphonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl)-1-(morpholin-4-yl)propan-1-on

Dung dịch chứa 7,80g (16,51mMol) hợp chất thu được trong bước C trong 100mL DMSO được bổ sung 1,16g (19,83mMol) natri clorua rắn và sau đó, từng giọt, 5mL nước. Hỗn hợp được khuấy tại 130°C trong 1 giờ và sau đó dung dịch được cô cạn đến ¾.

Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với diclometan và rửa lần lượt với dung dịch liti clorua bão hòa và sau đó là với dung dịch NaCl bão hòa. Pha hữu cơ sau đó được làm khô qua MgSO_4 , lọc và cô cạn đến khô. Sau khi tinh chế bởi sắc ký cột qua silica gel (xyclohexan/etyl axetat), sản phẩm mong muốn thu được ở dạng dầu.

^1H NMR (400 MHz; dmsO-d_6) δ ppm: 7,65 (d, 2 H), 7,3 (d, 2 H); 7,15/7 (2m, 4 H), 4,6 (d, 1 H), 4,25 (d, 1 H), 4,2 (m, 1 H), 3,5 (m, 4 H), 3,4 (2 m, 4 H), 2,6 (2 dd, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,3 (m, 2 H), 1,5 (quad., 2 H)

IR (ATR) cm^{-1} : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1639; ν : $-\text{SO}_2$: 1331-1156; γ : $>\text{CH-Ar}$: 815-675

Bước E: (3R)-2-[(4-Metylphenyl)sulphonyl]-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin

Dung dịch chứa 6,0g (14,0mMol) hợp chất thu được trong bước D trong 60mL MTBE và 14mL diclometan được bổ sung 1,06g (28mMol) LAH theo từng phần trong 5 phút. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 15 giờ. Được bổ sung, từng giọt, 1,5mL nước và khuấy trong 15 phút. Sau đó bổ sung từng giọt, 1,5mL dung dịch natri hydroxit 5M và khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với MTBE và diclometan. Huyền phù sau đó được lọc và kết tủa được rửa với MTBE và diclometan. Pha hữu cơ sau đó được làm khô qua MgSO_4 , lọc và cô cạn đến khô. Sau khi tinh chế bởi sắc ký cột qua silica gel (diclometan/ $\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$), sản phẩm mong muốn thu được ở dạng dầu.

^1H NMR (400 MHz; dmsO-d_6) δ ppm: 7,68 (d, 2 H), 7,32 (d, 2 H); 7,1 (đỉnh không được tách, 4 H), 4,65/4,23 (AB, 2 H), 4,2 (m, 1 H), 3,55 (t, 4 H), 2,7/2,6 (ABx, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,25 (t, 4 H), 2,2 (t, 2 H), 1,4/1,3 (2m, 4 H)

IR (ATR) cm^{-1} : ν : $-\text{SO}_2$: 1333-1158

Bước F: (3R)-3-[3-(Morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin

Dung dịch chứa 1,50g (3,62mMol) hợp chất thu được trong bước E trong 20mL metanol khan được bổ sung 2,0g (82,3mMol), theo từng phần, phôi tiện magiê. Hỗn hợp được khuấy dưới sóng siêu âm trong 96 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc, chất rắn được rửa vài lần với metanol, và chất sau lọc được cô cạn đến khô. Sau khi tinh chế bởi sắc ký cột qua silica gel (diclometan/EtOH/NH₄OH), sản phẩm mong muốn thu được ở dạng dầu.

¹H NMR (400 MHz ; dmso-d₆) δ ppm: 7,3 (d, 2 H), 7,1 (t, 2 H); 7,1 (d + t, 3 H), 7 (d, 2 H), 3,9 (s, 2 H), 3,55 (t, 4 H), 2,75 (m, 1 H), 2,72/2,45 (dd, 2 H), 2,35 (t, 4 H), 2,25 (t, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,45 (m, 2 H)

IR (ATR) cm⁻¹: ν: >NH₂+ /NH⁺ : 3500-2300; ν: >C-O-C<: 1115

Khối phổ phân giải cao (ESI⁺/FIA/HR):

Công thức thực nghiệm: C₁₆H₂₄N₂O

[M+H]⁺, theo tính toán: 261,1961

[M+H]⁺, theo thực nghiệm: 261,1959

Sản phẩm điều chế 5': (3S)-3-[2-(3,3-Diflopi-peridin-1-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua

Quy trình như đối với sản phẩm điều chế 2', thay thế morpholin sử dụng trong bước A bằng 3,3-diflo-1-piperidin.

¹H NMR: δ (400 MHz; dmso-d₆; 300K): 11,3 (m, 1H, NH⁺); 10,2-9,8 (m, 2H, NH₂⁺); 7,25 (m, 4H, Hs thơm, tetrahydroisoquinolin); 4,3 (broad s, 2H, Hs béo, CH tetrahydroisoquinolin); 4,0-3,3 (m, 7H, Hs béo); 3,15-2,95 (dd, 2H, Hs béo, CH tetrahydroisoquinolin); 2,4-1,9 (m, 6H, Hs béo, H 3,3-diflo-1-piperidin)

IR: ν : $\text{NH}^+/\text{NH}_2^+$: giữa 300 và 2500 cm^{-1} ; ν : C-F: 1204 cm^{-1}

Sản phẩm điều chế 6': (3S)-3-[2-(3-Metoxiazetidin-1-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua

Quy trình như đối với sản phẩm điều chế 2', thay thế morpholin sử dụng trong bước A bằng 3-metoxiazetidin.

^1H NMR: δ (400 MHz; dmso- d_6 ; 300K): 11,3 (m, 1H, NH^+); 10,00 (m, 2H, NH_2^+); 7,20 (m, 4H, Hs thơm, tetrahydroisoquinolin); 4,4 (m, 1H, H béo, 3-metoxi azetidine); 4,30 (s, 2H, Hs béo, tetrahydroisoquinolin); 4,2 -3,45 (m, 4H, 3-metoxiazetidine); 4,2 -3,6 (m, 3H, Hs béo); 3,1 và 2,95 (dd, 2H, Hs béo); 3,25 (s, 3H, OCH_3)

Sản phẩm điều chế 7': (3S)-3-Metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua

Quy trình như đối với sản phẩm điều chế 1', thay thế [(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]metanol sử dụng trong bước A bằng [(3R)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]metanol.

Sản phẩm điều chế 1'': N-(4-{[*tert*-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-amin

Bước A: 4-{[*tert*-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}anilin

Hợp chất có tên trên tiêu đề thu được bắt đầu từ 4-aminophenol trong THF trong imidazol và *tert*-butyl(dimetyl)silyl clorua theo phương thức được mô tả trong tài liệu (S. Knaggs *et al*, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 3(21), 4002-4010; 2005).

^1H NMR: δ (400 MHz; dmso- d_6 ; 300K): 6,45-6,55 (dd, 4H, Hs thơm); 4,60 (m, 2H, $\text{NH}_2\text{-Ph}$); 0,90 (s, 9H, Si $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,10 (s, 6H, Si $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

IR: ν : $-\text{NH}_2^+$: 3300-3400 cm^{-1}

Bước B: N-[4-[*tert*-Butyl(dimetyl)silyl]oxyphenyl]-1-metyl-pyrazol-4-amin

Dung dịch chứa 30,8g (0,137 mol) của hợp chất của bước A trong 525mL toluen khan được bổ sung lần lượt 29,8g natri *tert*-butylat (0,310 mol), 4,55g Pd₂(dba)₃ (cũng liên quan đến tris(dibenzylideneaxeton)dipalladium(0)) (4,96mMol), 4,81g 2-di-*tert*-butylphosphino-2',4',6'-tri-isopropyl-1,1'-biphenyl (9.91mMol) và 12,8mL 4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol (0.124 mol). Hỗn hợp được khử khí dưới argon trong 30 phút và sau đó đem hồi lưu trong 3 giờ. Nó được đem làm lạnh. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn đến khô và sau đó đem hấp thu trong diclometan, lọc qua xelit và sau đó lại đem cô cạn đến khô. Phần còn lại sau đó được tinh chế bởi sắc ký qua silica gel (gradient CH₂Cl₂/AcOEt) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn.

¹H NMR: δ (400 MHz; dms_o-d₆; 300K): 7,55 (s, 1H, pyrazol); 7,23 (s, 1H, pyrazol); 7,18 (broad s, 1H, NH₂-Ph); 6,64 (m, 4H, Hs thơm); 3,77 (s, 3H, CH₃-pyrazol); 0,90 (s, 9H, Si (CH₂)₂CH(CH₃)₂); 0,12 (s, 6H, Si (CH₂)₂CH(CH₃)₂)

IR: ν -NH⁺: 3275 cm⁻¹; ν Ar và C=N: 1577 và 1502 cm⁻¹; ν -Si-C-: 1236 cm⁻¹; ν -Si-O-: 898 cm⁻¹; ν -Si-C-: 828, 774 cm⁻¹

Sản phẩm điều chế 2": N-(4-{[*tert*-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)-1-metyl-1*H*-indol-5-amin

Quy trình giống như Sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol sử dụng trong bước B bằng 5-bromo-1-metyl-1*H*-indol.

Sản phẩm điều chế 3": N-(4-{[*tert*-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1*H*-indol-5-amin

Bước A: 5-Bromo-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1*H*-indol

Huyền phù chứa NaH (4,5g; 112mMol) trong THF khan (300mL) đặt ở nhiệt độ 0°C được bổ sung, theo từng phần, 5-bromo-1*H*-indol (10,4g; 51mMol). Sau khi khuấy

trong 20 phút tại 0°C, 4-(2-cloetyl)morpholin hydroclorua (10,4g; 56mMol) được bổ sung theo từng phần qua 1 giờ. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được đặt ở nhiệt độ 80°C trong 5 giờ. Sau đó nó được đổ lên hỗn hợp natri bicacbonat lỏng và diclometan. Pha lỏng được chiết với diclometan. Pha hữu cơ được làm khô MgSO₄, và cô cạn đến khô, và phần còn lại được tinh chế qua silica gel (gradient CH₂Cl₂/MeOH) để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng dầu.

¹H NMR: δ (400 MHz; CDCl₃; 300K): 7,75 (d, 1H); 7,30 (dd, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,15 (d, 1H); 6,40 (d, 1H); 4,20 (t, 2H); 3,70 (m, 4H); 2,75 (t, 2H); 2,45 (m, 4H)

Bước B: 5-Bromo-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-indol

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol sử dụng trong bước B bằng hợp chất thu được trong bước A.

¹H NMR: δ (400 MHz; dmso-d₆; 300K): 7,35 (d, 1H); 7,15 (s, 1H); 6,85 (d, 3H); 6,70 (d, 2H); 7,30 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 4,20 (t, 2H); 3,55 (m, 4H); 2,65 (t, 2H); 2,45 (m, 4H); 1,45 (s, 9H); 0,15 (s, 6H)

Sản phẩm điều chế 4": N-(4-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-amin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 2", thay thế 5-bromoindol trong bước A bằng 5-bromo-2,3-dihydro-1H-indol.

Sản phẩm điều chế 5": N-(4-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)-4-floanilin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol sử dụng trong bước B bằng 1-bromo-4-flobenzen.

Sản phẩm điều chế 6": N-(4-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-3-flo-4-metylanilin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol sử dụng trong bước B bằng 4-bromo-2-flo-1-metylbenzen.

Sản phẩm điều chế 7": N-(4-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-1-metyl-1*H*-indazol-5-amin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol sử dụng trong bước B bằng 5-bromo-1-metyl-1*H*-indazol.

Sản phẩm điều chế 8": 4-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-*N*-phenylanilin

Dung dịch chứa 12g 4-anilinophenol (64,7mMol) trong 200mL axetonitril được bổ sung, ở nhiệt độ môi trường, 6,7g imidazol (97,05mMol) và 11,7g *tert*-butyl-(clo)dimetylsilane (77,64mMol). Hỗn hợp được khuấy tại 70°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được đổ vào nước và chiết với ete. Pha hữu cơ được làm khô qua magiê sulphat, sau đó lọc và cho bay hơi đến khô. Sản phẩm thô thu được theo đó được tinh chế bởi sắc ký qua silica gel (gradient dầu ete/diclorometan). Sản phẩm có tên trên tiêu đề thu được ở dạng bột.

¹H NMR: δ (400 MHz; dmso-d₆; 300K): 7,84 (s, 1H NH); 7.17 (t, 2H anilin); 6,98 (d, 2H phenoxy); 6,94 (d, 2H anilin); 6,76 (d, 2H phenoxy); 6,72 (t, 1H anilin); 0,95 (s, 9H *tert*-butyl); 0,15 (s, 6H dimetyl)

IR: ν: >NH: 3403 cm⁻¹; >Ar: 1597 cm⁻¹

Sản phẩm điều chế 9": 4-Benzylloxy-*N*-phenyl-anilin

Dung dịch chứa 4-hydroxy-*N*-phenyl-anilin (30g; 162mMol) trong axetonitril (400mL) được bổ sung 58g Cs₂CO₃ (178mMol) và khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường. Benzyl bromua (22,5mL; 178mMol) được bổ sung từng giọt và sau đó hỗn hợp

phản ứng được đem hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi lọc và rửa với axetonitril, chất sau lọc được cô cạn và tinh chế bởi sắc ký qua silica gel (gradient dầu ete/AcOEt). Sản phẩm trên tiêu đề sau đó thu được dưới dạng một chất rắn không màu.

Sản phẩm điều chế 10": N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-3-flo-4-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]anilin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 3", thay thế 5-bromo-1*H*-indol sử dụng trong bước A bằng 4-bromo-2-flophenol.

¹H NMR: δ (400 MHz; dmso-d₆; 300K): 7,75 (d, 1H); 7 (dd, 1H); 6,9 (d, 2H); 6,75 (m, 3H); 6,7 (ddd, 1H); 4,05 (t, 2H); 3,6 (t, 4H); 2,65 (t, 2H); 2,45 (t, 4H); 0,95 (s, 9H); 0,2 (s, 6H)

Sản phẩm điều chế 11": N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)pyridin-4-amin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol sử dụng trong bước B bằng 4-bromopyridin.

IR: ν -NH-: 3200 và 2500 cm⁻¹; ν -Si-O-: 902 cm⁻¹; ν -Si-C-: 820 cm⁻¹

Sản phẩm điều chế 12": 3-[(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)amino]benzonitril

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol sử dụng trong bước B bằng 1-bromo-3-flobenzen.

Sản phẩm điều chế 14": N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-3,4-difloanilin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol sử dụng trong bước B bằng 4-bromo-1,2-diflobenzen.

Sản phẩm điều chế 15": 4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-N-{4-[(3,3-diflopipeidin-1-yl)metyl]phenyl}anilin

Bước A: 1-(4-Bromobenzyl)-3,3-diflopipeidin

Dung dịch chứa 4-bromobenzandehit (500mg; 2,7mMol) trong 12mL diclometan được bổ sung, theo trình tự, 3,3-diflopipeidin hydroclorua (470mg; 3mMol), natri triacetoxyborohydrit (860mg; 4mMol) và axit axetic (0,17mL; 3mMol). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được đổ qua hỗn hợp natri bicacbonat lỏng và diclometan. Pha lỏng được chiết với diclometan. Pha hữu cơ được làm khô qua MgSO_4 , cô cạn đến khô và phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký qua silica gel (gradient $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng dầu.

^1H NMR: δ (400 MHz; $\text{dmsO}-d_6$; 300K): 7,55 (dd, 2H); 7,25 (dd, 2H); 3,55 (s, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,35 (t, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,65 (m, 2H)

Bước B: 4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-N-{4-[(3,3-diflopipeidin-1-yl)metyl]phenyl}anilin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol sử dụng trong bước B bằng 1-[(4-bromophenyl)metyl]-3,3-diflo-piperidin.

Sản phẩm điều chế 16": N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)quinolin-6-amin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol sử dụng trong bước B bằng 6-bromo-quinolin.

IR: ν -NH-: 3300 cm^{-1}

Sản phẩm điều chế 17": N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-2-methylpyridin-4-amin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol sử dụng trong bước B bằng 4-bromo-2-methyl-pyridin.

IR: ν -NH-: 3200 và 3100 cm^{-1}

Sản phẩm điều chế 18": N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-1-methyl-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-amin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol sử dụng trong bước B bằng 5-bromo-1-methyl-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (thu được theo phương thức từ tài liệu Heterocycles, 60(4), 865, 2003).

IR: ν :-NH-: 3278 cm^{-1} ; ν : nửa thơm -C=C-: 1605 cm^{-1}

Sản phẩm điều chế 19": N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)pyridin-3-amin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol sử dụng trong bước B bằng 3-bromo-pyridin.

Sản phẩm điều chế 20": 4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-N-{4-[(3,3-difloperidin-1-yl)ethyl]phenyl}anilin

Bước A: 2-(4-Bromophenyl)-1-(3,3-difloperidin-1-yl)ethanon

Dung dịch chứa axit 4-bromophenylaxetic (4g; 18,6mMol) và 3,3-difloperidin hydroclorua (2,5g; 20,4mMol) trong diclometan (190mL) được bổ sung EDC (3,8g; 22,3mMol), HOBt (3g; 22,3mMol) và trietylamin (1,3mL; 593mMol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó được đổ qua hỗn hợp natri bicacbonat lỏng và etyl axetat. Pha loãng được chiết với etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa với 0,1N axit hydrochloric, với nước và với nước muối trước khi được làm khô qua

MgSO₄ và cô cạn đến khô. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký qua silica gel (gradient dầu ete/ ethyl axetat) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn.

¹H NMR: δ (400 MHz; dmso-d₆; 300K): 7,5 (d, 2H); 7,2 (d, 2H); 3,8 (t, 2H); 3,7 (s, 3H); 3,5 (t, 2H); 2 (m, 2H); 1,6 (m, 2H)

Bước B: 1-[2-(4-Bromophenyl)ethyl]-3,3-difloperidin

Dung dịch chứa hợp chất của bước A (4,6g; 14,5mMol) trong THF khan (145mL) được bổ sung 1M dung dịch borane dimetyl sulphit trong THF (14,5mL; 14,5mMol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 3 giờ và sau đó dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được xử lý với metanol (50mL) và sau đó với 5N HCl (5,8mL). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường và cho hồi lưu trong 3 giờ, pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh tới 8 với dung dịch natri bicacbonat bão hòa; pha loãng được chiết với diclometan. Pha hữu cơ được làm khô qua MgSO₄ và cô cạn đến khô, và phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký qua silica gel (gradient CH₂Cl₂/MeOH) để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng dầu.

¹H NMR: δ (400 MHz; dmso-d₆; 300K): 7,45 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 2,71 (m, 2H); 2,69 (t, 2H); 2,58 (dd, 2H); 2,45 (dd, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,63 (m, 2H)

Bước C: 4-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}-N-{4-[(3,3-difloperidin-1-yl)ethyl]-phenyl}aniline

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol sử dụng trong bước B bằng hợp chất của bước B.

¹H NMR: δ (400 MHz; dmso-d₆; 300K): 7,7 (s, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,39 (t, 2H); 7,31 (t, 1H); 7,0 (m, 4H); 6,9 (d, 2H); 6,81 (d, 2H); 5,05 (s, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,6 (t, 2H); 2,5 (t, 2H); 2,45 (t, 2H); 1,89 (m, 2H); 1,68 (m, 2H)

Sản phẩm điều chế 21": 4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-N-{4-[2-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)ethyl]phenyl}anilin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 19", thay thế 3,3-diflopiperidin hydroclorua trong bước A bằng 3,3-diflopyrrolidin hydroclorua.

^1H NMR: δ (400 MHz; dmso- d_6 ; 300K): 7,7 (s, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,35 (t, 2H); 7,34 (t, 1H); 7,05-6,85 (m, 8H); 5,05 (s, 2H); 2,9 (t, 2H); 2,75-2,25 (m, 8H)

Sản phẩm điều chế 22": N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-2,6-dimethylpyridin-4-amin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol sử dụng trong bước B bằng 4-bromo-2,6-dimethylpyridin.

IR: ν : -NH-: 3300 và 2700 cm^{-1} ; ν :-Si-O-: 900 cm^{-1} ; ν : -Si-C-: 823 cm^{-1}

Sản phẩm điều chế 23": N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-pyrazol-4-amin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 2", thay thế 5-bromoindol sử dụng trong bước A bằng 4-bromo-1H-pyrazol.

^1H NMR: δ (400 MHz; dmso- d_6 ; 300K): 7,61 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 6,65 (m, 4H); 4,15 (t, 2H); 3,55 (t, 4H); 2,7 (t, 2H); 2,4 (t, 4H); 0,95 (s, 9H); 0,15 (s, 6h)

Sản phẩm điều chế 24": N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-3-flopyridin-4-amin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol sử dụng trong bước B bằng 4-bromo-3-flo-pyridin.

IR: ν -NH-: 3200 và 3000 cm^{-1} ; ν -Si-O-: 900 cm^{-1} ; ν -Si-C-: 820 cm^{-1}

Sản phẩm điều chế 25": N-(4-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)imidazo[1,2-a]-pyridin-7-amin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol sử dụng trong bước B bằng 7-bromoimidazo[1,2-a]pyridin (được điều chế bắt đầu từ 4-bromopyridin-2-amin theo phương thức trong tài liệu: WO 2008124323 A1).

IR: ν -NH-: 3300-3000 cm^{-1} ; ν -C=N-: 1652 cm^{-1} ; ν -C=C-: 1610 cm^{-1} ; ν -Si-C-: 1236 cm^{-1} ; ν -Si-O-: 898 cm^{-1} ; ν -Si-C-: 828, 774 cm^{-1}

Sản phẩm điều chế 26": N-(4-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)-2-metyl-imidazo[1,2-a]pyridin-7-amin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol sử dụng trong bước B bằng -bromo-2-metyl-imidazo[1,2-a]pyridin (được điều chế bắt đầu từ 4-bromopyridin-2-amin theo phương thức trong tài liệu: A. J. Helliot et al J. Heterocyclic Chemistry 19, 1437, 1982).

IR: ν -NH-: 3300-3000 cm^{-1} ; ν -C=N-: 1652 cm^{-1} ; ν -C=C-: 1610 cm^{-1} ; ν -Si-C-: 1236 cm^{-1} ; ν -Si-O-: 898 cm^{-1} ; ν -Si-C-: 828, 774 cm^{-1}

Sản phẩm điều chế 27": N-(4-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)-6-metylpyridin-3-amin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol sử dụng trong bước B bằng 3-bromo-6-metyl-pyridin.

IR: ν -NH-: 3251 cm^{-1} ; ν nữa thơm -C=C-: 1605 cm^{-1}

Sản phẩm điều chế 28": N-(4-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)-5-flopyridin-3-amin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol sử dụng trong bước B bằng 3-bromo-5-flo-pyridin.

IR: ν -NH-: 3400-3000 cm^{-1} ; ν -C-F-: 1245 cm^{-1}

Sản phẩm điều chế 29": N-(4-([tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-2-metoxypyridin-4-amin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol sử dụng trong bước B bằng 4-bromo-2-metoxypyridin.

IR: ν -NH-: 3200 và 3000 cm^{-1} ; ν nửa thơm -C=C-: 1618, 1601 cm^{-1}

Sản phẩm điều chế 30": N-(4-([tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-2-(propan-2-yl)pyridin-4-amin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol sử dụng trong bước B bằng 4-bromo-2-(propan-2-yl)pyridin.

IR: ν -NH-: 3300 và 3100 cm^{-1}

Sản phẩm điều chế 31": N-(4-([tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-amin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol sử dụng trong bước B bằng 6-bromopyrazolo[1,5-a]pyrimidin.

IR: ν -NH-: 3272 cm^{-1} ; ν -C=N-: 1634 cm^{-1} ; ν -C=C-: 1616 cm^{-1}

Sản phẩm điều chế 32": N-(4-([tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-3,3a-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-amin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol sử dụng trong bước B bằng 6-bromo-3,3a-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin chuẩn bị theo như tài liệu (WO 2011015343) bắt đầu từ 4H-1,2,4-triazol-3-amin và 2-bromopropandial.

IR: ν -NH-: 3244 cm^{-1}

Sản phẩm điều chế 33": N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)pyridin-4-amin 1-oxit

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol sử dụng trong bước B bằng 4-bromopyridin 1-oxit chuẩn bị theo tài liệu (WO 2009117269) bắt đầu từ 4-bromopyridin.

IR: ν -NH-: 3246 cm^{-1} ; ν nửa thơm -C=C-: 1618 cm^{-1}

Khối phổ:

Công thức thực nghiệm: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$

$[\text{M}]^+$. theo thực nghiệm m/z: 316

$[\text{M-O}]^+$. theo thực nghiệm m/z: 300

$[\text{M-C}_4\text{H}_9]^+$. theo thực nghiệm m/z: 259

Sản phẩm điều chế 34": N-[4-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxyphenyl]-1-metyl-pyridin-1-ium-4-amin clorua

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol sử dụng trong bước B bằng 4-bromo-1-metyl-pyridin-1-ium clorua chuẩn bị theo tài liệu bắt đầu từ 4-bromopyridin.

Sản phẩm điều chế 35": N-[4-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxyphenyl]-1-metyl-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-amin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol sử dụng trong bước B bằng 5-bromo-1-metyl-pyrazolo[3,4-b]pyridin được điều chế theo tài liệu (WO 2006052568).

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6) δ ppm: 8,33 (d, 1 H), 7,94 (bs, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 6,95 (d, 2 H), 6,76 (d, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H), 0,17 (s, 6 H)

IR (ATR) cm^{-1} : 3290 ν >OH; 1503 ν Ar; 1249 γ -Si-CH $_3$

Sản phẩm điều chế 36": N-[4-[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxyphenyl]-3-metyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-amin

Quy trình như với sản phẩm điều chế 1", thay thế 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol sử dụng trong bước B bằng 6-bromo-3-metyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin được điều chế theo tài liệu (WO 2011015343 và WO2011049917).

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6) δ ppm: 8,49 (d, 1 H), 8,4 (d, 1 H), 7,98 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7 (d, 2 H), 6,81 (d, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 0,98 (s, 9 H), 0,2 (s, 6 H)

IR (ATR) cm^{-1} : 3257 ν >NH

Các amin NHR $_3$ R $_4$ trong đó R $_3$ và R $_4$, độc lập với nhau, là nhóm aryl hoặc heteroaryl thu được theo quy trình mô tả trong tài liệu (Surry D.S. et al., Chemical Science, 2011, 2, 27-50, Charles M.D. et al., Organic Letters, 2005, 7, 3965-3968). Phản ứng bảo vệ nhóm chức hydroxy của 4-anilinophenol được mô tả trong sản phẩm điều chế 8" có thể được áp dụng cho các amin bậc hai khác nhau (như được định nghĩa trên đây) có một hoặc nhiều nhóm chức hydroxy, khi chúng có sẵn trong thương mại. Ngoài ra, các amin bậc hai có ít nhất nhóm thế hydroxy có thể được tổng hợp trực tiếp trong một dạng được bảo vệ, ví dụ bắt đầu từ chất mà nhóm chức hydroxy được bảo vệ trước đó. Trong các nhóm bảo vệ, -butyl(dimetyl)silyloxy và benzyloxy được đặc biệt ưu tiên.

Trong các amin NHR $_3$ R $_4$ có nhóm thế hydroxy được sử dụng để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế có thể đề cập đến: 4-(4-toluidino)phenol, 4-(4-cloanilino)phenol, 4-(3-flo-4-metylanilino)phenol, 4-[4-(triflometoxy)anilino]phenol, 4-[4-hydroxyanilino]phenol, {4-[(1-metyl-1H-indol-6-yl)amino]phenyl}metanol, 4-(2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamino)phenol, 4-[(1-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-

yl)amino]phenol, 4-[(1-metyl-1H-indol-6-yl)amino]phenol, 4-[(1-metyl-1H-indol-6-yl)amino]xyclohexanol, 4-[(1-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny)amino]phenol, 4-[(4-metyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)amino]phenol, 4-[4-(dietyl-amino)anilino]-phenol, 4-(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylamino)phenol, 4-[(1-metyl-1H-indazol-5-yl)amino]phenol, 4-[(1'-metyl-1',2'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)amino]phenol, 4-[(1,3,3-trimetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]phenol, 4-[4-metoxi-3-(triflometyl)anilino]phenol, 4-[4-(metylsulphanyl)-3-(triflometyl)anilino]phenol, 2-flo-4-[(1-metyl-1H-indol-5-yl)amino]phenol, 4-[(1-etyl-1H-indol-5-yl)amino]phenol, 4-[(1-etyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]phenol, 4-[(1-isopropyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]phenol, 4-(butylamino)phenol, 3-[(1-metyl-1H-indol-5-yl)amino]-1-propanol, 4-[(1-metyl-1H-indol-5-yl)amino]-1-butanol, 4-[(3-flo-4-metylphenyl)amino]phenol, 4-[(3-clo-4-metylphenyl)amino]phenol, 4-[(4-flophenyl)amino]phenol, 4-[(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)amino]phenol, 4-[(4-flophenyl)amino]phenol, 4-[(2-flophenyl)amino]phenol, 4-[(3-flophenyl)amino]phenol, 4-[(2,4-diflophenyl)amino]phenol, 4-[(3,4-diflophenyl)amino]phenol, 3-[(4-hydroxyphenyl)amino]benzonitril, 4-[(3-metoxi-phenyl)amino]phenol, 4-[(3,5-diflophenyl)-amino]phenol, 4-[(3-metylphenyl)amino]phenol, 4-[(4-hydroxyphenyl)amino]benzonitril, 4-[(3-clophenyl)amino]phenol, 4-(pyrimidin-2-ylamino)phenol, 4-[(xyclobutyl-metyl)amino]phenol, 2-[(4-hydroxyphenyl)amino]benzonitril, 4-[[[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]amino]phenol, 4-[(xyclopropylmetyl)amino]phenol, 4-[[[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl]amino]phenol, 4-(but-2-yn-1-ylamino)phenol, 4-(pyrazin-2-ylamino)-phenol, 4-(pyridin-2-ylamino)phenol, 4-(pyridazin-3-ylamino)phenol, 4-(pyrimidin-5-yl-amino)phenol, 4-(pyridin-3-ylamino)phenol, 4-[(3,5-diflo-4-metoxi-phenyl)amino]-phenol, 4-(pyridin-4-ylamino)phenol, 4-[(3-flo-4-metoxi-phenyl)amino]phenol, 2-(phenylamino)pyrimidin-5-ol, 5-[(4-hydroxyphenyl)amino]-2-metoxibenzonitril, 4-[[3-(triflometyl)phenyl]amino]phenol, 4-(metyl-amino)phenol, 4-(etyl-amino)phenol và 4-(propan-2-ylamino)phenol.

Nhóm chức hydroxy của các amin bậc hai được liệt kê trên đây được bảo vệ trước đó bởi nhóm bảo vệ thích hợp để liên hợp bất kỳ với dẫn xuất axit của hợp chất có công thức (VII) như được định nghĩa trong quy trình chung trước đó.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

Bước A: Metyl 3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxylat

Dung dịch chứa 2g hợp chất của sản phẩm điều chế 1 trong 20mL diclometan được bổ sung, ở nhiệt độ môi trường, 5,5mL N,N,N-trietylamin (6,96mMol), hợp chất của sản phẩm điều chế 1' (6,96mMol), và sau đó là 0,94g hydroxybenzotriazol (HOBT) và 1,34g 1-etyl-3-(3'-dimetylaminopropyl)-carbodiimit (EDC) (6,96mMol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm; sau đó được đổ lên dung dịch amoni clorua và chiết với etyl axetat. Pha hữu cơ sau đó được làm khô qua magiê sulphat, và sau đó lọc và cô cạn đến khô. Sản phẩm thô thu được sau đó được tinh chế bởi sắc ký qua silica gel (gradient heptan/AcOEt) để thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR: δ (400 MHz; dmso- d_6 ; 300K): 7,2-6,8 (m, 4H, Hs thơm, H tetrahydroisoquinolin); 7,10 (s, 1H, H thơm, benzodioxol); 6,92 (s, 1H, H thơm, benzodioxol); 6,25 (m, 1H, H tetrahydroindolizin); 6,10 (s, 2H, Hs béo, OCH_2O); 4,80 (m, 1H, H béo, H tetrahydroisoquinolin); 4,20 (m, 1H, H béo, H tetrahydroisoquinolin); 4,1-3,5 (m, 3H); 3,60 (s, 3H, COOCH_3); 2,90 (m, 2H, Hs béo, H tetrahydroindolizin); 2,45 (m, 2H, Hs béo, H tetrahydroisoquinolin); 1,70 (m, 4H, Hs béo, H tetrahydroindolizin); 0,80 (m, 3H, Hs béo, $\text{CH}_3\text{-THIQ}$).

IR: ν : $>\text{C}=\text{O}$ 1694 cm^{-1} (este liên hợp); ν : $>\text{C}=\text{O}$ 1624 cm^{-1} (amit); ν : $>\text{C}-\text{Ar}$ $772-742\text{ cm}^{-1}$

Bước B: Liti 3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxylat

Dung dịch chứa 8,26mMol hợp chất của bước A trong 24mL dioxan được bổ sung dung dịch chứa liti hydroxit (675mg, 16,1mMol). Hợp chất được đặt trong lò vi sóng tại 140W, 100°C trong 2 giờ 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cho bay hơi. Chất rắn thu được từ đó được làm khô ở nhiệt độ 40°C trong lò có P_2O_5 .

Bước C: N-(4-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

Dung dịch chứa 4,73mMol hợp chất của bước B trong 47mL diclometan được bổ sung, từng giọt, 1,2mL oxalyl clorua ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 11 giờ và sau đó được cho bay hơi đồng thời vài lần với diclometan. Sản phẩm thu được được huyền phù hóa trong 37mL diclometan và sau đó được bổ sung vào dung dịch chứa 7,1mMol hợp chất thu được trong sản phẩm điều chế 2" trong 10mL diclometan trong 0,6mL pyridin (7,1mMol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn, tinh chế bởi sắc ký qua silica gel (gradient diclometan/metanol) để thu được sản phẩm mong muốn.

Bước D: N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

Dung dịch chứa 2,3mMol hợp chất thu được trong bước C trong 4mL metanol được bổ sung 0,646g (11,5mMol) kali hydroxit hòa tan trong 8mL metanol. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha

loãng với diclometan và rửa lần lượt với dung dịch HCl 1N, dung dịch NaHCO₃ bão hòa và sau đó là dung dịch NaCl bão hòa cho đến khi đạt pH trung hòa. Pha hữu cơ được làm khô qua magiê sulphat, lọc và cô cạn. Sản phẩm thô thu được được tinh chế qua silica gel (gradient diclometan/metanol) và sau đó được làm khô lạnh để thu được sản phẩm mong muốn.

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₄₂H₃₈CN₄O₅

[M+H]⁺, theo tính toán: 679,2920

[M+H]⁺, theo thực nghiệm: 679,2908

Ví dụ 2. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-([(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-{1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-indol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit hydroclorua

Quy trình như được mô tả trong các bước A đến bước D của ví dụ 1 sử dụng các chất thích hợp. Sau bước tinh chế trên silica gel (Bước D), chất rắn sau đó được hòa tan trong diclometan và 2mL HCl 1N trong ete được bổ sung. Toàn bộ hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ và sau đó cho bay hơi đến khô. Hydroclorua thu được trong hỗn hợp nước/axetonitril cho đến khi hòa tan hoàn toàn và sau đó được đem làm khô lạnh.

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:theo thực nghiệm)

%C=69.32:68.93; %H=5.94:5.74; %N=8.6:8.51; %Cl=4.35:4.6

Trừ khi được đề cập đến, hợp chất của các ví dụ sau đây được tổng hợp theo quy trình sử dụng trong ví dụ 1, trong bước A: (i) axit thích hợp thu được theo một trong các sản phẩm điều chế từ 1 đến 18 và (ii) hợp chất tetrahydroisoquinolin thích hợp thu được theo một trong các sản phẩm điều chế từ 1' đến 7' và, trong bước C: (iii) amin NHR₃R₄

thích hợp (một danh sách không đầy đủ được đề xuất trong sản phẩm điều chế từ 1" đến 36").

Ví dụ 3. 6-(5-Clo-2-{{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrol[1,2-a]pyrazin-8-carboxamit hydroclorua

Quy trình như đối với ví dụ 1, thay thế, một mặt, hợp chất của sản phẩm điều chế 1 sử dụng trong bước A với hợp chất của sản phẩm điều chế 2 và, mặt khác, hợp chất của sản phẩm điều chế 1" sử dụng trong bước C bằng N-(4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)-1-metyl-1H-indol-5-amin, được hiểu rằng sản phẩm thu được từ đó không trải qua bước chuyển đổi thành muối với sự có mặt của HCl trong ete như được mô tả trong bước D của ví dụ 1. Hợp chất thu được từ đó được loại bảo vệ trong 10 đương lượng axit trifloaxetic trong diclometan (10mL/mmol) ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Sản phẩm được tách bằng cách cô cạn hỗn hợp phản ứng đến khô. Cuối cùng, nó được trải qua bước chuyển đổi thành muối với sự có mặt của HCl trong ete.

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết: thực nghiệm)

%C=67,99:65,52; %H=5,28:4,49; %N=9,91:9,24; %Cl=10,03:9,95; %Cl=5,02:5,45

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{40}H_{36}ClN_5O_3$

$[M+H]^+$, theo tính toán: 670,2585

$[M+H]^+$, theo thực nghiệm: 670,2587

Ví dụ 4. 3-[5-Clo-2-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcacbonyl)phenyl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-{1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-indol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-1-carboxamit

Vi phân tích nguyên tố: % theo thực nghiệm (lý thuyết)

%C=70,85(71,65);%H=5,39(5,88);%N=9,11(9,28);%Cl=4,48(4,7)

Ví dụ 5. 3-[5-Clo-2-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcacbonyl)phenyl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-{1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

Bước A: N-(4-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)-3-[5-clo-2-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcacbonyl)phenyl]-N-{1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

Dung dịch chứa 1,3g (1,45mMol) hợp chất của bước A trong 13mL axit axetic được bổ sung, ở nhiệt độ môi trường, natri xyanoborohydrit (900mg; 15mMol). Sau khi khuấy trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô cạn đến khô, và sau đó pha loãng với metanol (8mL) và xử lý với 1M dung dịch kali hydroxit trong metanol (6,3mL; 6,3mMol). Sau 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô cạn đến khô, và sau đó tinh chế qua sắc ký qua silica gel (gradient diclometan/metanol) và sau đó được làm khô lạnh để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng bột.

Vi phân tích nguyên tố: % theo thực nghiệm (lý thuyết)

%C=70,74(71,46);%H=5,74(6,13);%N=9(9,26);%Cl=4,46(4,69)

Ví dụ 6. N-(4-Hydroxyphenyl)-2-metyl-6-(7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrol[1,2-a]pyrazin-8-carboxamit hydroclorua

Quy trình giống như được mô tả trong ví dụ 7, trong bước A thay thế hợp chất của sản phẩm điều chế 2 bằng hợp chất của sản phẩm điều chế 4.

Vi phân tích nguyên tố: (%), lý thuyết:theo thực nghiệm)

%C=69,39;69,13; %H=5,69;4,98; %N=9,41;9,37; %Cl=4,76;4,65

Ví dụ 7. 6-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrol[1,2-a]pyrazin-8-carboxamit

Bước A: tert-Butyl 8-[(4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)(1-metyl-1H-indol-5-yl)-cacbamoyl]-6-(5-clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-phenyl)-3,4-dihydropyrol[1,2-a]pyrazin-2(1H)-carboxylat

Quy trình giống như phương thức được mô tả trong các bước A-C của ví dụ 1 sử dụng các hợp chất của các sản phẩm điều chế 2 và 1' trong bước A, và hợp chất của sản phẩm điều chế 2'' trong bước C.

Bước B: tert-Butyl 6-(5-clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-cacbonyl}phenyl)-8-[(4-hydroxyphenyl)(1-metyl-1H-indol-5-yl)cacbamoyl]-3,4-dihydropyrol[1,2-a]pyrazin-2(1H)-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất của bước A (1,1g; 1,25mMol) trong metanol (6mL) được bổ sung 1M dung dịch kali hydroxit trong metanol (6,2mL; 6,2mMol). Sau 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, metanol được cho bay hơi trong chân không và phần còn lại được hấp thu trong hỗn hợp chứa diclometan và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ hóa hợp được làm khô qua $MgSO_4$ và được cô cạn đến khô. Phần còn lại thu được được đem tinh chế bởi sắc ký qua silica gel (gradient $CH_2Cl_2/MeOH$) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn.

IR : ν: NH: 3450 cm^{-1} ; ν: CO: $1745\text{-}1620\text{ cm}^{-1}$

Bước C: tert-Butyl 6-(5-clo-2-[[[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-cacbonyl}phenyl)-8-[[4-[(2,2-dimetylpropanoyl)oxy]phenyl}(1-metyl-1H-indol-5-yl)cacbamoyl]-3,4-dihydropyrol[1,2-a]pyrazin-2(1H)-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất của bước B (0,7g; 0,93mMol) trong diclometan (7mL) được bổ sung, ở nhiệt độ môi trường, trietylamin (0,2mL; 1,39mMol) và sau đó là pivaloyl clorua (0,11mL; 0,93mMol). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được rửa với nước và nước muối, làm khô qua MgSO_4 và cô cạn đến khô. Phần còn lại thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không được phân tích.

Bước D: 2,2-Dimetyl 4-[[[6-(5-clo-2-[[[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrol[1,2-a]pyrazin-8-yl]cacbonyl}(1-metyl-1H-indol-5-yl)amino]phenyl propanoat

Dung dịch chứa hợp chất của bước trước (0,82g; 0,93mMol) trong diclometan (9mL) được bổ sung, tại 0°C , axit trifloaxetic (0,7mL; 13,9mMol) từng giọt. Sau khi khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ môi trường, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng và sau đó các pha được tách ra. Pha loãng được chiết với diclometan. Pha hữu cơ hóa hợp được làm khô qua MgSO_4 và cô cạn đến khô. Phần còn lại thu được được tinh chế bởi sắc ký qua silica gel (gradient $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn.

LC/MS: $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+ = 754,30$

Bước E: 2,2-Dimetyl 4-[[[6-(5-clo-2-[[[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydropyrol[1,2-a]pyrazin-8-yl]cacbonyl}(1-metyl-1H-indol-5-yl)amino]phenyl propanoat

Dung dịch chứa hợp chất của bước trước (0,41g; 0,54mMol) trong diclometan (2mL) được bổ sung, ở nhiệt độ môi trường, formandehit formandehit (48 μL ; 1,74mMol) và sau đó là natri triaxetoxymorhydrit (161mg; 0,76mMol). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với diclometan và sau đó rửa với

dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô qua MgSO_4 và cô cạn đến khô. Phần còn lại thu được được tinh chế bởi sắc ký qua silica gel (gradient $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). Sản phẩm mong muốn thu được ở dạng rắn.

LC/MS: $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+ = 768,32$

Bước F: 6-(5-Clo-2- $\{[(3\text{R})\text{-}3\text{-metyl-}3,4\text{-dihydroisoquinolin-}2(1\text{H})\text{-yl}] \text{cacbonyl}\}$ phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrol[1,2-a]pyrazin-8-carboxamit

Dung dịch chứa hợp chất của bước trước (0,25g; 0,32mMol) trong dioxan (1mL) được bổ sung dung dịch liti hydroxit (27mg; 0,65mMol) trong nước (1mL). Sau khi khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô cạn và pha loãng với dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết với CH_2Cl_2 . Pha hữu cơ được làm khô qua MgSO_4 và cô cạn đến khô. Phần còn lại thu được được tinh chế bởi sắc ký qua silica gel (gradient $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). Sản phẩm mong muốn thu được ở dạng rắn.

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%C=71,97:71,51; %H=5,6:5,25; %N=10,24:10,12

Ví dụ 8. 3-(5-Clo-2- $\{[(3\text{R})\text{-}3\text{-metyl-}3,4\text{-dihydroisoquinolin-}2(1\text{H})\text{-yl}] \text{cacbonyl}\}$ phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-{1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-indol-5-yl}indolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%C=69:69,16; %H=5,41:4,82; %N=8,75:8,69; %Cl=4,43:4,13

Ví dụ 9. 6-(5-Flo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-flophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrol[1,2-a]pyrazin-8-carboxamit hydroclorua

Quy trình giống như đối với ví dụ 1, thay thế, một mặt, hợp chất của sản phẩm điều chế 1 sử dụng trong bước A bằng hợp chất của sản phẩm điều chế 6 và, mặt khác, hợp chất của sản phẩm điều chế 1" sử dụng trong bước C bằng hợp chất của sản phẩm điều chế 5", được hiểu rằng sản phẩm thu được không phải trải qua bước chuyển đổi thành muối với HCl trong ete như được mô tả trong bước D của ví dụ 1. Hợp chất thu được được loại bảo vệ trong 10 đương lượng axit trifloaxetic trong diclometan (10mL/mmol) ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Sản phẩm sau đó được tách bằng cách cô cạn hỗn hợp phản ứng đến khô. Cuối cùng, nó được trải qua bước chuyển đổi thành muối với HCl trong ete.

Vi phân tích nguyên tố: (%), lý thuyết:thực nghiệm)

%C=67,83:67,41; %H=5,08:4,61; %N=8,55:8,39; %Cl=5,41:5,28

Ví dụ 10. 6-(5-Flo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(3-flo-4-metylphenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrol[1,2-a]pyrazin-8-carboxamit hydroclorua

Quy trình như đối với ví dụ 1, thay thế, một mặt, hợp chất của sản phẩm điều chế 1 sử dụng trong bước A bằng hợp chất của sản phẩm điều chế 6 và, mặt khác, hợp chất của Sản phẩm điều chế 1" sử dụng trong bước C bằng hợp chất của sản phẩm điều chế 6", được hiểu rằng sản phẩm thu được không phải trải qua bước chuyển đổi thành muối với HCl trong ete như được mô tả trong bước D của ví dụ 1. Hợp chất thu được được loại bảo vệ trong 10 đương lượng axit trifloaxetic trong diclometan (10mL/mmol) ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Sản phẩm sau đó được tách bằng cách cô cạn hỗn hợp phản ứng đến khô. Cuối cùng, nó được trải qua bước chuyển đổi thành muối với HCl trong ete.

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%C=68,21:68,29; %H=5,27:4,91; %N=8,37:8,34; %Cl=5,3:5,17

Ví dụ 11. N-(4-Hydroxyphenyl)-6-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrol[1,2-a]pyrazin-8-carboxamit hydroclorua

Quy trình giống như đối với ví dụ 1, thay thế, một mặt, hợp chất của sản phẩm điều chế 1 sử dụng trong bước A bằng hợp chất của sản phẩm điều chế 7 và, mặt khác, hợp chất của sản phẩm điều chế 1" sử dụng trong bước C bằng N-(4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)-1-metyl-1H-indazol-5-amin, được hiểu rằng sản phẩm thu được không phải trải qua bước chuyển đổi thành muối với HCl trong ete như được mô tả trong bước D của ví dụ 1. Hợp chất thu được được loại bảo vệ trong 10 đương lượng axit trifloaxetic trong diclometan (10mL/mmol) ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Sản phẩm sau đó được tách bằng cách cô cạn hỗn hợp phản ứng đến khô. Cuối cùng, nó được trải qua bước chuyển đổi thành muối với HCl trong ete.

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%H=5,2:4,83; %N=11,72:11,64; %Cl=4,94:5,34; %C=66,99:66,19

Ví dụ 12. 6-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrol[1,2-a]pyrazin-8-carboxamit hydroclorua

Quy trình giống như đối với ví dụ 1, thay thế, một mặt, hợp chất của sản phẩm điều chế 1 sử dụng trong bước A bằng hợp chất của sản phẩm điều chế 7 và, mặt khác, hợp chất của sản phẩm điều chế 1" sử dụng trong bước C bằng N-(4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)-1-metyl-1H-indazol-5-amin, được hiểu rằng sản phẩm thu được không phải trải qua bước chuyển đổi thành muối với HCl trong ete như được mô tả trong bước D của ví dụ 1. Hợp chất thu được được loại bảo vệ trong 10 đương

lượng axit trifloaxetic trong diclometan (10mL/mmol) ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Sản phẩm sau đó được tách bằng cách cô cạn hỗn hợp phản ứng đến khô. Cuối cùng, nó được trải qua bước chuyển đổi thành muối với HCl trong ete.

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:theo thực nghiệm)

%C=66,19:65,83; %H=5,13:4,99; %N=11,88:11,85; %Cl=5,01:5,36

Ví dụ 13. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%C=69,42:69,47; %H=5,96:5,58; %N=7,36:7,36; %Cl=4,66:4,42

Ví dụ 14. N-(4-Hydroxyphenyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-(6-{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%C=67,76:67,81; %H=5,81:5,63; %N=10,31:10,13; %Cl=4,35:4,22

Ví dụ 15. 7-Amino-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit hydroclorua

Bước A: Metyl 3'-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5',6'-dihydro-8'H-spiro[1,3-dioxolan-2,7'-indolizin]-1'-carboxylat

Quy trình như với phương thức của bước A của ví dụ 1, thay thế hợp chất của sản phẩm điều chế 1 bằng hợp chất của sản phẩm điều chế 8.

Bước B: Metyl 3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxylat

4,47mMol của hợp chất của bước A hòa tan trong 75mL THF được khuấy trong 37mL HCl 1M đến hồi lưu trong 15 giờ. 100mL nước và 100mL etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Được bổ sung 4g NaHCO₃ (4,7mMol) ở dạng bột cho đến khi đạt pH bazơ. Hợp chất được chiết với etyl axetat; pha hữu cơ được làm khô qua MgSO₄, lọc và cô cạn đến khô.

Bước C: Metyl 7-hydroxy-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxylat

Dung dịch chứa 4,47mMol hợp chất thu được trong bước B trong 30mL metanol được bổ sung, theo từng phần, 558 mg (14,75mMol) natri borohydrit. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. 50mL HCl 1M được bổ sung và metanol được cho bay hơi. Pha lỏng được trung hòa sử dụng NaHCO₃ và sau đó được chiết với diclometan. Pha hữu cơ được rửa lần lượt với H₂O, làm khô qua MgSO₄, lọc và cô cạn đến khô. Chất dầu thu được được tinh chế bởi sắc ký nhanh (gradient diclometan/etanol-ammoni) để thu được sản phẩm mong muốn.

Bước D: Metyl 3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-7-(prop-2-en-1-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxylat

Huyền phù chứa 331 mg (8,26mMol) natri hydrit trong 15mL THF khan được làm lạnh xuống 0°C được bổ sung 4,13mMol hợp chất thu được trong bước C. Huyền phù sau phản ứng được khuấy trong 15 phút tại 0°C, và sau đó trong 15 giờ ở nhiệt độ môi trường. Dung dịch sau phản ứng được thủy phân với dung dịch NH₄Cl. Hợp chất được chiết với etyl axetat, pha hữu cơ được làm khô qua MgSO₄, lọc và cô cạn đến khô. Chất dầu thu được được tinh chế bởi sắc ký nhanh (gradient xyclohexan/etyl axetat) để thu được sản phẩm mong muốn.

Bước E: N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-7-(prop-2-en-1-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

Quy trình như được mô tả trong các bước B và bước C của ví dụ 1 sử dụng các chất thích hợp.

Bước F: N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-7-hydroxy-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

Thực hiện phản ứng loại bảo vệ nhóm allyl trong 1,3-dimethylpyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion (còn được gọi là dimethylbarbiturat) và tetrakis(triphenylphosphin)palladi trong hỗn hợp metanol và diclometan.

Bước G: 7-Azido-N-(4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

Dung dịch chứa hợp chất của bước F (550mg; 0,72mMol) trong metylen clorua (6mL) được bổ sung, ở nhiệt độ môi trường, triethylamin (300 μ L; 1,8mMol) và mesyl clorua (0,14mL; 1,8mMol). Sau khi khuấy trong 20 phút, hỗn hợp phản ứng được cô cạn đến khô và sau đó pha loãng với 10mL DMSO. 470 mg NaN₃ ở dạng bột (7,2mMol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được để trong 20 tiếng ở nhiệt độ xung quanh và 20 tiếng tại 50°C. Sau đó nó được đổ vào hỗn hợp diclometan và nước. Pha hữu cơ được rửa 3 lần với nước và sau đó với nước muối, làm khô qua MgSO₄, và sau đó cô cạn đến khô để thu được sản phẩm mong muốn được sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước H: 7-Amino-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit hydroclorua

Dung dịch chứa 550 mg hợp chất của bước (0,7mMol) trong etanol (10mL) được bổ sung, ở nhiệt độ môi trường, 20 mg Pd/C 10%. Sau khi khuấy trong 15 giờ dưới áp suất 1 bar hydro, hỗn hợp phản ứng được đưa qua lọc Whatman và cô cạn đến khô. Sau khi tinh chế bởi sắc ký cột qua silica gel (diclometan/metanol gradient), chất rắn sau đó được hòa tan trong diclometan, và 2mL HCl 1N trong ete được bổ sung. Toàn bộ hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ và cho cô cạn đến khô. Hydroclorua thu được được hòa tan trong hỗn hợp nước/axetonitril cho đến khi tan hoàn toàn và sau đó làm đông khô để thu được hợp chất mong muốn ở dạng bột.

Vi phân tích nguyên tố: (%), lý thuyết:thực nghiệm)

%C=69,17;68,68; %H=5,51;5,09; %N=8,27;8,41; %Cl=5,24;5,28

Ví dụ 16. 3-(6-{[(3S)-3-(Hydroxymetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

Bước A: Metyl 3-(6-{[(3S)-3-(hydroxymetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxylat

Quy trình giống như bước A của ví dụ 1 sử dụng (3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ylmetanol.

Bước B: Metyl 3-(6-{[(3S)-3-[(prop-2-en-1-yloxy)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxylat

Huyền phù chứa NaH (703mg; 17,6mMol) trong THF (20mL) được bổ sung dung dịch chứa 7,8g hợp chất của bước A (16mMol) được hòa tan trong hỗn hợp THF (50mL) và DMF (30mL). Sau khi khuấy trong 1 giờ, bổ sung allyl bromua (1,7mL; 19mMol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó được đổ vào hỗn hợp etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa 3 lần với nước, và với dung dịch LiOH

bảo hòa, làm khô qua MgSO_4 và cô cạn đến khô. Sau khi tinh chế bởi sắc ký qua silica gel (gradient diclometan/metanol), sản phẩm mong muốn thu được ở dạng rắn.

^1H NMR: δ : (500MHz; dmso-d_6 ; 300K): 7,2-6,9 (m, 4H); 7,05 (m, 1H); 6,9 (m, 1H); 6,45-6,1 (m, 1H); 6,15 (m, 2H); 5,9-5,65 (m, 1H); 5,2-5,0 (m, 2H); 5,05-3,8 (m, 1H); 4,85-4,25 (m, 2H); 4,3-3,45 (m, 7H); 3,4-2,4 (m, 6H); 1,95-1,45 (m, 4H)

Bước C: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N-phenyl-3-(6-{[(3S)-3-[(prop-2-n-1-yloxy)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-1-carboxamit

Quy trình như trong bước B và bước C của ví dụ 1 sử dụng 4-(benzyloxy)-N-phenylanilin (4-(benzyloxy)-N-phenylanilin (so sánh với sản phẩm điều chế 9”).

Bước D: 3-(6-{[(3S)-3-(Hydroxymetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

Huyền phù chứa 5,1g (6,65mMol) hợp chất của bước C trong hỗn hợp chứa diclometan (7mL) và metanol (2mL) được bổ sung axit dimetylbarbituric (2,1g; 13,3mMol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (300mg; 0,3mMol). Sau khi khuấy trong 15 giờ tại 45°C , hỗn hợp phản ứng được đổ vào hỗn hợp chứa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa hai lần bằng nước, làm khô qua MgSO_4 , cô cạn đến khô và pha loãng với metanol (5mL). Hỗn hợp được khuấy trong 24 giờ trong môi trường hydro có mặt Pd/C (100 mg). Hỗn hợp phản ứng được đưa qua lọc Whatman, cô cạn đến khô, sau đó tinh chế qua sắc ký qua silica gel (gradient diclometan/metanol) và cuối cùng đem đông khô để thu được sản phẩm ở dạng bột.

Vi phân tích nguyên tố: %, theo thực nghiệm (lý thuyết)

%C=72,38(73); %H=5,22(5.5); %N=6,59(6,55)

Ví dụ 17. N-{3-Flo-4-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl}-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-
{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-
yl)indolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%C=67,12:66,79; %H=5,26:4,98; %N=6,96:7,17; %Cl=4,4:4,77

Ví dụ 18. 3-[6-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcacbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-{3-
flo-4-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl}-N-(4-hydroxyphenyl)indolizin-1-carboxamit
hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: %, theo thực nghiệm (lý thuyết)

%C=66,99(66,79);%H=4,93(5,1);%N=7,11(7,08);%Cl=4,46(4,48)

Ví dụ 19. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(5-metyl-2-{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-3,4-
dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-
carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%C=72,26:72,51; %H=6,48:6,13; %N=7,66:7,71; %Cl=4,85:4,95; %Cl=4,85:4,64

Ví dụ 20. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(2-{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-3,4-
dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-
carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%C=72:71,11; %H=6,32:5,94; %N=7,81:7,65; %Cl=4,94:5,08

Ví dụ 21. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-
yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(pyridin-4-yl)indolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%C=69,24:69,12; %H=4,74:4,23; %N=8,5:8,45; %Cl=5,38:5,2

Ví dụ 22. N-(4-Hydroxyphenyl)-6-(6-([(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenylpyrrolo[1,2-a]-pyrimidin-8-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%C=68,11:66,66; %H=5,32:4,93; %N=9,24:8,84; %Cl=4,68:5,78

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₄₃H₃₉N₅O₆

[M+H]⁺, theo tính toán: 655,2915

[M+H]⁺, theo thực nghiệm: 655,2915

Ví dụ 23. N-(3-Xyanophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-([(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%C=68,74:68,59; %H=5,64:5,5; %N=8,91:8,98; %Cl=4,51:4,48

Ví dụ 24. N-(3-Flophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-([(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%C=67,81:67,45; %H=5,69:5,61; %N=7,19:7,42; %Cl=4,55:4,84

Ví dụ 25. N-(3,4-Diflophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%C=66,28:66,56; %H=5,44:5,25; %N=7,03:7,21; %Cl=4,45:4,32

Ví dụ 26. N-(3-Flophenyl)-3-(6-{{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%C=69,24:70,16; %H=5,81:5,79; %N=7,34:7,47; %Cl=4,64:4,58

Ví dụ 27. 3-(5-Cl-2-{{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(3-flophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%C=67,1:67,68; %H=5,63:5,4; %N=7,28:7,34; %Cl=4,61:4,59

Ví dụ 28. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(5-metox-2-{{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%C=70,72:70,05; %H=6,34:5,95; %N=7,5:7,33; %Cl=4,74:4,74

Ví dụ 29. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-metoxi-2-{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%C=70,72:68,96; %H=6,34:5,78; %N=7,5:7,24; %Cl=4,74:4,62

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₄₄ H₄₆ N₄ O₅

[M+H]⁺, theo tính toán: 711,3546

[M+H]⁺, theo thực nghiệm: 711,3540

Ví dụ 30. N-{4-[(3,3-Diflopipeidin-1-yl)metyl]phenyl}-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%C=68,31:69,12; %H=5,22:4,93; %N=7,08:6,96; %Cl=4,48:4,07

Ví dụ 31. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(quinolin-6-yl)indolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%C=71,13:71,29; %H=4,69:4,39; %N=7,9:8,14; %Cl=5:4,5

Ví dụ 32. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(2-metylpyridin-4-yl)indolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%C=69,59:69,81; %H=4,94:4,53; %N=8,32:8,59; %Cl=5,27:5,01

Ví dụ 33. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)indolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%C=69,14:70,09; %H=4,81:4,55; %N=9,83:10,09; %Cl=4,98:3,26

Ví dụ 34. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(pyridin-3-yl)indolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%C=69,24:70,21; %H=4,74:4,42; %N=8,5:8,51; %Cl=5,38:3,33

Ví dụ 35. N-{4-[2-(3,3-Diflopiperidin-1-yl)etyl]phenyl}-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%C=68,61:67,96; %H=5,38:5,14; %N=6,96:6,76; %Cl=4,4:4,36

Ví dụ 36. N-{4-[2-(3,3-Diflopyrrolidin-1-yl)etyl]phenyl}-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%C=68,31:68,51; %H=5,22:4,85; %N=7,08:6,83; %Cl=4,48:4,48

Ví dụ 37. 3-(6-{[(3S)-3-(2-Aminoethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit hydroclorua

Bước A: Metyl 3-(6-{[(3S)-3-{2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxylat

Dung dịch chứa 2g hợp chất của sản phẩm điều chế 1 trong 20mL diclometan được bổ sung, ở nhiệt độ môi trường, 5,5mL N,N,N-trietylamin (6,96mMol), hợp chất chứa Sản phẩm điều chế 3' (6,96mMol), và sau đó là 0,94g hydroxybenzotriazol (HOBT) và 1,34g 1-ethyl-3-(3'-dimetylamino)propyl-carbodiimit (EDC) (6,96mMol). Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm, và sau đó được đổ lên dung dịch amoni clorua và chiết với etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô qua magiê sulphat, và sau đó lọc và cô cạn đến khô. Sản phẩm thô thu được từ đó được tinh chế bởi sắc ký qua silica gel (gradient heptan/AcOEt) để thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR: δ (400 MHz; dmso- d_6 ; 300K): 7,2-6,8 (m, 4H, H thơm, H tetrahydroisoquinolin); 7,15-6,90 (m, 4H, H thơm, tetrahydroisoquinolin); 7,00-6,80 (m, 2H, H thơm, benzodioxol); 6,68+6,55+6,25 (m, 1H, NH); 6,50-6,05 (m, 1H, H thơm, tetrahydroindolizin); 6,12 (m, 2H, Hs béo, OCH_2O); 4,95+4,20+4,10 (m, 2H, H béo, CH_2N tetrahydroisoquinolin); 4,85+4,78+3,80 (m, 1H, H béo, CH tetrahydroisoquinolin); 4,00-3,40 (m, 2H, Hs béo, CH_2N tetrahydroindolizin); 3,70-3,50 (m, 3H, COOCH_3); 2,95-2,45 (m, 2H, Hs béo, CH_2NHBoc); 2,98-2,30 (m, 2H, Hs béo, CH_2C tetrahydroindolizin); 3,00+2,60+2,42 (m, 2H, Hs béo, CH_2CH tetrahydroindolizin); 1,95-1,40 (m, 4H, Hs béo, CH_2CH_2 tetrahydroindolizin); 1,35-1,25 (m, 9H, Hs béo, tBu); 1,50-1,15 (m, 2H, Hs béo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$)

Bước B: Liti 3-(6-{{(3S)-3-{2-[(tert-butoxycacbonyl)amino]etyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxylat

Dung dịch chứa 8,26mMol hợp chất của bước A trong 24mL dioxan được bổ sung dung dịch chứa liti hydroxit (675mg, 16,1mMol). Hỗn hợp được đặt trong lò vi sóng tại 140 W, 140°C trong 2 giờ 30 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc và cho bay hơi. Chất rắn thu được từ đó được làm khô ở nhiệt độ 40°C trong lò có P₂O₅.

Bước C: tert-Butyl (2-{{(3S)-2-[(6-{{1-[(4-{{tert-butyl(dimetyl)silyl}oxy}phenyl)-(phenyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-1,3-benzodioxol-5-yl)cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl}etyl)cacbamamat

Dung dịch chứa 4,73mMol hợp chất của bước B trong 47mL diclometan được bổ sung, từng giọt, 1,2mL oxalyl clorua ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 11 giờ và sau đó đem đồng bay hơi vài lần với diclometan. Sản phẩm thu được từ đó được huyền phù hóa trong 37mL diclometan, và sau đó được bổ sung vào dung dịch chứa 7,1mMol của hợp chất thu được trong sản phẩm điều chế 8'' trong 10mL diclometan trong 0,6mL pyridin (7,1mMol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng được cô cạn và tinh chế bởi sắc ký qua silica gel (gradient diclometan/metanol) để thu được sản phẩm mong muốn.

¹H NMR: δ (400 MHz; dmso-d₆; 300K): 7,0 (m, 11H, H thơm, Ph + 4H, tetrahydroisoquinolin + 2H, PhO); 6,80-6,65 (m, 2H, H thơm, PhO); 6,95-6,85 (m, 2H, H thơm, benzodioxol); 6,70+6,40 (3tl, 1H, NH); 6,10 (m, 2H, Hs béo, OCH₂O); 5,25-4,85 (m, 1H, H thơm, tetrahydroindolizin); 5,00+4,00 (m, 2H, H béo, CH₂N tetrahydroisoquinolin); 4,90-3,60 (m, 1H, H béo, CH tetrahydroisoquinolin); 4,10-3,40 (m, 2H, Hs béo, CH₂N tetrahydroindolizin); 3,00-2,50 (m, 2H, Hs béo, CH₂C tetrahydroindolizin); 3,00+2,40 (m, 2H, Hs béo, CH₂CH tetrahydroindolizin); 3,00-2,50

(m, 2H, Hs béo, CH₂NHBoc); 1,80-1,50 (m, 4H, Hs béo, CH₂CH₂ tetrahydroindolizin); 1,50-1,30 (m, 2H, Hs béo, CH₂CH₂NHBoc); 1,35 (2s, 9H, Hs béo, tBu); 0,90 (s, 9H, Hs béo, tBu-Si); 0,10 (m, 6H, Hs béo, Me-Si)

Bước D: 3-(6-{[(3S)-3-(2-Aminoethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit hydroclorua

Dung dịch chứa 800 mg (0,92mMol) hợp chất của bước C trong 10mL metanol được bổ sung 258 mg (4,60mMol) KOH. Sau khi khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được xử lý với dung dịch HCl 4M trong 6mL dioxan. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô cạn và xử lý với dung dịch NaHCO₃ bão hòa và chiết với metylen clorua. Pha hữu cơ sau đó được làm khô qua magiê sulphat, và sau đó được lọc và cho bay hơi đến khô. Sản phẩm thô thu được từ đó được tinh chế bởi sắc ký qua silica gel (diclometan/metanol gradient). Hợp chất sau đó được hòa tan trong 5mL diclometan, và 2,5mL HCl 1M trong ete được bổ sung. Hợp chất được lọc và làm khô trong chân không. Sản phẩm mong muốn thu được dưới dạng bột.

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:thực nghiệm)

%C=69,51:69,53; %H=5,69:5,27; %N=8,11:8,04; %Cl=5,13:5,2

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₄₀H₃₈N₄O₅

[M+H]⁺, theo tính toán: 655,2915

[M+H]⁺, theo thực nghiệm: 655,2915

¹H NMR: δ (400 MHz; dmso-d₆; 300K): 9,55+9,45 (2s, 1H, OH); 7,80+7,75 (2s, 3H, NH₃⁺); 7,46-6,55 (m, 11H, H thoms, Ph + 4H, tetrahydroisoquinolin + 2H, PhO); 6,90-6,55 (m, 2H, H thoms, PhO); 7,00-6,70 (several s, 2H, H thom, benzodioxol); 5,35-5,00

(several s, 1H, H thơm, tetrahydroindolizin); 6,10 (several s, 2H, Hs béo, OCH₂O); 5,00-3,35 (several m, 4H, H béo, CH₂N tetrahydroisoquinolin + CH₂N tetrahydroindolizin); 4,85+4,75+3.60 (several m, 1H, H béo, CH tetrahydroisoquinolin); 2,85-2,45 (several m, 2H, Hs béo, CH₂NH₂); 3,00-2,45 (several m, 2H, Hs béo, CH₂C tetrahydroindolizin); 3,05+2,30 (several m, 2H, Hs béo, CH₂CH tetrahydroisoquinolin); 1,85-1,40 (several m, 2H, Hs béo, CH₂ tetrahydroisoquinolin); 1,95-1,35 (several m, 2H, Hs béo, CH₂ tetrahydroisoquinolin); 1,75-1,40 (several m, 2H, Hs béo, CH₂CH₂NH₂)

IR: ν : -OH: 3375 cm⁻¹ (phenol); ν : -NH₃⁺: 3500-2300 cm⁻¹ (muối của amin chính);

ν : >C=O 1612 cm⁻¹ + shoulder (amit)

Ví dụ 38. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết: thực nghiệm)

%C=69,71:69,62; %H=6,11:5,67; %N=7,23:7,12; %Cl=4,57:4,81

Ví dụ 39. N-(2,6-Dimethylpyridin-4-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết: thực nghiệm)

%C=69,91:69,68; %H=5,13:4,78; %N=8,15:8,03; %Cl=5,16:5,16

Ví dụ 40. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết: thực nghiệm)

%C=74,86:74,88; %H=5,64:5,31; %N=6,72:6,78

Ví dụ 41. 3-(6-{[(3S)-3-[2-(3,3-Diflopiperidin-1-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% lý thuyết: thực nghiệm)

%C=67,96:68,34; %H=5,7:5,4; %N=7,04:6,97; %Cl=4,46:4,27

Ví dụ 42. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% lý thuyết: thực nghiệm)

%C=68,82:69,46; %H=5,32:4,95; %N=8,45:8,48; %Cl=5,35:4,6

Ví dụ 43. 3-(6-{[(3S)-3-{2-[(2,2-Difloetyl)amino]etyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

Bước A: Etyl 3-(6-{[(3S)-3-{2-[(tert-butoxycacbonyl)amino]etyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxylat

Quy trình giống như được mô tả trong bước A của ví dụ 37.

Bước B: Etyl 3-(6-{[(3S)-3-{2-[(tert-butoxycacbonyl)(2,2-difloetyl)amino]etyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxylat

Huyền phù chứa 337 mg NaH (60 %) (8,41mMol) trong 13mL dimetylformamit được bổ sung, từng giọt, dung dịch chứa 1,01g (1,68mMol) hợp chất của bước A trong 13mL dimetylformamit. Huyền phù sau phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường

trong 15 phút và sau đó được bổ sung 1,08g (5,04mMol) 2,2-difloetyl triflometansulphonat trong 13mL dimetylformamit. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Một dung dịch chứa 20mL amoni clorua bão hòa được bổ sung. Dung dịch được chiết với etyl axetat. Pha hữu cơ sau đó được làm khô qua MgSO_4 , lọc và cô cạn đến khô. Sau khi tinh chế bởi sắc ký cột qua silica gel (xyclohexan/etyl axetat), sản phẩm mong muốn thu được dưới dạng dầu.

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{CN}_3\text{O}_7$

$[\text{M}+\text{H}]^+$, theo tính toán: 680,3142

$[\text{M}+\text{H}]^+$, theo thực nghiệm: 680,3145

^1H NMR: δ (400 MHz; $\text{dmsO}-d_6$; 300K): 7,25-6,90 (m, 4H, H thơm, tetrahydroisoquinolin); 7,10-6,75 (m, 2H, H thơm, benzodioxol); 6,40-6,05 (m, 1H, H thơm, tetrahydroindolizin); 6,10 (m, 2H, Hs béo, OCH_2O); 6,25-5,90 (m, 1H, Hs béo, CHF_2); 4,95-4,10 (m, 2H, H béo, CH_2N tetrahydroisoquinolin); 4,80+3,80 (2m, 1H, H béo, CH tetrahydroisoquinolin); 4,10-4,00 (m, 2H, CH_2 Et); 4,05-3,40 (m, 2H, H béo, CH_2N tetrahydroindolizin); 3,60-2,60 (m, 4H, H béo, $\text{CH}_2\text{CHF}_2 + \text{CH}_2\text{NBoc}$); 3,00-2,35 (m, 2H, Hs béo, CH_2C tetrahydroindolizin); 3,00+2,45 (m, 2H, Hs béo, CH_2CH tetrahydroisoquinolin); 1,95+1,40 (m, 4H, Hs béo, CH_2CH_2 tetrahydroindolizin); 1,40 (m, 9H, Hs béo, ^tBu); 1,65-1,20 (m, 2H, Hs béo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NBoc}$); 1,18+1,10 (2t, 3H, Hs béo CH_3 Et)

Bước C: tert-Butyl (2-((3S)-2-((6-((4-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)phenyl)(phenyl)cacbamoyl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-1,3-benzodioxol-5-yl)cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl)ethyl)(2,2-difloetyl)cacbamat

Quy trình giống như được mô tả trong các bước B và C của ví dụ 37.

^1H NMR: δ (400 MHz; dms -d_6 ; 300K): 7,30-6,60 (m, 9H, H thơm, 4H tetrahydroisoquinolin + Ph); 6,90-6,70 (m, 2H, H thơm, benzodioxol); 6,80-6,60 (m, 4H, PhO); 6,10 (m, 2H, Hs béo, OCH_2O); 6,20-5,90 (m, 1H, Hs béo, CHF_2); 5,50-4,80 (4s, 1H, H thơm, tetrahydroindolizin); 5,20-4,00 (m, 2H, H béo, CH_2N tetrahydroisoquinolin); 4,80+4,70+3,50 (3m, 1H, H béo, CH tetrahydroisoquinolin); 4,20-3,40 (m, 2H, H béo, CH_2N tetrahydroindolizin); 3,60-3,10 (m, 4H, H béo, $\text{CH}_2\text{CHF}_2 + \text{CH}_2\text{NBoc}$); 3,00+2,60 (m, 2H, Hs béo, CH_2CH tetrahydroisoquinolin); 3,00-2,50 (m, 2H, Hs béo, CH_2C tetrahydroindolizin); 1,80+1,50 (m, 4H, Hs béo, CH_2CH_2 tetrahydroindolizin); 1,60-1,30 (m, 2H, Hs béo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NBoc}$); 1,40-1,30 (m, 9H, Hs béo, tBu); 0,90 (4s, 9H, Hs béo, tBu-Si); 0,10 (4s, 6H, Hs béo, Me-Si)

Bước D: 3-(6-{[(3S)-3-{2-[(2,2-Difloetyl)amino]etyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

Dung dịch chứa 933 mg (1,00mMol) hợp chất của bước C trong 10mL metanol được bổ sung 280 mg (5,00mMol) KOH. Sau khi khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được xử lý với dung dịch HCl 4M trong 6mL dioxan. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô cạn và xử lý với dung dịch NaHCO_3 bão hòa và sau đó chiết với metylen clorua. Pha hữu cơ sau đó được làm khô qua magiê sulphat, và sau đó được lọc và cô cạn đến khô. Sản phẩm thô thu được từ đó được tinh chế bởi sắc ký qua silica gel (diclometan/metanol gradient) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng bột.

Vi phân tích nguyên tố: (%), lý thuyết:thực nghiệm)

%C=70,18;69,79; %H=5,61;5,67; %N=7,79;7,7

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{42}H_{40}F_2N_4O_5$

$[M+H]^+$, theo tính toán: 655,2915

$[M+H]^+$, theo thực nghiệm: 655,2915

Ví dụ 44. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3S)-3-[2-(3-metoxiazetidin-1-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết: thực nghiệm)

%C=72,91:72,73; %H=6,12:5,67; %N=7,73:7,74

Ví dụ 45. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-{1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-pyrazol-4-yl}indolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết: thực nghiệm)

%C=66,27:66,05; %H=5,43:5,27; %N=11,04:11,07; %Cl=4,66:4,61

Ví dụ 46. N-(3-Flopyridin-4-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizin-1-carboxamit hydroclorua

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{38}H_{29}FN_4O_5$

$[M+H]^+$, theo tính toán: 641,2195

$[M+H]^+$, theo thực nghiệm: 641,2195

Ví dụ 47. 3-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết: thực nghiệm)

%C=69,72:69,53; %H=5,53:5,6; %N=11,29:10,85

Ví dụ 48. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết:theo thực nghiệm)

%C=70,9:70,89; %H=5,79:5,56; %N=10,88:10,8

Ví dụ 49. 3-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(pyridin-4-yl)indolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết: thực nghiệm)

%C=68,42:68,17; %H=4,65:4,48; %N=8,63:8,48; %Cl=5,46:5,13

Ví dụ 50. 3-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(1-metyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)indolizin-1-carboxamit

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết: thực nghiệm)

%C=72,12:71,58; %H=4,84:4,84; %N=10,51:10,48

Ví dụ 51. N-(4-Hydroxyphenyl)-N-(imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết: thực nghiệm)

%C=68,81:68,28; %H=4,62:4,59; %N=10,03:9,66; %Cl=5,08:4,81

Ví dụ 52. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(2-([(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(1-metyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)indolizin-1-carboxamit

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết: thực nghiệm)

%C=76,05:75,88; %H=5,26:5,24; %N=11,09:11,09

Ví dụ 53. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-([(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)indolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết: thực nghiệm)

%C=69,14:69,65; %H=4,81:4,75; %N=9,83:9,79; %Cl=4,98:4,7

Ví dụ 54. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-([(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(6-metylpyridin-3-yl)indolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết: thực nghiệm)

%C=69,59:68,78; %H=4,94:5; %N=8,32:8,33; %Cl=5,27:5,18

Ví dụ 55. N-(5-Flopyridin-3-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-([(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizin-1-carboxamit

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết: thực nghiệm)

%C=71,24:70,77; %H=4,56:4,36; %N=8,75:8,82

Ví dụ 56. N-(4-Hydroxyphenyl)-N-(2-metoxypyridin-4-yl)-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizin-1-carboxamit

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{39}H_{32}N_4O_6$

$[M+H]^+$, theo tính toán: 653,2395

$[M+H]^+$, theo thực nghiệm: 653,2385

Ví dụ 57. 3-[6-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcacbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

Vi phân tích nguyên tố: %, theo thực nghiệm (lý thuyết)

%C=74,17(74,62); %H=5,43(5,44); %N=6,87(6,87)

Ví dụ 58. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-[2-(propan-2-yl)pyridin-4-yl]indolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết: thực nghiệm)

%C=70,23:69,95; %H=5,32:5,4; %N=7,99:7,99; %Cl=5,06:4,92

Ví dụ 59. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)indolizin-1-carboxamit

Vi phân tích nguyên tố: (% , lý thuyết: thực nghiệm)

%C=70,68:70,47; %H=4,56:4,61; %N=12,68:12,45

Ví dụ 60. 3-(5-Flo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl} phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)indolizin-1-carboxamit

Vi phân tích nguyên tố: %, thực nghiệm (lý thuyết)

%C=71,85(72,11);%H=4,78(5,04);%N=10,79(11,68)

Ví dụ 61. 3-(5-Flo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl} phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

Vi phân tích nguyên tố: %, theo thực nghiệm (lý thuyết)

%C=72,31(71,62);%H=5,6(5,68);%N=10,94(11,6)

Ví dụ 62. 3-(5-Flo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl} phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(pyridin-4-yl)indolizin-1-carboxamit

Vi phân tích nguyên tố: %, theo thực nghiệm (lý thuyết)

%C=74,08(74,48);%H=4,82(4,9);%N=8,59(9,39)

Ví dụ 63. 3-(5-Flo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl} phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)indolizin-1-carboxamit

Vi phân tích nguyên tố: %, theo thực nghiệm (lý thuyết)

%C=73,14(73,95);%H=4,83(4,96);%N=10,29(10,78)

Ví dụ 64. 3-(5-Flo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl} phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

Vi phân tích nguyên tố: %, theo thực nghiệm (lý thuyết)

%C=74,61(73,98);%H=5,26(5,54);%N=8,94(9,33)

Ví dụ 65. 3-(5-Flo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

Vi phân tích nguyên tố: %, theo thực nghiệm (lý thuyết)

%C=73,59(73,49);%H=5,22(5,55);%N=9,93(10,71)

Ví dụ 66. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)indolizin-1-carboxamit

Vi phân tích nguyên tố: %, theo thực nghiệm (lý thuyết)

%C=68,57(68,77);%H=3,92(4,4);%N=14,21(14,77)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{38}H_{29}N_7O_5$

$[M+H]^+$, theo tính toán: 664,2303

$[M+H]^+$, theo thực nghiệm: 664,2310

Ví dụ 67. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-oxidopyridin-4-yl)indolizin-1-carboxamit

Vi phân tích nguyên tố: %, theo thực nghiệm (lý thuyết)

%C=69,7(71,46);%H=4,43(4,73);%N=8,54(8,77)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{38}H_{30}N_4O_6$

$[M+H]^+$, theo tính toán: 639,2238

$[M+H]^+$, theo thực nghiệm: 639,2234

Ví dụ 68. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(2-{\[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl\}phenyl)-N-(pyridin-4-yl)indolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: %, theo thực nghiệm (lý thuyết)

%C=71,97(72,25);%H=5,21(5,08);%N=8,99(9,11);%Cl=5,32(5,76)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{37}H_{30}N_4O_3$

$[M+H]^+$, theo tính toán: 579,2391

$[M+H]^+$, theo thực nghiệm: 579,2403

Ví dụ 69. N-(4-Hydroxyphenyl)-N-(1-metyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-3-(6-{\[(3R)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl\}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit hydroclorua

Vi phân tích nguyên tố: %, theo thực nghiệm (lý thuyết)

%C=67,63(68,06);%H=5,27(5,95);%N=10,08(10,13);%Cl=4,53(4,27)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{47}H_{48}N_6O_6$

$[M+H]^+$, theo tính toán: 793,3708

$[M+H]^+$, theo thực nghiệm: 793,3704

Ví dụ 70. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)indolizin-1-carboxamit

Bước A: N-[4-[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxyphenyl]-3-[6-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)indolizin-1-carboxamit

Sản phẩm có tên trên tiêu đề thu được theo như quy trình của bước A của ví dụ 86, thay thế hợp chất của sản phẩm điều chế 36'' cùng với sản phẩm điều chế 35''.

LCMS: $[M+H]^+ = 791,4$ so với 791,3 theo tính toán

Bước B: N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)indolizin-1-carboxamit

Quy trình giống như được mô tả trong bước D của ví dụ 1. Sản phẩm thu được từ đó được đưa vào bước chuyển hóa thành muối với HCl trong etc.

IR (ATR) cm^{-1} : 2500 đến 3000 ν -OH, 1614 ν >C=O amit, 1236 ν >C-O-C<,

740 γ >CH-Ar

Vi phân tích nguyên tố: %, theo thực nghiệm (lý thuyết)

%C=71,07(70,99); %H=4,45(4,77); %N=12,37(12,42)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $\text{C}_{40}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5$

$[M+H]^+$, theo tính toán: 677,2507

$[M+H]^+$, theo thực nghiệm: 677,2510

Ví dụ 71. 4-[(4-Hydroxyphenyl){[3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizin-1-yl]carbonyl}amino]-1-methylpyridinium clorua

Bước A: 4-[(4-Hydroxyphenyl){[3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizin-1-yl]carbonyl}amino]-1-methyl pyridinium iotua

Hợp chất của ví dụ 21 (311mg, 0,5mMol) được hòa tan trong diclometan và rửa với dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa. Sau khi làm khô pha hữu cơ qua magiê sulphat và cho bay hơi đến khô, phần còn lại được hòa tan trong etanol (30mL). Metyl iotua (45μL, 0.7mMol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 40°C. Dung dịch thu được được cho bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế qua silica gel cột sử dụng diclometan và metanol làm dung môi. Hợp chất thu được ở dạng bột màu trắng được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

¹H NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm: 9,95 (bs, 1 H), 8,6-8,45 (m, 2 H), 8,35-8,05 (several m, 1 H), 8,3-8 (several m, 1 H), 7,45-6,7 (several m, 8 H), 7,4-6,9 (several m, 4 H), 6,45-6,3 (several s, 1 H), 6,45-6,3 (m, 2 H), 6,15 (s, 2 H), 5,05-3,55 (several d, 2 H), 4,75/3,8 (m+m, 1 H), 4,15 (2*s, 3 H), 2,95-2,1 (several m, 2 H), 1-0,15 (several m, 3 H)

Bước B: 4-[(4-Hydroxyphenyl){[3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizin-1-yl]carbonyl}amino]-1-methyl pyridinium clorua

Hợp chất của bước trước (320mg, 0,42mMol) được hòa tan trong metanol (20mL), và sau đó bạc cacbonat (173mg, 0,628mMol) được bổ sung, theo từng phần, qua 10 phút. Huyền phù sau phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường; kết tủa được lọc và rửa với metanol. Chất sau lọc được cô cạn đến khô, và sau đó được xử lý với 50mL dung dịch axit hydrochloric 2N, gia nhiệt ở 60°C trong 30 phút và sau đó cô cạn đến khô. Sản phẩm cuối cùng thu được sau khi tinh chế qua silica cột C18 sử dụng dung dịch 0,1%

axit hydrochloric và axetonitril làm dung môi. Hợp chất có tên trên tiêu đề thu được ở dạng bột màu trắng được làm đông khô trong hỗn hợp chứa nước/axetonitril.

IR (ATR) cm^{-1} : 3388 ν -OH phenol, 1650 + 1627 ν $>\text{C}=\text{O}$ amit

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $\text{C}_{39}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_5$

$[\text{M}]^+$, theo tính toán = 637,2445.

$[\text{M}]^+$, theo thực nghiệm = 637,2431

Các hợp chất của các ví dụ 72, 73, 77, 78-80, 84 và 85 được tổng hợp theo quy trình của ví dụ 3 sử dụng axit của sản phẩm điều chế 7, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin thích hợp hoặc hợp chất thích hợp thu được theo một trong các sản phẩm điều chế 1' đến 7', và amin NHR_3R_4 thích hợp.

Ví dụ 72. N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-6-(6-([(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrol[1,2-a]pyrazin-8-carboxamit

LC/MS ($\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$) 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,47 (Phương pháp B), cần hiểu là RT biểu thị thời gian lưu trữ.

Ví dụ 73. N-Etyl-N-(4-hydroxyphenyl)-6-(6-([(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrol[1,2-a]pyrazin-8-carboxamit

LC/MS ($\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5$) 579 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,55 (Phương pháp B)

Ví dụ 74. 3-[6-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcacbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

LC/MS ($C_{33}H_{31}N_3O_5$) 550 $[M+H]^+$; RT 1,24 (Phương pháp B)

Ví dụ 75. 3-[6-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcarbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-ethyl-N-(4-hydroxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

LC/MS ($C_{34}H_{33}N_3O_5$) 564 $[M+H]^+$; RT 1,30 (Phương pháp B)

Ví dụ 76. N-Butyl-3-[6-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcarbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

LC/MS ($C_{36}H_{37}N_3O_5$) 592 $[M+H]^+$; RT 1,39 (Phương pháp B)

Ví dụ 77. N-Etyl-N-(4-hydroxyphenyl)-6-(6-([(3S)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl))-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrol[1,2-a]pyrazin-8-carboxamit

LC/MS ($C_{34}H_{34}N_4O_5$) 579 $[M+H]^+$; RT 1,50 (Phương pháp B)

Ví dụ 78. N,N-Dibutyl-6-(6-([(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl))-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrol[1,2-a]pyrazin-8-carboxamit

LC/MS ($C_{34}H_{42}N_4O_4$) 571 $[M+H]^+$; RT 1,79 (Phương pháp B)

Ví dụ 79. N-Butyl-N-(4-hydroxyphenyl)-6-(6-([(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl))-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrol[1,2-a]pyrazin-8-carboxamit

LC/MS ($C_{36}H_{38}N_4O_5$) 607 $[M+H]^+$; RT 1,65 (Phương pháp B)

Ví dụ 80. N-(4-Hydroxyphenyl)-6-(6-([(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl))-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrol[1,2-a]pyrazin-8-carboxamit

LC/MS ($C_{35}H_{36}N_4O_5$) 593 $[M+H]^+$; RT 1,58 (Phương pháp B)

Ví dụ 81. N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

LC/MS ($C_{34}H_{33}N_3O_5$) 564 $[M+H]^+$; RT 2,48 (Phương pháp A)

Ví dụ 82. N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-(6-{[(3S)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

LC/MS ($C_{34}H_{33}N_3O_5$) 564 $[M+H]^+$; RT 2,55 (Phương pháp A)

Ví dụ 83. 3-[6-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcacbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metylindolizin-1-carboxamit

LC/MS ($C_{33}H_{27}N_3O_5$) 546 $[M+H]^+$; RT 2,40 (Phương pháp A)

Ví dụ 84. 6-[6-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcacbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-1,2,3,4-tetrahydropyrol[1,2-a]pyrazin-8-carboxamit

LC/MS ($C_{32}H_{30}N_4O_5$) 551 $[M+H]^+$; RT 1,45 (Phương pháp B)

Ví dụ 85. 6-[6-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcacbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-etyl-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrol[1,2-a]pyrazin-8-carboxamit

LC/MS ($C_{33}H_{32}N_4O_5$) 565 $[M+H]^+$; RT 1,49 (Phương pháp B)

Ví dụ 86. N-(4-Hydroxyphenyl)-3-[6-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-(3-metylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)indolizin-1-carboxamit hydroclorua

Bước A: N-[4-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxyphenyl]-3-[6-[(3R)-3-methyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-(3-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)indolizin-1-carboxamit

Dung dịch chứa 0,6g axit -(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizin-1-carboxylic (1,3mMol) trong 6mL dicloetan được bổ sung 0,18mL -clo-N,N,2-trimethyl-prop-1-en-1-amin (2mMol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ và sau đó được bổ sung 0,8g hợp chất của sản phẩm điều chế 36" (2,2mMol). Hỗn hợp được đem hồi lưu trong 20 giờ và sau đó được làm lạnh và pha loãng với hỗn hợp diclometan và dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Sau khi tách các pha, pha hữu cơ được làm khô qua MgSO₄ và cô cạn đến khô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bởi sắc ký qua silica gel (gradient diclometan/metanol).

LC/MS: $[M+H]^+ = 791,4$ so với 791,3 theo tính toán

Bước B: N-(4-Hydroxyphenyl)-3-[6-[(3R)-3-methyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-(3-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)indolizin-1-carboxamit hydroclorua

Quy trình giống với phương thức được mô tả trong bước D của ví dụ 1. Sản phẩm thu được được trải qua bước chuyển đổi thành muối với HCl trong ete.

IR (ATR) cm^{-1} : 2500 đến 3000 ν -OH, 1614 ν $>\text{C}=\text{O}$ amit, 1236 ν $>\text{C}-\text{O}-\text{C}<$,

740 γ $>\text{CH}-\text{Ar}$

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₄₀H₃₂N₆O₅

$[M+H]^+$, theo tính toán: 677,2507

$[M+H]^+$, theo thực nghiệm: 677,2506

NGHIÊN CỨU DƯỢC LÝ

Ví dụ A: Ức chế Bcl-2 bằng kỹ thuật phân cực huỳnh quang

Kiểm tra phân cực huỳnh quang được thực hiện trên khay vi thể (384 giếng). Protein Bcl-2, dán nhãn (histag-Bcl-2, sao cho Bcl-2 tương ứng với mã số truy cập chính UniProtKB®: P10415), tại nồng độ cuối $2,50 \times 10^{-8}$ M, được trộn với peptit huỳnh quang (Fluorescein-REIGAQLRRMADDLNAQY), tại nồng độ cuối $1,00 \times 10^{-8}$ M trong dung dịch đệm (Hepes 10mM, NaCl 150mM, Tween20 0,05%, pH 7,4), gia tăng hoặc không gia tăng nồng độ của các hợp chất thử nghiệm. Sau khi ủ trong 2 giờ, phân cực huỳnh quang được định lượng.

Kết quả được biểu thị qua IC_{50} (nồng độ của hợp chất mà ức chế phân cực huỳnh quang đến 50%) và được trình bày trong Bảng 1 dưới đây.

Kết quả chỉ ra rằng hợp chất theo sáng chế ức chế sự tương tác giữa protein Bcl-2 và peptit huỳnh quang được mô tả trên đây.

Ví dụ B: Hiệu ứng gây độc tế bào in vitro

Nghiên cứu gây độc tế bào được thực hiện trên RS4;11 dòng tế bào ung thư máu. Các tế bào được phân bố trên các khay vi thể và được tiếp xúc với các hợp chất thử nghiệm trong 48 giờ. Khả năng sống của tế bào sau đó được định lượng bằng một phép thử đo màu, Microculture Tetrazolium Assay (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

Kết quả được biểu thị bằng IC_{50} (nồng độ hợp chất ức chế khả năng sống của tế bào bằng 50%) và được trình bày trong Bảng 1 dưới đây.

Kết quả cho thấy rằng các hợp chất theo sáng chế là có gây độc tế bào.

Bảng 1: IC₅₀ của sự ức chế Bcl-2 (thử nghiệm phân cực huỳnh quang)
và hiệu ứng gây độc tế bào đối với các tế bào RS4;11

	IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4;11		IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4;11
Ví dụ 1	17,9	11,3	Ví dụ 29	19,0	163
Ví dụ 2	17,0	36	Ví dụ 30	10,4	52,3
Ví dụ 3	33,6	66,5	Ví dụ 31	5,4	13,7
Ví dụ 4	56,4	251	Ví dụ 32	5,0	32,7
Ví dụ 5	55,9	416	Ví dụ 33	4,6	6,33
Ví dụ 6	60,3	161	Ví dụ 34	5,6	27,3
Ví dụ 7	46,4	108	Ví dụ 35	15,1	62,2
Ví dụ 8	24,5	20,5	Ví dụ 36	12,6	49,7
Ví dụ 9	40,6	780	Ví dụ 37	2,9	24,7
Ví dụ 10	24,7	439	Ví dụ 38	4,6	9,52
Ví dụ 11	10,9	83,7	Ví dụ 39	4,6	26,3
Ví dụ 12	10,4	116	Ví dụ 40	6,0	49
Ví dụ 13	5,8	33,65	Ví dụ 41	41,5	294
Ví dụ 14	3,7	7.6	Ví dụ 42	5,1	57,6
Ví dụ 15	5,7	166	Ví dụ 43	4,8	26
Ví dụ 16	7,5	252	Ví dụ 44	2,9	8,56
Ví dụ 17	3,4	11,8	Ví dụ 45	3,8	63,8
Ví dụ 18	7,5	47,7	Ví dụ 46	4,1	27,9
Ví dụ 19	8,0	235	Ví dụ 47	4,3	90,1
Ví dụ 20	11,1	205	Ví dụ 48	3,6	24,7
Ví dụ 21	4,6	25.3	Ví dụ 49	3,7	84,7
Ví dụ 22	12,9	263	Ví dụ 50	2,2	28,2
Ví dụ 23	3,8	9,99	Ví dụ 51	4,8	68,8
Ví dụ 24	6,2	28,4	Ví dụ 52	7,9	20,9
Ví dụ 25	7,9	30	Ví dụ 53	5,4	70,9
Ví dụ 26	16,6	300	Ví dụ 54	6,6	45
Ví dụ 27	7,7	44,1	Ví dụ 55	5,5	22,8
Ví dụ 28	8,8	112	Ví dụ 56	4,7	36,7

	IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4;11		IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4;11
Ví dụ 57	21,2	282	Ví dụ 72	90,2	1520
Ví dụ 58	6,4	68,5	Ví dụ 73	83,6	1320
Ví dụ 59	4,0	21,2	Ví dụ 74	68,7	1340
Ví dụ 60	5,4	60,3	Ví dụ 75	67,7	1360
Ví dụ 61	7,0	61,3	Ví dụ 76	77,6	1630
Ví dụ 62	5,6	96,6	Ví dụ 77	25,1% @10 μ M	1880
Ví dụ 63	6,2	25,4	Ví dụ 78	823,3	1880
Ví dụ 64	7,8	282	Ví dụ 79	99,1	1010
Ví dụ 65	5,3	62,8	Ví dụ 80	299,3	1880
Ví dụ 66	4,7	42	Ví dụ 81	12,1	778
Ví dụ 67	ND	ND	Ví dụ 82	42% @10 μ M	1880
Ví dụ 68	8,3	82,4	Ví dụ 83	35,8	1500
Ví dụ 69	4,6	1,38	Ví dụ 84	524,9	ND
Ví dụ 70	5,2	6,17	Ví dụ 85	242,7	ND
Ví dụ 71	49	ND	Ví dụ 86	5	20,1

ND: không xác định

Đối với các chất ức chế một phần, phần trăm sự ức chế phân cực huỳnh quang đối với một nồng độ đã cho của hợp chất thử nghiệm được chỉ rõ. Theo đó, 25,1% @10 μ M có nghĩa là 25,1% sự ức chế phân cực huỳnh quang được quan sát đối với hợp chất thử nghiệm có nồng độ bằng 10 μ M.

Ví dụ C: Cảm ứng caspase in vivo

Khả năng các hợp chất theo sáng chết hoạt hóa caspase 3 được đánh giá trong một mô hình ghép ngoại lai của tế bào ung thư máu RS4;11.

1x10⁷ tế bào RS4;11 được ghép dưới da vào những con chuột bị ức chế suy giảm miễn dịch (giống SCID). 25 đến 30 ngày sau cấy ghép, những con chuột được điều trị

bằng cách cho uống các hợp chất khác nhau. Mười sáu giờ sau trị liệu, các khối u được thu hồi và được làm phân giải, và hoạt động của caspase 3 được định lượng trong các sản phẩm phân giải khối u.

Việc định lượng enzym được thực hiện bằng cách khảo nghiệm sự xuất hiện của một sản phẩm tách từ flogenic (hoạt động DEVDase, Promega). Nó được thể hiện dưới dạng của một yếu tố kích hoạt tương ứng với tỷ lệ giữa các hoạt động của hai caspase: hoạt động của những con chuột được điều trị chia cho hoạt động của chuột đối chứng.

Kết quả cho thấy rằng các hợp chất theo sáng chế có khả năng gây ra sự chết theo chương trình trong các tế bào khối u RS4;11 in vivo.

Ví dụ D: Định lượng dạng phân tách của caspase3 in vivo

Khả năng hoạt hóa caspase3 của các hợp chất của sáng chế được đánh giá trong một mô hình ghép ngoại lai của các tế bào ung thư máu RS4;11.

1×10^7 tế bào RS4;11 được ghép dưới da vào những con chuột bị ức chế suy giảm miễn dịch (giống SCID). 25 đến 30 ngày sau cấy ghép, những con chuột được điều trị bằng cách cho uống các hợp chất khác nhau. Sau trị liệu, các khối u được thu hồi và được làm phân giải, và dạng phân tách (hoạt hóa) của caspase 3 được định lượng trong các sản phẩm phân giải khối u.

Việc định lượng được thực hiện bằng cách sử dụng thử nghiệm "Meso Scale Discovery (MSD) ELISA platform", cụ thể là thử nghiệm dạng phân tách của caspase3. Nó được biểu thị ở dạng một yếu tố hoạt hóa tương ứng với tỷ lệ giữa lượng caspase3 được phân tách trong những con chuột được điều trị chia cho lượng caspase3 được phân tách trong chuột đối chứng.

Kết quả cho thấy rằng các hợp chất của sáng chế có khả năng gây ra sự chết theo chương trình trong các tế bào khối u RS4;11 *in vivo*.

Bảng 2: Các nhân tố hoạt hóa caspase (thử nghiệm phân tách caspase 3 MSD trên các khối u của những con chuột được điều trị so với chuột đối chứng) *in vivo*, sau khi điều trị bằng đường uống (liều chính xác trong ngoặc)

Hợp chất được thử nghiệm	Khoảng thời gian sau khi mỗi khối u được loại bỏ (T)	Nhân tố hoạt hóa $\pm$ SEM (so với đối chứng)
Ví dụ 2	6 giờ	14,6 (50 mg/kg)
Ví dụ 13	2 giờ	23,1 (50 mg/kg)
Ví dụ 17	2 giờ	15,3 (50 mg/kg)
Ví dụ 21	2 giờ	24,8 $\pm$ 1,4 (50 mg/kg)
Ví dụ 32	2 giờ	54,4 $\pm$ 2,8 (25 mg/kg)
Ví dụ 33	2 giờ	31,1 $\pm$ 10,8 (25 mg/kg)
Ví dụ 38	2 giờ	27,5 $\pm$ 2,6 (25 mg/kg)
Ví dụ 39	2 giờ	34,1 $\pm$ 2,4 (25 mg/kg)
Ví dụ 42	2 giờ	77,5 $\pm$ 4,8 (25 mg/kg)
Ví dụ 50	2 giờ	45,2 $\pm$ 3,9 (25 mg/kg)
Ví dụ 56	2 giờ	10,3 $\pm$ 4,2 (25 mg/kg)

Ví dụ E: Hoạt động chống ung thư *in vivo*

Hoạt động chống ung thư của các hợp chất theo sáng chế được đánh giá trong một mô hình ghép ngoại lai của các tế bào ung thư máu RS4;11.

1×10^7 tế bào RS4;11 được cấy ghép dưới da vào những con chuột bị ức chế miễn dịch (chủng SCID). 25 đến 30 ngày sau khi cấy ghép, khi khối ung thư đạt tới khoảng 150mm^3 , những con chuột được điều trị bằng cách cho uống các hợp chất khác nhau

trong hai chế độ khác nhau. Khối ung thư được đo hai lần hàng tuần từ khi bắt đầu điều trị.

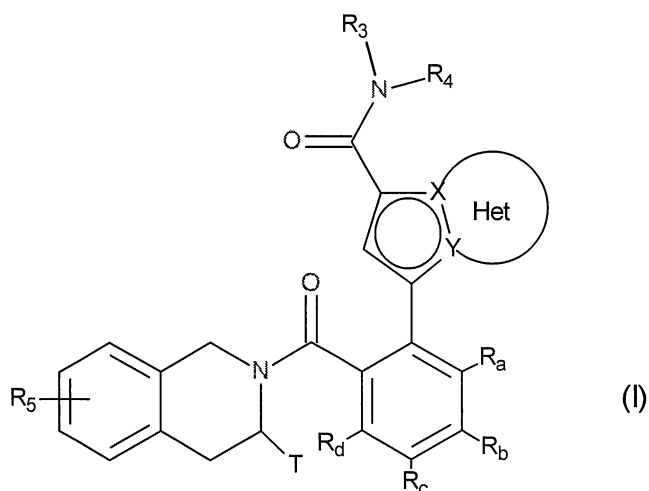
Kết quả thu được cho thấy các hợp chất theo sáng chế có khả năng gây ra sự suy thoái khối u đáng kể trong quá trình điều trị.

Ví dụ E: Dược phẩm: Viên nén

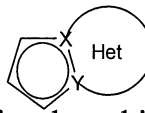
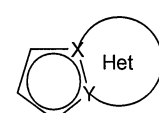
1000 viên nén chứa liều lượng 5mg hợp chất được chọn từ ví dụ 1 đến 811	5g
Tinh bột mì.....	20g
Tinh bột ngô	20g
Lactoza	30g
Magiê stearat	2g
Silic đioxit.....	1g
Hydroxypropylxenluloza	2g

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

- ♦ X và Y là nguyên tử cacbon hoặc nitơ, được hiểu rằng chúng có thể không đồng thời là hai nguyên tử cacbon hoặc hai nguyên tử nitơ;
- ♦ Phần tử Het của nhóm  là vòng thơm hoặc không thơm chứa 5, 6 hoặc 7 cạnh, ngoài một nitơ được biểu diễn bởi X hoặc Y có thể chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại chọn độc lập từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, được hiểu rằng nitơ ở đây có thể được thế bởi nhóm là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc nhóm -C(O)-O-Alk trong đó Alk là nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;
- ♦ trong đó phần tử Het của nhóm  được định nghĩa trong công thức (I) có thể được thế bởi từ một đến ba nhóm được chọn từ nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hydroxyl, (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, NR₁'R₁' và halogen, được hiểu rằng R₁' và R₁' độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

- ♦ T là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý bởi một đến ba nguyên tử halogen, nhóm (C₂-C₄)alkyl-NR₁R₂, hoặc nhóm (C₁-C₄)alkyl-OR₆;
- ♦ R₁ và R₂ độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

hoặc R₁ và R₂ tạo với nguyên tử nitơ liên kết với chúng thành heteroxycloalkyl;
- ♦ R₃ là nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng, aryl hoặc heteroaryl, hai nhóm sau có thể được thế bởi từ một đến ba nhóm được chọn từ halogen, (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh và xyano, được hiểu rằng một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của nhóm trước đó, hoặc các nguyên tử cacbon của các nhóm thế có thể của chúng, có thể bị đoteri hóa;
- ♦ R₄ là nhóm 4-hydroxyphenyl, được hiểu rằng một hay nhiều nguyên tử cacbon của nhóm trước đó, hoặc các nguyên tử cacbon của nhóm thế có thể của nó, có thể bị đoteri hóa;
- ♦ R₅ là nguyên tử hydro hoặc halogen, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh;
- ♦ R₆ là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;
- ♦ R_a và R_d mỗi nhóm là nguyên tử hydro và (R_b, R_c), cùng với các nguyên tử cacbon liên kết với chúng, tạo thành nhóm 1,3-dioxolan hoặc nhóm 1,4-dioxan; hoặc R_a, R_c và R_d mỗi nhóm là nguyên tử hydro và R_b là hydro, halogen, metyl hoặc metoxy; hoặc R_a, R_b và R_d mỗi nhóm là nguyên tử hydro và R_c là nhóm hydroxy hoặc metoxy;

được hiểu rằng:

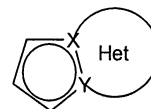
- "aryl" có nghĩa là nhóm phenyl, naphthyl, biphenyl hoặc indenyl;

- "heteroaryl" có nghĩa là bất kỳ nhóm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 5 đến 10 cạnh, có ít nhất một phần tử thơm và chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ (bao gồm nitơ bậc bốn);
- "xycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm carboxylic không thơm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 3 đến 10 cạnh;
- "heteroxycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm vòng ngưng tụ hoặc vòng xoắn đơn vòng hoặc hai vòng, không thơm, chứa từ 3 đến 10 cạnh, và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại chọn từ oxy, lưu huỳnh, SO, SO₂ và nitơ;

các nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl vì thế có thể được xác định và các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C₃-C₆)spiro, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C₁-C₆)alkyl-S-, hydroxy, oxo (hoặc *N*-oxit khi thích hợp), nitro, xyano, -COOR', -OCOR', NR'R'', (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, triflometoxy, (C₁-C₆)alkylsulphonyl, halogen, nhóm aryl, heteroaryl, aryloxy, arylthio, xycloalkyl, heteroxycloalkyl thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc nhóm alkyl, được hiểu rằng R' và R'', độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang của chúng, và các muối cộng của chúng với axit hoặc bazơ được dụng.

2. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó nhóm



là một trong các nhóm sau: 5,6,7,8-tetrahydroindolizin được thế tùy ý bởi nhóm amino; indolizin; 1,2,3,4-tetrahydropyrol[1,2-*a*]pyrazin được thế tùy ý bởi metyl; pyrol[1,2-*a*]pyrimidin.

3. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1 hoặc 2, trong đó T là nguyên tử hydro, nhóm methyl, nhóm 2-(morpholin-4-yl)ethyl, 3-(morpholin-4-yl)propyl, -CH₂-OH, 2-aminoethyl, 2-(3,3-difloperidin-1-yl)ethyl, 2-[(2,2-difloetyl)amino]ethyl hoặc 2-(3-metoxiazetidin-1-yl)ethyl.

4. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R₃ là nhóm heteroaryl được chọn từ các nhóm sau: 1*H*-indol, 2,3-dihydro-1*H*-indol, 1*H*-indazol, pyridin, 1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin, 1*H*-pyrazol, imidazo[1,2-*a*]pyridin, pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin, và 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin, tất cả có thể được thế tùy ý bởi nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

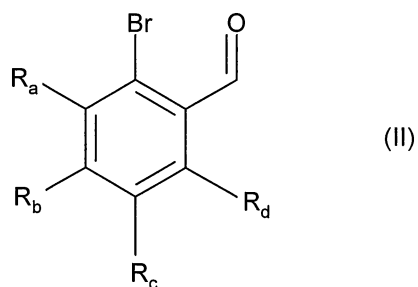
5. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm sau:

- *N*-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3*R*)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-{1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1*H*-indol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit,
- *N*-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3*S*)-3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit,
- *N*-{3-flo-4-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl}-*N*-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3*R*)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizin-1-carboxamit,
- *N*-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3*R*)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(pyridin-4-yl)indolizin-1-carboxamit,
- *N*-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3*R*)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(2-metylpyridin-4-yl)indolizin-1-carboxamit,

- *N*-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3*R*)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(1-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-indolizin-1-carboxamit,
- *N*-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3*R*)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit,
- *N*-(2,6-dimetylpyridin-4-yl)-*N*-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3*R*)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizin-1-carboxamit,
- *N*-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3*R*)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit,
- 3-(5-clo-2-{[(3*R*)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]cacbonyl}phenyl)-*N*-(4-hydroxyphenyl)-*N*-(1-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)indolizin-1-carboxamit,
- *N*-(4-hydroxyphenyl)-*N*-(2-metoxypyridin-4-yl)-3-(6-{[(3*R*)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizin-1-carboxamit,

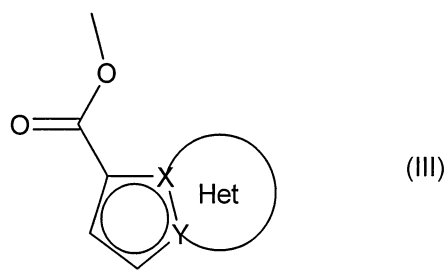
các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang của chúng, và các muối cộng của chúng với axit hoặc bazơ được dụng.

6. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ hợp chất có công thức (II) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu:



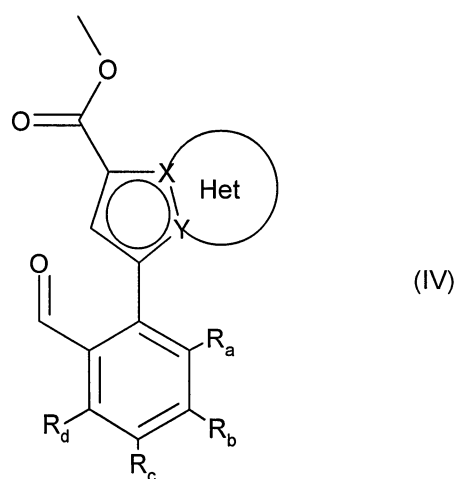
trong đó R_a , R_b , R_c và R_d được định nghĩa như với công thức (I);

hợp chất có công thức (II) được đưa qua phản ứng Heck, trong dung môi nước hoặc hữu cơ, có mặt của chất xúc tác paladin, bazơ, phosphin và hợp chất có công thức (III):



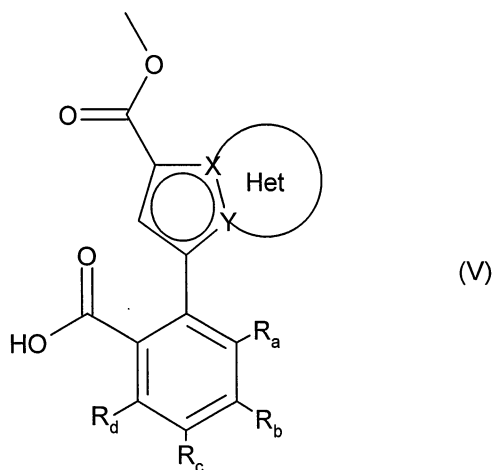
trong đó nhóm X, Y và Het được định nghĩa như với công thức (I);

để thu được hợp chất có công thức (IV):



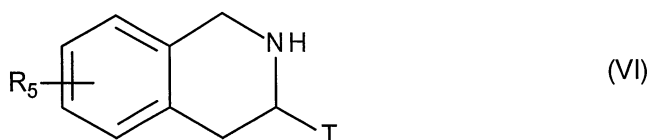
trong đó R_a , R_b , R_c , R_d , X, Y và Het được định nghĩa như với công thức (I);

nhóm chức andehit của hợp chất có công thức (IV) được oxy hóa với axit carboxylic để tạo thành hợp chất có công thức (V):



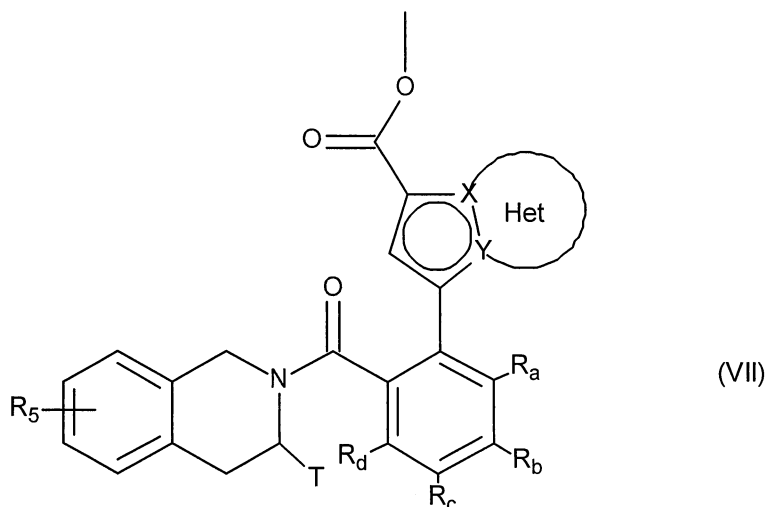
trong đó R_a , R_b , R_c , R_d , X, Y và Het được định nghĩa như với công thức (I);

hợp chất có công thức (V) được đưa vào liên kết peptit với hợp chất có công thức (VI):



trong đó T và R_5 được định nghĩa như với công thức (I);

để thu được hợp chất có công thức (VII):



trong đó R_a , R_b , R_c , R_d , T , R_5 , X , Y và Het được định nghĩa như với công thức (I);

nhóm chức este của hợp chất có công thức (VII) được thủy phân để thu được axit carboxylic hoặc carboxylat tương ứng, có thể được chuyển đổi thành dẫn xuất axit như axyl clorua hoặc anhydrit trước khi được liên kết với một amin NHR_3R_4 trong đó R_3 và R_4 được định nghĩa giống như với công thức (I), để thu được hợp chất có công thức (I);

hợp chất có công thức (I) có thể được tinh chế theo kỹ thuật tách thông thường, được chuyển hóa, nếu cần, thành các muối cộng của nó với một axit hoặc bazơ được dụng mà được tách tùy ý thành đồng phân của nó theo một kỹ thuật tách thông thường;

được hiểu rằng, tại thời điểm bất kỳ được coi là thích hợp trong quá trình được mô tả ở trên, một số nhóm (hydroxy, amino, v.v.) của chất phản ứng ban đầu hoặc chất trung gian của quy trình tổng hợp có thể được bảo vệ, sau đó được loại bỏ, theo các yêu cầu của quy trình tổng hợp.

7. Quy trình theo điểm 6 để điều chế hợp chất có công thức (I), trong đó một trong các nhóm R_3 hoặc R_4 được thế bởi nhóm chức hydroxy, đặc trưng là amin NHR_3R_4 được trải qua phản ứng bảo vệ nhóm chức hydroxy trước khi bắt cặp bất kỳ với axit carboxylic được tạo từ hợp chất có công thức (VII), hoặc với một dẫn xuất axit tương ứng của nó,

hợp chất bảo vệ của công thức (I) thu được sau đó được đưa vào phản ứng loại bảo vệ và sau đó được tùy ý chuyển đổi thành một trong những muối cộng của nó với một axit hoặc bazơ được dụng.

8. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 hoặc muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dụng kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.

9. Tổ hợp gồm hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 với chất ngừa ung thư được chọn từ các chất gây ung thư, chất độc phân bào, chất chống chuyển hóa, chất ức chế proteasom, chất ức chế kinaza và kháng thể.

10. Dược phẩm chứa tổ hợp theo điểm 9 kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.